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.

СІЧЕНЬ-ЛЮТИЙ
2016 ● Київ
ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 1

З М І С Т

ЮВІЛЕЇ

З нагоди 80-річчя видатного сподвижника та лідера фармації професора Дмитра Степановича Волоха 3

ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

Черкашина А. В. Аналіз асортименту лікарських засобів для лікування акне на фармацевтичному ринку України 6

Глущенко О. М., Тернова О. М., Каневський Р. С. Порівняльна оцінка ринків дерматологічних лікарських засобів із кортикостероїдами України та Російської Федерації 12

Дроздова А. О., Соловйов О. С. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України на наявність аерозолів 19

ОСВІТА

Бойко А. І. Формування та розвиток системи післядипломної освіти провізорів із фармацевтичної інформатики 26

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

Бавикіна М. Л., Вишневська Л. І., Мегалінський В. А. Дослідження з вибору солюбілізатора у разі розроблення вагінального гелю з олією розторопші плямистої 33

Романіна Д. М., Гладишев В. В., Бурлака Б. С. Вивчення реологічних властивостей м'якої лікарської форми празиквантелу для зовнішнього застосування 39

Тихонов О. І., Бобро С. Г., Блажеєвський М. Є. Кількісне визначення вмісту фенольних сполук у гелі з фенольним гідрофобним препаратом прополісу та азелаїновою кислотою .. 45

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Жук Ю. М., Васюк С. О. Спектрофотометричне визначення соталолу в таблетках 49

ФАРМАКОГНОСТИЧНІ, ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Крутських А. А., Кисличенко В. С., Омельченко З. І. Ідентифікація та визначення кількісного вмісту флавоноїдів у льонку звичайного (*Linaria vulgaris* Mill.) траві 56

Винницька Р. Б. Дослідження фталатів скабіози голубиної (*Scabiosa columbaria* L.) 59

Лукіна І. А., Мазулін О. В. Дослідження нітратного забруднення та елементного складу рослинної сировини та настоїв із *Polygonum hydropiper* L. та *Polygonum persicaria* L. 64

ВИРОБНИЦТВО, КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ

Чорнокнижний С. І., Чепляка О. М. Геращенко І. І. Лабораторне виготовлення та контроль якості лікарської композиції на основі нанокремнезему та поліметилсилоксану 70

© Фармацевтичний журнал, 2016

СУДОВА ФАРМАЦІЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ПРАВО

Шаповалова В. О., Васіна Ю. В., Шаповалов В. В., Ковальова К. І. Вивчення системи обігу екстемпоральних лікарських засобів в Україні на засадах фармацевтичного права 77

ЗАГАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Малюгіна О. О., Мазулін О. В., Бєленічев І. Ф., Смойловська Г. П. Вивчення гострої токсичності ліпофільних екстрактів каротиноїдовмісних сортів роду Чорнобривці (*Tagetes* L.) 86

Серединська Н. М., Сушинська А. А., Хоменко В. С., Омельяненко З. П., Бершова Т. А. Кардіотропна дія целекоксибу за комбінованого застосування з амлодипіном у щурів на тлі ад'ювантного артриту, поєднаного з артеріальною гіпертензією 91

НЕКРОЛОГИ

Пам'яті видатного вченого та педагога Петюніна Геннадія Павловича 98

Пам'яті видатного вченого Оридороги Валентина Олександровича 100

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ 102

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» 25. 02. 2016 р., протокол № 02; також Вченою радою при Національному фармацевтичному університеті від 28. 01. 2016 р., протокол № 5.

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

Фармацевтичний журнал № 1, січень-лютий, 2016. 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.

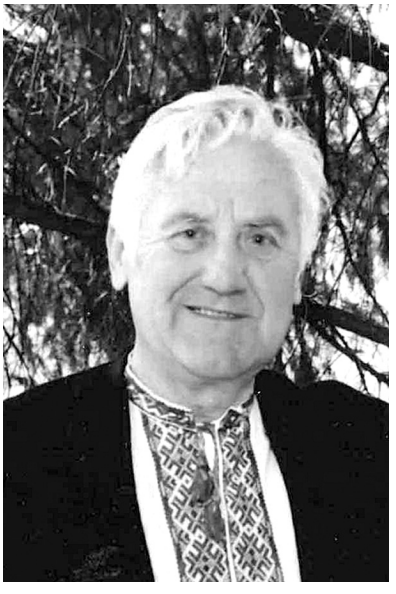
Головний редактор В. В. Трохимчук.
Редактор (відповідальний секретар) І. О. Власенко.
Технічний редактор Т. А. Тромса. Верстка Ю. І. Литвиненко.
Коректор Л. П. Бабенко.

Здано до набору 13. 05. 2016 р. Підписано до друку 31. 05. 2016 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. № 13127.
Друк ПАТ «ПВК «ДЕСНА». Проспект Перемоги, 62. м. Чернігів, 14000. Свідоцтво ДК № 4292 від 02. 04. 2012 року.

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

За багато років роботи у аптечній службі
Іще ні разу на своїм віку
Не завагалось дивне моє серце,
Що вибрав я професію таку.
А, навпаки, вистукує гучніше,
Підказує: «Ти правильно живеш!»
Бо, що в житті є дійсно важливіше,
Коли не лиш для себе, ай для інших
Частинку свого серця віддаєш!
Волох Дмитро

З НАГОДИ 80-РІЧЧЯ ВИДАТНОГО СПОДВИЖНИКА ТА ЛІДЕРА ФАРМАЦІЇ ПРОФЕСОРА ДМИТРА СТЕПАНОВИЧА ВОЛОХА



29 січня 2016 р. відсвяткували ювілей сподвижника та лідера фармації, науковця, педагога, доктора фармацевтичних наук, академіка Міжнародної академії інформатизації при ООН, професора, Заслуженого працівника охорони здоров'я України Волоха Дмитра Степановича.

Дмитро Степанович народився у 1936 р. у селі Горобіївка, Срібнянського району Чернігівської області в родині селян-робітників. Батько завідував кінним господарством колгоспу, мати Дмитра Степановича працювала в ланці. В селі вона найкраще ткала і вишивала. Один із таких вишитих маминими руками рушник, як цінну реліквію, зберігає Дмитро Степанович. У родині Волохів дуже любили співати, любов до української пісні батьки передали і своєму синові. Так пісня стала своєрідним оберегом у житті Дмитра Степановича.

Після закінчення у 1954 р. Озерянської середньої школи Д. С. Волох вступив до фармацевтичного факультету Львівського державного медичного інституту. Під час навчання завідував сільською аптекою в Ічнянському районі.

Потім послідовно піднімався службовими сходами – спершу був одним із чильників обласного аптекоуправління, далі заступником начальника та начальником Головного аптечного управління МОЗ УССР. За період його керівництва розбудовано аптечну мережу України, зміцнено матеріальну базу аптек, створено Республіканське виробниче об'єднання «Укрфармація».

У квітні 1986 р. Д. С. Волоха, одного з перших працівників МОЗ УССР, було направлено до Чорнобиля для організації та забезпечення медичної допомоги контингенту ліквідаторів наслідків аварії на атомній електростанції. Під час ліквідації наслідків чорнобильської катастрофи Д. С. Волох працював у Чорнобильській поліклініці, відповідаючи за медичне забезпечення людей, які працювали в зоні реактора. У не такі далекі часи, щоб ми не казали, держава

ISSN 0367-3057, Фармацевтичний журнал, 2016, № 1

вміла шанувати людей самовідданих не за особисту відданість зверхникам влади, а за трудовий внесок. Саме тому в Дмитра Степановича Волоха стільки всіляких високих відзнак. Він має ордени «Трудового Червоного прапора» й «Знак пошани», низку медалей. Він став Відмінником охорони здоров'я України, Заслуженим працівником охорони здоров'я республіки і це не за красиві очі та буйну сиву чуприну, а за плідну працю.

Цього самого 1986 р. Дмитро Степанович захистив кандидатську дисертацію, а через п'ять років у 1991 р. – докторську на тему «Наукові основи та шляхи підвищення соціально-економічної ефективності управління лікарським забезпеченням». У жовтні 1998 р. його обрано дійсним членом Міжнародної академії інформатизації.

Дмитро Степанович займається продовженням впровадження комп'ютерних технологій, комунікацій для машинного оброблення структурно-статистичних даних стосовно проблем створювання автоматизованих систем збору, накопичення та сервісної подачі інформації щодо наявності та застосування у практичній охороні здоров'я сучасних лікарських засобів.

У 1992 р. Д. С. Волох одним із перших в Україні створив спільне англо-українське підприємство «Тамбрандс» із виробництва предметів санітарії та гігієни та був призначений його президентом.

У серпні 1997 р. Дмитра Степановича обрано за конкурсом на посаду декана фармацевтичного факультету та завідувача кафедри фармації у складі Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Професора Волоха Д. С. поважають та люблять студенти. Насамперед за кредо – непохитно стояти за Україну, її високу гідність вберегти, його гасло – «Дай, Боже, рідній землі щасливої долі». Його мрія – щоб більше у нас було порядних і працьовитих людей, справжніх патріотів України. Він – блискучий аналітик, прекрасний педагог, чудовий організатор навчального процесу, висококласний фахівець.

Професор Д. С. Волох є автором більш ніж 200 наукових праць, зокрема 5 монографій, 3 довідників та низки навчальних посібників. Серед його наукових праць у співавторстві: «Довідник аналогів лікарських засобів», «Довідник провізора-аналітика», «Лікарські засоби та їх аналоги», «Історія фармації України» тощо. Наукові дослідження присвячені удосконаленню організаційної структури фармацевтичної галузі та впровадженню в практику науково-методичних розробок по створенню та модернізації аптечної системи України.

За Наказом Міністерства освіти і науки України Дмитро Степанович очолював комісію з акредитації фармацевтичних факультетів різних медичних вищих навчальних закладів України, брав участь в розробленні інструктивно-методичних рекомендацій з організації та підготовки акредитації підприємств, установ та організацій, що здійснюють роздрібну та оптову реалізацію лікарських засобів та виробів медичного призначення, опрацювання матеріалів стосовно змін та доповнень до законодавчої бази України.

Не тільки науковими надбаннями відзначена діяльність Дмитра Степановича, а і глибиною творчої краси. Він має прекрасний голос, який не раз бентежив душу піснями у його виконанні. А ще п'янять жагучим почуттям родинності, проникаючи у саму душу, його вірші:

Пора щемливо-золота –
Моєї осені літа,
Крилом журливим в вирій...
І я прошу їх – не спішить!
Так швидко-швидко не летіть,
За обрій в небі синім.
Ще не допитий келих днів,
Не сказано ще стільки слів,
А є про що сказати...
Ще пісня у душі дзвенить,
І птахом в небеса летить,
І мрії ще крилаті...
Ви не спішить, мої літа!
Пора у мене золота!
Та вас не перейняти.

Його високий талант вченого, педагога, організатора розкривався і розкривається впродовж усього життєвого шляху. Вічної юності Вам і нових злетів на орлиних крилах науки і на крилах солов'їної пісні, доброго здоров'я і плідної роботи на благо нашої України!

Редакція «Фармацевтичного журналу»
Колектив фармацевтичного факультету НМУ ім. О. О. Богомольця
Співробітники фармацевтичних кафедр НМАПО імені П. Л. Шупика
Фармацевтична спільнота України, друзі, учні, студенти

ISSN 0367-3057, Фармацевтичний журнал, 2016, № 1

ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

УДК 615.26:616.53-002:339.13.021

А. В. ЧЕРКАШИНА, канд. фарм. наук
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АКНЕ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Ключові слова: акне, лікарські засоби, поширеність, фармацевтичний ринок

Акне є одним із найрозповсюдженіших медико-соціальних захворювань шкіри та підшкірної клітковини. За відносно незначних змін фізичного стану хворих акне суттєво погіршує психоемоційну та соціальну складові якості їх життя, особливо підлітків та молоді, нерідко стає причиною невпевненості та неповноцінності, депресій, дисморфофобії, а в окремих випадках навіть суїцидальних спроб [1–4].

Акне (синонім вугрова хвороба) – це хронічне мультифакторіальне захворювання апарату сальних залоз, що проявляється переважно в пубертатному віці й характеризується гіперпродукцією шкірного сала, порушенням процесів фолікулярної кератинізації, колонізацією *Propionibacterium acnes* та запаленням. Акне проявляється незапальними (комедонами), запальними елементами ураження, до яких належать папули, пустули, кісти і вузли, та наслідками у вигляді рубців (постакне); при цьому типовими локалізаціями уражень є обличчя, спина та грудна ділянка [1–3, 5, 6].

За даними Американської академії дерматології (American Academy of Dermatology) 85% американців хоча б раз у житті страждали на акне, а 60 млн. (20% населення) мають активну форму захворювання. Серед загальної кількості хворих 30% лікуються ОТС-препаратами, 20% звертаються до спеціалізованих дерматологічних центрів і лише 10% звертаються за допомогою до лікарів (частка звернень до лікарів із приводу акне становить 4%, найчастіше звертаються пацієнти у віці 15–19 років) [6–10].

Серед мешканців Австралії акне спостерігають у 27,7% школярів у віці 10–12 років і у 93,3% підлітків у віці 16–18 років. Дослідження, які здійснили в Перу, свідчить про поширеність акне серед 16,33% школярів і 71,23% студентів. Деякі дослідження свідчать про високу поширеність акне серед підлітків (близько 90% у Бельгії та Китаї, 50% в Англії) [4–10].

В Україні статистичний облік хворих на акне не здійснюють, але, на думку експертів, акне та акнеформні дерматози посідають одне з перших місць у структурі всіх уражень шкіри та підшкірної клітковини [1, 11].

Останній звіт експертів Глобального Альянсу з покращення наслідків акне підкреслює важливість розгляду акне як хронічного захворювання, яке чинить серйозний вплив на якість життя пацієнтів і потребує активних терапевтичних підходів. На думку експертів, не існує жодного випадку акне, коли можна виправдати виникнення постакне-рубців, що може бути зумовлено пізнім звертанням пацієнтів, неналежним доглядом за шкірою або неналежним лікуванням акне на різних етапах [4, 5].

З огляду на вищезазначене можна стверджувати, що забезпечення хворих достатньою кількістю ефективних, безпечних і доступних препаратів для лікування цієї нозології є актуальним питанням процесу фармакотерапії.

Метою роботи було дослідження асортименту лікарських засобів (ЛЗ) для лікування акне на фармацевтичному ринку України.

© А. В. Черкашина, 2016

Матеріали та методи дослідження

Під час дослідження ми використовували дані інформаційно-пошукової системи «Державний реєстр лікарських засобів України» та довідника «Компендіум 2014 – лікарські засоби» [12, 13].

Серед основних методів дослідження застосовували такі: системний, порівняльний і мета-аналіз (вивчення вітчизняних та іноземних публікацій щодо проблеми акне, статистичних даних); маркетинговий аналіз (аналіз структури ринку ЛЗ); графічний метод (наочне, схематичне подання результатів дослідження), а також метод описового та абстрактного моделювання й узагальнення (формулювання висновків і рекомендацій) [14, 15].

Результати дослідження та обговорення

Під час лікування акне застосовують засоби як місцевої, так і системної терапії, що зумовлено тривалістю та ступенем тяжкості захворювання [1–3].

Відповідно до АТС-класифікації препарати для лікування акне (D10) належать до групи дерматологічних засобів, що містить 2 підгрупи: місцеві засоби для лікування акне (D10A) та препарати для системного лікування (D10B) [12].

За результатами дослідження встановлено, що на ринку України препарати для лікування акне представлені 25 торговельними назвами (станом на вересень 2015 р.) [13].

Відомості щодо наявних на фармацевтичному ринку груп ЛЗ, торговельних назв ЛЗ і їх виробників наведено в таблиці.

Таблиця

Лікарські засоби для лікування акне на фармацевтичному ринку України

Група препаратів	Торговельна назва	Виробник
Місцеві засоби для лікування акне		
Пероксиди (бензоїлу пероксид)	Угресол	Фармасайнс Інк., Канада
Ретиноїди для місцевого лікування акне	Дерива водний гель	Гленмарк Фармасьютікалз ЛТД, Індія
	Дерива С гель	
	Ізотрексин	Стіфел Лабораторіз, Ірландія
Протимікробні препарати для лікування акне	Далацин	Фармація і Алджон Компані, США
	Акнесепт	«Ядран» Галенська Лабораторія д. д., Хорватія
	Еритроміцин	ВАТ «Нижфарм», Російська Федерація
	Надоксин	Вокхардт Лімітед, Індія
	Дуак	Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Великобританія
	Зинерит	Астеллас Фарма Юроп Б. В., Нідерланди
Сірковмісні лікарські засоби	Сірчана мазь проста	ЗАТ ФФ «Віола», Запоріжжя
		ПАТ «Лубнифарм», Лубни
		ТОВ «Тернофарм», Тернопіль
		ПАТ «Фітофарм», Артемівськ
Інші лікарські засоби для місцевого лікування акне	Акнестоп	ПАТ «Київмедпрепарат», Київ
	Азогель	ПАТ «Фітофарм», Артемівськ
	Угрин	ВАТ «Червона зірка», Харків
	Скінорен	Байєр Хелскер Мануфактурінг С. Р. Л., Італія
	Акне-дерм	ФП «Унія», Трудовий кооператив, Польща
	Куріозин	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
Препарати для системного лікування		
Ретиноїди для лікування акне	Акнетін	С. М. Б. Технолоджі СА, Бельгія
	Роаккутан	Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія
Інші препарати для системного застосування акне	Лома Люкс Акне	Хіл Інк., США

За результатами структурного аналізу ринку ЛЗ для місцевого лікування акне (за кількістю торговельних назв із урахуванням лікарських форм і без урахування дозувань) установлено, що цей сегмент представлено 22 торговельними назвами і сформовано на 31,8% препаратами українського виробництва, що відповідно становить 7 найменувань (рис. 1).

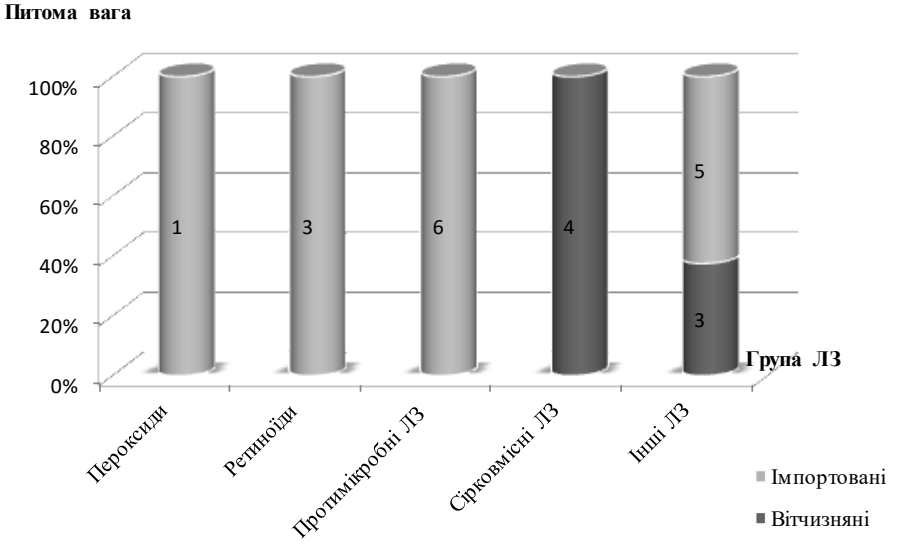


Рис. 1. **Співвідношення різних груп лікарських засобів для місцевої терапії акне**

Група препаратів «Пероксиди» (бензоїлу пероксид) представлена 1 імпортованим препаратом Угресол, група препаратів «Ретиноїди для місцевого лікування акне» представлена 3 імпортованими препаратами – Дерива водний гель, Дерива С гель та Ізотрексин, група «Протимікробні препарати для лікування акне» представлена 6 закордонними препаратами – Далацин, Акнесепт, Еритроміцин, Надоксин, Дуак і Зинерит.

ЛЗ групи «Сірковмісні лікарські засоби», а саме препарати з однойменною назвою «Сірчана мазь проста», виробляють 4 українські виробники: ЗАТ ФФ «Віола», ПАТ «Лубнифарм», ТОВ «Тернофарм», ПАТ «Фітофарм».

Серед «Інших ЛЗ для місцевого лікування акне» 3 препарати українського виробництва (ЛЗ на основі кислоти азелаїнової – Акнестоп та Азогель, а також комплексний фітопрепарат Угрин) та 5 імпортованих препаратів (ЛЗ на основі кислоти азелаїнової – Скінорен у формі гелю й крему та Акне-дерм, а також Куріозин на основі цинку гіалуронату у формі гелю та розчину).

За результатами дослідження встановлено, що імпортовані ЛЗ для місцевої терапії акне становлять 68,2% (15 найменувань) від загальної кількості й представлені виробниками з 11 країн світу.

Наступним етапом дослідження стало проведення структурного аналізу ЛЗ для системної терапії акне (за кількістю торговельних назв із урахуванням лікарських форм і без урахування дозувань).

Так, група «Ретиноїди для лікування акне» представлена 2 імпортованими ЛЗ – Акнетін і Роаккутан, група «Інші препарати для системного застосування при акне» налічує один препарат – Лома Люкс Акне.

Як випливає з результатів дослідження, цей сегмент представлений лише 3 торговельними назвами і формується лише ЛЗ закордонного виробництва, що свідчить

про залежність від імпорту та низький рівень фізичної та економічної доступності для споживачів.

Визначено, що імпортовані ЛЗ для терапії акне становлять 72% (18 найменувань) від загальної кількості й представлені виробниками з 13 країн світу (рис. 2).

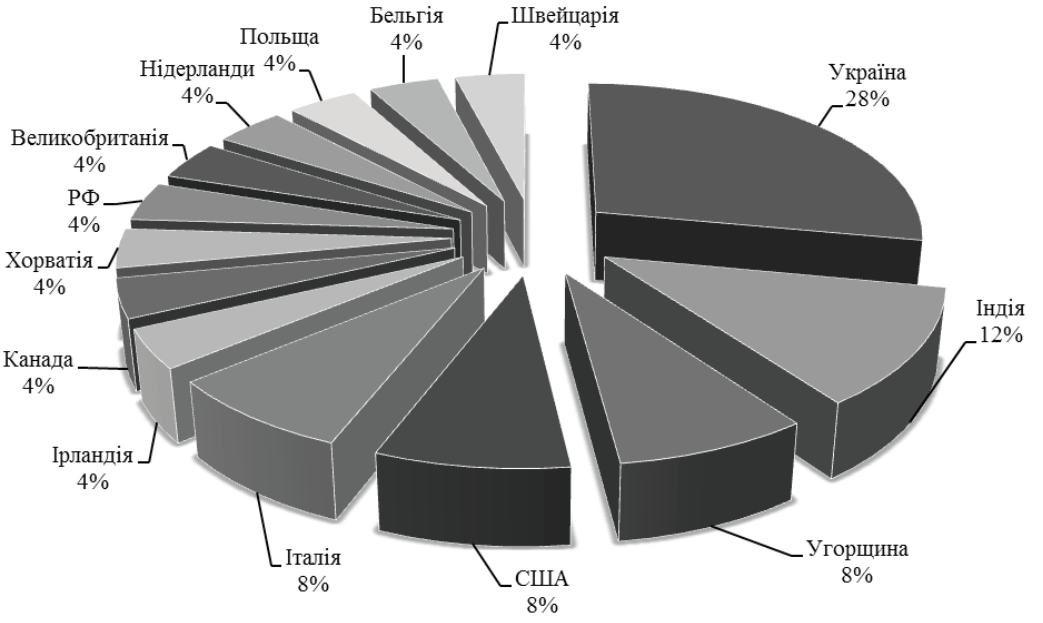


Рис. 2. **Країни-виробники лікарських засобів для лікування акне на фармацевтичному ринку України**

Таким чином, можна стверджувати, що асортимент ЛЗ для лікування акне на фармацевтичному ринку України представлений переважно імпортованими препаратами (усі ЛЗ для системної терапії і три групи з п'яти для місцевої терапії), що утворює негативну ситуацію, пов'язану з відсутністю вітчизняних аналогів.

Така тенденція свідчить про ризики фізичної доступності ЛЗ (залежність від регулярності поставок в Україну) для хворих, які страждають на акне, та економічної доступності (висока вартість ЛЗ), і відображає негативну ситуацію на фармацевтичному ринку України в цілому.

В и с н о в к и

1. На фармацевтичному ринку України препарати для лікування акне представлені 25 торговельними назвами, з яких 3 ЛЗ застосовують для системної терапії, а 22 – для місцевої терапії.

2. Вітчизняні ЛЗ для лікування акне представлені 7 найменуваннями і становлять лише 28% від загальної кількості, їх виробляють 5 українських виробників. Імпортовані ЛЗ для лікування акне представлені 18 найменуваннями, становлять 72% від загальної кількості й їх виробляють закордонні фармацевтичні компанії з 13 країн світу.

3. Усі ЛЗ для системної терапії акне і переважна кількість ЛЗ для місцевої терапії (три групи з п'яти) представлені імпортованими препаратами, які не мають вітчизняних аналогів, що свідчить про залежність від імпорту та низький рівень фізичної та економічної доступності для споживачів.

Список використаної літератури

1. Адаптовані клінічні настанови з діагностики та лікування акне [Електронний ресурс]. – К., 2012. – Режим доступу: http://www.moz-derm.org.ua/wp-content/uploads/2011/08/UA-Acne-guidelines.pdf

2. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний: Пер. с англ. / Под ред. *А. Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти*. – М.: МедПресс-информ, 2008. – 736 с.

3. *Самцов А. В.* Акне и акнеформные дерматозы: монография. – М.: Ютком, 2009. – 288 с.

4. *Hay R. J., Johns N. E., Williams H. C. et al.* The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions [Electronic Resource] // J. Invest. Dermatol. – 2014. – V. 134 (6). – P. 1527–1534. – Mode of access: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24166134

5. Global burden of disease. World Health Organization [Electronic Resource]. – Mode of access: http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease/en/

6. *Schofield J. K., Grindlay D., Williams H. C.* Skin conditions in the UK: a Health Care Needs Assessment. – UK: Centre of Evidence Based Dermatology, University of Nottingham, 2009. – 158 p.

7. *Andersen L. K., Davis M. D.* The Epidemiology of Skin and Skin-Related Diseases: A Review of Population-Based Studies Performed by Using the Rochester Epidemiology Project // Mayo Clinic Proceedings. – 2013. – V. 88, Issue 12. – P. 1462–1467.

8. Prevalence of Skin Disorders in the Population. Incidence and Prevalence [Electronic resource]. – Mode of access: http://www.globale-dermatologie.com/en/prevalence-de-problemes-de-peaux-dans-la-population

9. *Louise K., Andersen M. D., Mark D. et al.* The Epidemiology of Skin and Skin-Related Disease: A Review of Population-Based Studies From the Rochester Epidemiology Project [Electronic resource] // Mayo Clinic Proceedings. – 2013. – V. 88 (12). – P. 1462–1467. – Mode of access: //www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC 3905957

10. Prevalence Statistics for Types of Skin conditions [Electronic Resource]. Incidence and Prevalence – Mode of access: http://www.rightdiagnosis.com/s/skin_conditions/prevalence-types.htm

11. Результати діяльності галузі охорони здоровя України: 2013 [Електронний ресурс]. – К., 2014. – 172 с. – Режим доступу: http://www.uiph.kiev.ua /dawnload/Vidavnictvo/Rezultati%20dijalnosti%20OZ.%202013.pdf

12. Довідник «Компендиум 2014 – лекарственные средства» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://compendium.com.ua/

13. Інформаційно-пошукова система «Державний реєстр лікарських засобів України» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.drlz.kiev.ua

14. *Котвицкая А. А., Карло В. В.* Маркетинговый анализ ассортимента украинского рынка лекарственных препаратов, применяемых для лечения псориаза // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2013. – № 3. – С. 50–53.

15. *Мнушко З. Н., Пестун И. В*. Теория и практика маркетинговых исследований в фармации: Монография. – Харьков: Изд-во НФаУ, 2008. – 308 с.

Надійшла до редакції 14 грудня 2015 року.

А. В. Черкашина
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ

Ключевые слова: акне, лекарственные средства, распространенность, фармацевтический рынок

А Н Н О Т А Ц И Я

Акне является одним из наиболее распространенных медико-социальных заболеваний кожи и подкожной клетчатки, которое существенно ухудшает психоэмоциональную и социальную составляющие качества жизни больных. Актуальным вопросом процесса фармакотерапии является обеспечение больных достаточным количеством эффективных, безопасных и доступных препаратов для лечения этой нозологии, поэтому целью работы было исследование ассортимента лекарственных средств для лечения акне на фармацевтическом рынке Украины.

Для исследования использовали данные информационно-поисковой системы «Государственный реестр лекарственных средств Украины» и справочника «Компендиум 2014 – лекарственные средства». Методы исследования: системный, сравнительный и мета-анализ (изучение отечественных и иностранных публикаций относительно проблемы акне, статистических данных), маркетинговый анализ (анализ структуры рынка лекарственных средств), графический метод (наглядное, схематическое представле-

ние результатов исследования), а также метод описательного и абстрактного моделирования и обобщения (формулирование выводов и рекомендаций).

При лечении акне применяют средства местной и системной терапии, которые на фармацевтическом рынке Украины представлены 25 торговыми названиями. Отечественные лекарственные средства для лечения акне, представлены 7 наименованиями, составляющими лишь 28% от общего количества, их производят 5 украинских производителей. Импортируемые лекарственные средства для лечения акне представлены 18 наименованиями, составляют 72% от общего количества и их производят зарубежные фармацевтические компании из 13 стран мира. Все лекарственные средства для системной терапии акне и большинство лекарственных средств для местной терапии (3 группы из 5) представлены лишь импортируемыми препаратами, не имеющими отечественных аналогов, что свидетельствует об импортозависимости и о низком уровне физической и экономической доступности для потребителей.

A. V. Cherkashyna
National University of Pharmacy, Kharkiv

ANALYSIS OF THE RANGE OF MEDICINES FOR TREATMENT OF ACNE ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE

Key words: acne, medicines, prevalence, pharmaceutical market

A B S T R A C T

Acne is one of the most common medico-social diseases of the skin and subcutaneous tissue; it significantly affects the psycho-emotional and the social components of the life's quality of patients. The topical issue of pharmacotherapy is providing patients with a sufficient number of effective, safe and affordable medicines for the treatment of this nosology, therefore the research of the range of medicines for treatment of acne in the pharmaceutical market of Ukraine became the purpose of the work.

The data of the Information Retrieval System «State Register of Medicines of Ukraine» and the reference book «The Compendium 2014 – Medicines» were used for the study. The following methods of research were used: systematic, comparative and meta-analysis (the study of domestic and foreign publications on the problem of acne, statistics); marketing analysis (the analysis of the structure of the market of medicines); graphical method (visual, diagrammatic representation of the results of the research), as well as the method of narrative and abstract modeling and synthesis (the formulation of the conclusions and recommendations).

In the treatment of acne means of local and systemic therapy, which in the pharmaceutical market of Ukraine are presented by 25 trade names, are applied. The domestic medicines for treatment of acne are presented by 7 names, account for only 28% of the total, and are produced by 5 Ukrainian producers. The imported medicines for treatment of acne are presented by 18 names, account for 72% of the total, and are manufactured by foreign pharmaceutical companies from 13 countries of the world. All medicines for the systemic therapy of acne and the majority of medicines for the local therapy (3 groups of 5) are presented only by the imported preparations without domestic counterparts that indicate to the dependence on imports and to the low level of physical and economic availability to consumers.

Електронна адреса для листування з автором: alinacherkashyna85@gmail.com

УДК 614.27:339.13+615.26+615.357](477)(470+571)
О. М. ГЛУЩЕНКО[1], *канд. фарм. наук, доцент,*
О. М. ТЕРНОВА[2], *канд. фарм. наук,*
Р. С. КАНЕВСЬКИЙ[1]
[1] *Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ*
[2] *ДП «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ*

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА РИНКІВ ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ІЗ КОРТИКОСТЕРОЇДАМИ УКРАЇНИ ТА РОСІЙСЬКОЇ ФЕДЕРАЦІЇ

Ключові слова: фармацевтичний ринок, дерматологічні лікарські засоби, кортикостероїди, асортимент

Однією з актуальних медико-соціальних проблем сьогодення є поширення росту запальних захворювань шкіри. Так, на атопічний дерматит (АД), контактний дерматит та екзему в багатьох країнах страждає близько 25% населення. В Україні за останні вісім років розповсюдженість АД зросла на 15%, контактного дерматиту – в 4,9 раза. Захворюваність дітей дерматитами у 2 рази перевищує захворюваність дорослих [1].

Важливе місце в лікуванні АД посідає топічна терапія. Базисними препаратами для місцевого лікування АД є кортикостероїди (КС), що впливають на різні ланки патогенезу захворювання. Для зменшення ймовірності прояву системної побічної дії використовують саме місцеві форми КС: креми, мазі, гелі, лосьйони. Тому вивчення ринку дерматологічних лікарських засобів із кортикостероїдами є актуальним.

Мета роботи – виконати порівняльне оцінювання асортименту дерматологічних лікарських засобів (ЛЗ) із КС на фармацевтичних ринках України та Російської Федерації для визначення перспектив розроблення нових лікарських препаратів із КС.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалами для дослідження слугували державні електронні та паперові джерела інформації щодо реєстрації ЛЗ в Україні та Російській Федерації (РФ), інструкції для медичного застосування препаратів [4, 5, 8–10]. Основними методами були системно-оглядові, маркетингові, статистичні та графічні методи аналізу.

Результати дослідження та обговорення

За даними Державного реєстру ЛЗ, станом на 03. 08. 2015 р. в Україні було зареєстровано 601 ЛЗ, дозволений до застосування в дерматологічній практиці, з них 112 (19%) – різної форми випуску з кортикостероїдами. Встановлено, що лише 23% препаратів виробляють на території України [4].

За кількістю зареєстрованих дерматологічних лікарських засобів із КС першість тримають такі заявники: Шерінг-Плау Сентрал Іст АГ (Швейцарія) та ТОВ «Валеант Фармасьютікалз» (Україна–Швейцарія) – по 15 ЛЗ, Дермафарм АГ (Німеччина) – 12, Белупо, ліки та косметика д. д. (Хорватія) – 9, Астеллас Фарма Юроп Б. В. (Нідерланди) – 6, Байєр Фарма АГ (Німеччина) – по 4 відповідно.

Державний реєстр лікарських засобів Російської Федерації містить 124 найменування дерматологічних препаратів різної форми випуску з КС, із них 31% – виробництва російських фармацевтичних підприємств [5].

Далі було проаналізовано структуру ринків ЛЗ із кортикостероїдами для зовнішнього застосування за країнами-виробниками (рис. 1). Асортимент ЛЗ із кортикостероїдами в Україні представлений компаніями з п'ятнадцяти, а в Російській Федерації – із сімнадцяти країн. На ринок дерматологічних ЛЗ із КС Російської Федерації надходить продукція від одинадцяти вітчизняних підприємств

© Колектив авторів, 2016

(39 найменувань), серед яких лідирує ВАТ «Акріхін», Московська область, м. Стара Купавна – 13 ЛЗ. Аналіз іноземних фірм-виробників, які постачають досліджувані ЛЗ, свідчить, що найбільше продукції надходить із Польщі – 21 ЛЗ, значну частину займає продукція із Італії – 16, Хорватії – 11, Бельгії – 9 та Індії – 7.

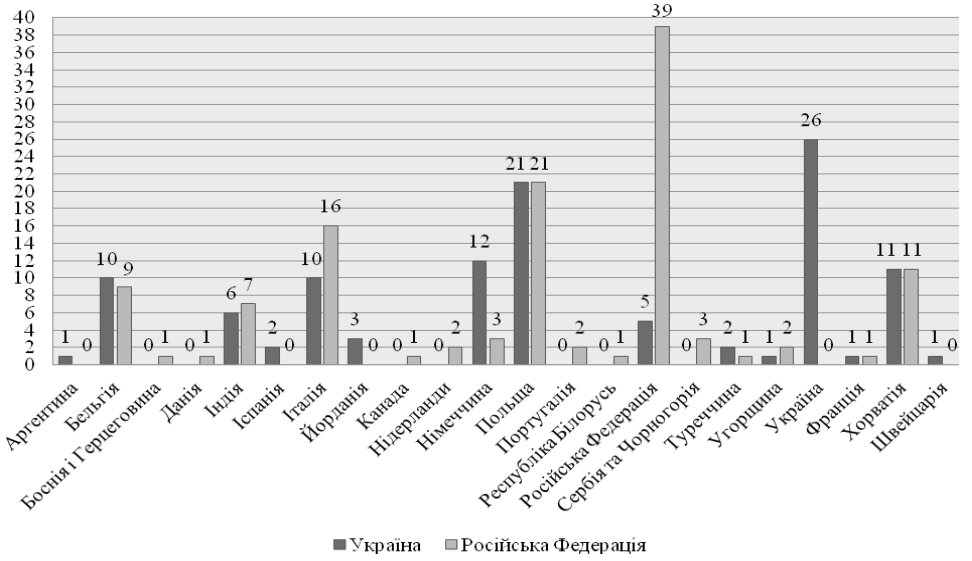


Рис. 1. **Структура ринку дерматологічних лікарських засобів за країнами-виробниками у натуральних показниках**

Серед іноземних країн-постачальників на ринку України першість тримають виробники Польщі – 21 ЛЗ, Німеччини – 12, Хорватії – 11, Бельгії та Італії по 10, Індії – 6 і Російської Федерації – 5. Таким чином можна стверджувати, що в умовах фінансово-економічної кризи та низької платоспроможності населення зростає потреба у дерматологічних лікарських засобах вітчизняного виробництва.

Фармацевтичний ринок України на 23% (26 ЛЗ) представлений продукцією десяти вітчизняних фармацевтичних компаній (рис. 2). Слід зазначити, що за 2015 р. спостерігали незначне збільшення пропозицій вітчизняних фірм-виробників ЛЗ (на 8,9%), що свідчить про актуальність подальшого росту та розвитку фармацевтичного ринку препаратів із КС [3]. На сьогодні домінують ЛЗ ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»» – 7 препаратів, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»» – 5 та ПАТ «Київмедпрепарат» – 4 (рис. 2).

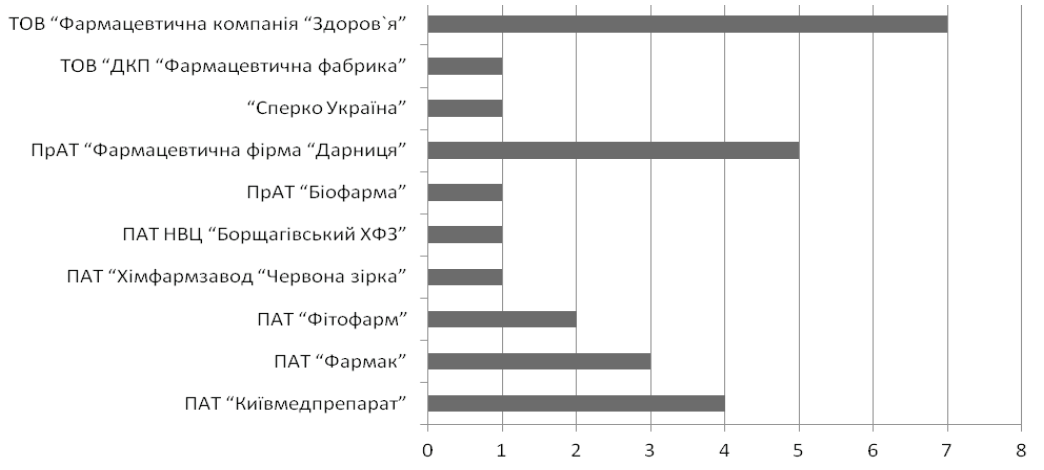


Рис. 2. **Аналіз вітчизняних фірм-виробників, що випускають дерматологічні лікарські засоби з кортикостероїдами**

Загальноприйнятою є класифікація місцевих кортикостероїдів за хімічною будовою та активністю. За вираженістю терапевтичного ефекту їх оцінюють як слабкі, помірні, сильні та дуже сильні [7].

Згідно з АТС-класифікацією (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) досліджені ЛЗ належать до груп: D01 – Протигрибкові препарати для застосування в дерматології, D05 – Антипсоріатичні засоби та D07 – Кортикостероїди для застосування в дерматології (табл. 1). Із 78 активних фармацевтичних інгредієнтів, що належать до групи D07, в Україні зареєстровано препарати лише із 24. Досліджено, що на фармацевтичних ринках першість тримають ЛЗ із активними кортикостероїдами, що містять мометазон, метилпреднізолону ацепонат, флуцинолону ацетонід, прості та комплексні засоби з бетаметазоном у комбінації з антибіотиками та іншими препаратами, високоактивні кортикостероїди з клобетазолом, низькоактивні кортикостероїди в комбінації з антибіотиками (гідрокортизоном) та помірно активні кортикостероїди з гідрокортизону бутиратом.

Таблиця 1

Структура фармацевтичних ринків України та Російської Федерації дерматологічних лікарських засобів із кортикостероїдами за АТС-класифікацією

Код АТС	Група ЛЗ	Кількість ЛЗ	
		Україна	Російська Федерація
D01A C51**	Клотримазол, комбінації	–	1
D05AX52	Інші антипсоріатичні засоби для місцевого застосування. Кальципотріол, комбінації	–	2
D07A ПРОСТІ ПРЕПАРАТИ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ			
D07AA Кортикостероїди з низькою активністю (група I)		*3*	*11*
D07AA02	Гідрокортизон	1	6
D07AA03	Преднізолон	2	5
D07AB Помірно активні кортикостероїди (група II)		*10*	*11*
D07AB01	Клобетазол	–	2
D07AB02	Гідрокортизон бутират	6	6
D07AB09	Тріамцинолон	2	2
D07AB10	Алклометазон	2	1
D07AC Активні кортикостероїди (група III)		*46*	*45*
D07AC01	Бетаметазон	13	9
D07AC04	Флуоцинолону ацетонід	7	13
D07AC13	Мометазон	14	13
D07AC14	Метилпреднізолону ацепонат	6	8
D07AC17	Флутиказон	2	2
D07AC18	Преднікарбат	4	–
D07AD Високоактивні кортикостероїди (група IV)		*14*	*3*
D07AD01	Клобетазол	14	3
D07B КОРТИКОСТЕРОЇДИ В КОМБІНАЦІЇ З АНТИСЕПТИКАМИ			
D07BA Низькоактивні кортикостероїди в комбінації з антисептиками		–	*1*
D07BA04	Гідрокортизон і антисептики	–	1

Продовження табл. 1

Код АТС	Група ЛЗ	Кількість ЛЗ	
		Україна	Російська Федерація
D07BB Помірно активні кортикостероїди в комбінації з антисептиками		*3*	*2*
D07BB01	Флуметазон і антисептики	2	1
D07BB03	Тріамцінолон і антисептики	1	–
D07BC Активні кортикостероїди в комбінації з антисептиками		*2*	*5*
D07BC01	Бетаметазон і антисептики	2	2
D07BC04	Дифлукортолон і антисептики	–	2
D07BC10	Алклометазон і антисептики	–	1
D07C КОРТИКОСТЕРОЇДИ В КОМБІНАЦІЇ З АНТИБІОТИКАМИ			
D07CA Низькоактивні кортикостероїди в комбінації з антибіотиками			
D07CA01	Гідрокортизон і антибіотики	6	12
D07CB Помірно активні кортикостероїди в комбінації з антибіотиками		*1*	–
D07CB01	Тріамцинолон і антибіотики	1	–
D07CC Активні кортикостероїди в комбінації з антибіотиками		*14*	*8*
D07CC01	Бетаметазон і антибіотики	11	7
D07CC02	Флуоцинолону ацетонід і антибіотики	1	1
D07CC04	Беклометазон і антибіотики	1	–
D07CC05	Флуоцинонід і антибіотики	1	–
D07X КОРТИКОСТЕРОЇДИ В КОМБІНАЦІЇ З ІНШИМИ ПРЕПАРАТАМИ			
D07XA Низькоактивні кортикостероїди в комбінації з іншими препаратами		*2*	*1*
D07XA02	Преднізолон	2	1
D07XB Помірно активні кортикостероїди в комбінації з іншими препаратами		*–*	*1*
D07XB01	Флуметазон та інші препарати	–	1
D07XC Активні кортикостероїди в комбінації з іншими препаратами		*10*	*21*
D07XC01	Бетаметазон	7	17
D07XC03	Мометазон	3	4

Встановлено, що український та російський ринки дерматологічних ЛЗ із КС відрізняються за своїм складом: на фармацевтичному ринку Російської Федерації відсутні препарати таких груп: Преднікарбат (D07AC18), Тріамцинолон та антисептики (D07BB03), Тріамцинолон та антибіотики (D07CB01), Беклометазон та антибіотики (D07CC04), Флуоцинонід та антибіотики (D07CC05). Проте на ринку України немає ЛЗ таких груп: Клотримазол і комбінації (D01A C51**), Інші антипсоріатичні засоби для місцевого застосування (D05AX52), Помірно активні КС – Клобетазол (D07AB01), Низько активні КС – Гідрокортизон і антисептики (D07BA04), Активні кортикостероїди в комбінації з антисептиками (D07BC) – Дифлукортолон та антисептики (D07BC04), Алклометазон та антисептики (D07BC10) та Помірно активні кортикостероїди в комбінації з іншими препаратами (D07XB01). Також варто відзначити групи, що значно відрізняються за кількістю від представників російського ринку: Кортикостероїди з низькою активністю (D07AA), Низькоактивні

кортикостероїди в комбінації з антибіотиками (гідрокортизон та антибіотики) D07CA01), Активні кортикостероїди в комбінації з іншими препаратами (D07XC).

Серед дерматологічних ЛЗ із КС особливої уваги заслуговують комбіновані ЛЗ. Нині в Україні зареєстровано 73 найменування монокомпонентних і 39 комбінованих ЛЗ, а в Російській Федерації – 71 та 53 ЛЗ відповідно. До складу комбінованих препаратів окрім КС входять антисептики, антибіотики, протигрибкові засоби, саліцилова кислота та інші препарати [1].

Для фармацевтичних ринків дерматологічних ЛЗ із КС актуальним є розширення асортименту за рахунок розроблення нових препаратів вітчизняного виробництва різної терапевтичної дії та активності кортикостероїдів. Останнім часом активні наукові дослідження зосереджено на пошуках сильнодійних стероїдів із поліпшеним коефіцієнтом ефективність–безпека. Ефективність дії місцевих стероїдних препаратів залежить від проникнення їх в епідерміс і дерму [6]. Вирішення проблеми комплаєнса значною мірою залежить від вибору оптимальної лікарської форми (ЛФ).

Наступним етапом наших досліджень був аналіз асортименту ЛЗ за представленою лікарською формою. На швидкість проникнення КС впливає вид лікарської форми (мазь, крем, лосьйон) та ліпофільність самого засобу. Ступінь проникнення топічних кортикостероїдів залежить від властивості активних складових, використаної основи, методу застосування препарату, локалізації ураження, стану патологічного процесу на шкірі, а також віку пацієнта. За даними аналізу Ю. В. Андрашко та С. О. Галникіної було визначено, що за ступенем проникності в шкіру м'які ЛЗ можна розташувати в такому порядку: жирна мазь, мазь, крем, емульсія, лосьйон [6].

У ході аналізу дерматологічних ЛЗ із КС для зовнішнього застосування за лікарськими формами визначено, що зареєстровані препарати випускають у вигляді лосьйонів, розчинів для зовнішнього застосування, емульсій нашкірних, аерозолів, спреїв, гелів, мазей та кремів (табл. 2). На ринках України та РФ частка мазей – 50% і 58,9% та кремів – 37,5% і 30,6% відповідно є переважною.

Таблиця 2

Аналіз лікарських форм дерматологічних лікарських засобів із кортикостероїдами

Лікарська форма	Україна, %	Російська Федерація, %
Аерозоль	1,8	0,8
Гель	0,9	2,4
Емульсія нашкірна	2,7	2,4
Жирна мазь	2,7	1,6
Крем	37,5	30,6
Лосьйон	2,7	2,4
Мазь	47,3	56,5
Розчин для зовнішнього використання	3,6	2,4
Спрей	0,9	0,8

Основними жировими і жироподібними речовинами у разі виробництва дерматологічних препаратів із КС є ланолін, вазелін, віск різних сортів, тваринні жири, рослинні і мінеральні олії, гідрогенізовані олії та ін. В останні роки їх успішно замінюють синтетичні мазеві основи: поліетиленгліколі, похідні целюлози, фосфоліпіди та ін., які добре переносяться шкірою, легко в неї проникають і видаляються з поверхні, не окиснюються і не розкладаються.

Наступний крок дослідження – аналіз використання допоміжних речовин у виготовленні дерматологічних ЛЗ із КС вітчизняних виробників України та Російської Федерації. За результатами аналізу можна зазначити, що найбільш розповсюдженими та

широко використовуваними допоміжними речовинами на вітчизняному ринку України, у порядку актуальності, є: цетостеариловий спирт, парафін білий м'який, пропіленгліколь, олія мінеральна, динатрію едетат (трилон Б), макроголу цетостеариловий ефір, метилпарабен, гліцерол, віск білий, гліцерол моностеарат, поліетиленгліколю стеарат, кислота лимонна, диметикон, ізопропілміристат. На російському ринку під час виробництва дерматологічних препаратів із КС найбільше використовують вазелін, пропілпарабен, парафін рідкий, ланолін, метилпарабен, пропіленгліколь, кислоту стеаринову, церезин, ізопропілміристат, гліцерол, пентол. Слід зазначити, що асортимент допоміжних речовин, використовуваних в України, є ширшим, ніж у РФ.

Сьогодні перспективним є використання різних основ під час виробництва м'яких ЛЗ із кортикостероїдами, що істотно розширить можливості їх застосування, даючи змогу здійснювати диференційовану терапію залежно від області та площі враження шкіри, тяжкості та стадії запального процесу [11]. Правильний вибір лікарських форм препарату, крім того, підвищить безпеку та ефективність зовнішньої терапії, що особливо важливо в педіатричній практиці.

Висновки

1. Аналіз Державних реєстрів лікарських засобів України та Російської Федерації свідчить, що кількість зареєстрованих дерматологічних препаратів із КС в Україні становить 112, а в Російській Федерації – 124 найменування ЛЗ. Встановлено залежність обох ринків від імпорту. Асортимент дерматологічних ЛЗ із КС в Україні формують препарати з п'ятнадцяти, а РФ – сімнадцяти країн.

2. Український фармацевтичний ринок ЛЗ із кортикостероїдами, що застосовують у дерматології, представлений продукцією десяти вітчизняних фармацевтичних компаній, першість тримає ЛЗ ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»», м. Київ – 7 препаратів, а в РФ – одинадцяти фармацевтичних підприємств, лідер – ВАТ «Акріхін», Московська область, м. Стара Купавна – 13 ЛЗ. На ринках України та РФ частка мазей – 50% і 58,9% та кремів – 37,5% і 30,6% є переважною.

3. Нині актуальним є розширення асортименту дерматологічних лікарських засобів, оптимальних для різних типів шкіри, комбінованих препаратів, які відсутні на фармацевтичних ринках обох країн, із використанням нових основ та допоміжних речовин.

Список використаної літератури

1. *Булига Л. О., Бутко Я. О., Ткачова О. В.* Шляхи підвищення ефективності лікування дерматологічних захворювань із позиції фармакоекономіки // Запорож. мед. журн. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 97–102.

2. *Власенко І. О., Арам Дуллах, Давтян Л. Л.* Аналіз препаратів групи D07 «Кортикостероїди для застосування в дерматології» на фармацевтичному ринку України // Фармац. журн. – 2014. – № 3. – С. 13–17.

3. *Власенко І. О., Дуллах А., Давтян Л. Л.* Вивчення асортименту лікарських засобів для місцевого лікування грибкових уражень, що ускладнені кератозом // Фармац. журн. – 2013. – № 6. – С. 15–20.

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

5. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx

6. *Андрашко Ю. В., Галникіна С. О.* Сучасна концепція раціонального вибору топічного кортикостероїду // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2006. – № 4. – С. 38–41.

7. *Шмелькова К. С., Бриков О. Л.* Проблема добору сучасного топічного глюкокортикостероїду // Мистецтво лікування. – 2008. – № 8. – С. 114–116.

8. Довідник «Компендіум» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://compendium.com.ua

9. Довідник ліків РЛЗ. АТС-класифікація [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.rlsnet.ru/atc_tree.htm

10. Нормативно-директивні документи МОЗ України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://mozdocs.kiev.ua/

11. *Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В., Бахтина С. М., Пчелинцев М. В.* Роль основы в глюкокортикостероидных препаратах: оптимальный состав и механизм действия / Гл. ред. *В. А. Самсонов* // Вестн. дерматологии и венерологи. – 2010. – № 2. – С. 64–70. ISSN 0042-4609.

Надійшла до редакції 11 січня 2016 року.

А. Н. Глущенко [1], Е. Н. Терновая [2], Р. С. Каневский [1]
[1] Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев
[2] ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины», г. Киев

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЫНКОВ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С КОРТИКОСТЕРОИДАМИ УКРАИНЫ И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Ключевые слова: фармацевтический рынок, дерматологические лекарственные средства, кортикостероиды, ассортимент

А Н Н О Т А Ц И Я

Одной из актуальных медико-социальных проблем современности является распространение воспалительных заболеваний кожи. Важное место в лечении дерматологических заболеваний занимает топическая терапия дерматологическими лекарственными средствами с кортикостероидами. Для уменьшения вероятности проявления системного побочного действия используют именно местные формы кортикостероидов. Поэтому изучение рынка дерматологических лекарственных средств с кортикостероидами является актуальным.

Цель нашего исследования – сравнительная оценка ассортимента дерматологических лекарственных средств с кортикостероидами на рынках Украины и Российской Федерации для определения перспективы производства новых отечественных препаратов с кортикостероидами.

Для анализа использовали Государственные реестры лекарственных средств Украины и Российской Федерации, основными методами были системно-обзорные, маркетинговые, статистические и графические методы анализа.

Анализ Государственных реестров лекарственных средств Украины и Российской Федерации показал, что количество зарегистрированных дерматологических лекарственных средств с кортикостероидами составляет в Украине – 112, а в Российской Федерации – 124 наименования лекарственных средств. На рынках обеих стран преобладают дерматологические лекарственные средства с кортикостероидами импортного производства – 77% и 69% соответственно.

Актуальным является расширение ассортимента дерматологических лекарственных средств с кортикостероидами за счёт новых многокомпонентных лекарственных форм, оптимальных для различных типов кожи, разработки новых препаратов разного терапевтического действия и активности кортикостероидов с использованием новых основ и вспомогательных веществ.

O. M. Hlushchenko [1], O. M. Ternova [2], R. S. Kanevskyi [1]
[1] Bogomolets National Medical University, Kyiv
[2] SE «State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv

COMPARATIVE ANALYSIS OF TOPICAL DERMATOLOGIC DRUGS WITH CORTICOSTEROIDS IN THE MARKETS OF UKRAINE AND RUSSIAN FEDERATION

Key words: dermatologic drugs, corticosteroids, pharmaceutical market, assortment

A B S T R A C T

One of the most top medical and social problems of contemporaneity is spreading of skin inflammatory diseases of. Main place in the treatment of dermatological diseases takes topical dermatological therapy, by using drugs which include corticosteroids. For the biggest efficiency it is necessary to use the topical forms of corticosteroids, therefore the research of corticosteroids market is an actual trend in dermatological diseases treatment.

The aim of our research was a comparative analysis of assortment of dermatological drugs with corticosteroids in treatment of skin diseases at the Ukrainian and Russian markets; to determine the perspective, expediency of development and implementation of new drugs with corticosteroids at the pharmaceutical market.

For achieving our goal we used Ukrainian and Russian State Registers of Medicines; main instruments were: system-survey, marketing, statistical and graphic methods of analysis.

The analysis of the Ukrainian and Russian State Registers of Medicines has showed that amount of registered dermatological drugs with corticosteroids in Ukraine – is 112 names, the Russian Federation has bigger number – 124 names. In Ukraine and Russian Federation prevails part of drugs of foreign production – 77% and 69% respectively.

Nowadays it is relevant to expand the assortment by providing new dosage forms that would be optimal for the different types of skin; combined dermatological drugs with corticosteroids; registration or development of the new preparations with different therapeutic activity of corticosteroids; development and implementation of new dermatological bases in producing of the dermatological drugs.

Електронна адреса для листування з авторами: elenagluschenko@mail.ru

УДК 615.454:615.014:616.31-085.275:615.281
А. О. ДРОЗДОВА, канд. фарм. наук, доцент,
О. С. СОЛОВЙОВ, канд. мед. наук, доцент
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ УКРАЇНИ НА НАЯВНІСТЬ АЕРОЗОЛІВ

Ключові слова: пінний аерозоль, фармацевтичний ринок, лікарський засіб, гінекологія

Визначення фармацевтичних аерозолів, до яких належать і пінні аерозольні препарати, було вперше запропоновано Г. С. Башурою та Я. І. Хаджай [1, 2, 3], науковими дослідженнями яких започатковано розроблення аерозольних лікарських форм в Україні та колишньому Радянському Союзі. Відповідно до їх визначення медичний аерозоль – це аерозоль однієї або декількох лікарських речовин у вигляді твердих або рідких частинок, який утворюється за допомогою спеціальних стаціонарних пристроїв та призначений, в основному, для інгаляційного введення. Фармацевтичний аерозоль – це готова лікарська форма, яка складається із балона, клапанно-розпилювальної системи та вмісту різної консистенції, який за допомогою пропеленту виводиться із балона [4].

Узагальнюючі підхід до розмежування медичних та фармацевтичних аерозолів та визначення пінних препаратів в аерозольному упакуванні, можливо дати такі визначення: медичні піни – це відносно грубі висококонцентровані дисперсії газу в рідині, які отримують за допомогою спеціальних пристроїв у стаціонарних умовах; фармацевтичні піни – це готові лікарські форми, що складаються із балона, клапанно-розпилювальної системи та вмісту різного складу, здатні до утворення консистентної дисперсії газу в рідині після виведення із балона. На думку З. Д. Хаджиєвої, доцільним є використання терміну «пінні терапевтичні системи», що визначає піни як клас лікарських форм із модифікованим вивільненням лікарської речовини, які являють собою структуровану дисперсну систему у вигляді скупчення бульбашок газу (дисперсна фаза), що розділені тонкими прошарками рідкого дисперсійного середовища та призначені для доставлення лікарських речовин до органів-мішеней (шкіра, слизові оболонки, ранова поверхня, шлунок тощо) [5]. До фармацевтичних пін, з точки зору цього автора, слід віднести всі готові лікарські засоби, для яких піноутворення відбувається із використанням клапанно-розпилювальної системи [4]. ДФУ 1 видання з доповненнями містить загальну статтю «Піни медичні», відповідно до визначення якої піни – це лікарська форма, призначена переважно для нанесення на шкіру або слизові оболонки, що складається з великого об'єму газу, диспергованого у рідині, та містить одну або декілька лікарських речовин, поверхнево-активні та допоміжні речовини [6, 7, 8, 9, 10].

Проте слід зазначити, що існуюча номенклатура фармацевтичних пінних препаратів не дає змоги повною мірою вирішувати складні завдання надання медичної допомоги належної якості, тому необхідним є проведення подальших досліджень у цій галузі.

Метою дослідження було вивчення фармацевтичного ринку України на наявність лікарських засобів у формі аерозолів.

Матеріали та методи дослідження

Аналіз вітчизняного ринку здійснювали за допомогою таких методів: маркетингового, системно-оглядового. У процесі дослідження використовували дані Державного реєстру лікарських засобів (ЛЗ) України та Компендіуму – лікарські препарати [11, 12, 13].

© А. О. Дроздова, О. С. Соловйов, 2016

Результати дослідження та обговорення

Аналіз українського фармацевтичного ринку [14] станом на 01. 05. 2015 р. показав, що група пінних ЛЗ у формі аерозолів налічує 21 препарат, які виробляють у 6 країнах світу (таблиця).

Таблиця

Асортимент лікарських засобів у формі аерозолів, зареєстрованих в Україні

№ з/п	Торгова назва	Лікарська форма	№ з/п	Торгова назва	Лікарська форма
1	Буденофальк	Піна ректальна, 2мг/дозу у герметичних балонах із дозатором	11	Хепідерм форте	Аерозоль нашкірний по 58,5 г у балонах
2	Скін Кап	Аерозоль 0,2% по 100 мл у моноблок-балонах № 1	12	Сальбутамол	Аерозоль для інгаляцій, дозований, 100 мкг/дозу по 200 доз у балонах № 1
3	Спрегаль®	Аерозоль для зовнішнього застосування по 152 г у балонах із розпилювачем № 1	13	Олазоль	Аерозоль по 60 г у балоні з клапаном безперервної дії в пачці
4	Оксикорт	Аерозоль для застосування на шкіру, суспензія (9,30 мг + 3,10 мг)/г по 32,25 г в аерозольних балонах № 1	14	Хепідерм-Здоров'я	Аерозоль нашкірний, 2,5 г/58,5 г по 58,5 г (2,5 г) у балонах разом із насадкою із захисним ковпачком
5	Полькортолон ТС	Аерозоль для застосування на шкіру, суспензія (23,12 мг + 0,58 мг)/г по 17,3 г у балонах № 1	15	Пантенол аерозоль	Піна нашкірна, 50 мг/г по 116 г у контейнерах № 1
6	Пантенол спрей	Піна нашкірна, 4,63 г/100 г по 130 г у контейнерах під тиском	16	Депантол-Здоров'я	Аерозоль нашкірний, 2,5 г/58,5 г по 117 г (5,0 г) у балонах
7	Беровент-МФ	Аерозоль для інгаляцій, дозований, 200 мкг/дозу по 15 мл (300 доз) у балонах із розпилювачем та зихисним ковпачком	17	Депантол-Здоров'я	Аерозоль нашкірний, 2,5 г/58,5 г по 58,5 г (2,5 г) у балонах
8	Хепідерм форте	Аерозоль нашкірний по 117,0 г у балонах	18	Деказоль	Аерозоль, 52 мг/60 г по 60 г у балонах № 1 у пачці
9	Хепідерм-Здоров'я	Аерозоль нашкірний, 2,5 г/58,5 г по 117 г (5,0 г) у балонах разом із насадкою із захисним ковпачком	19	Пантенол аерозоль	Піна нашкірна, 50 мг/г по 58 г у контейнерах № 1
10	Беровент-МФ	Аерозоль для інгаляцій, дозований, 100 мкг/дозу по 15 мл (300 доз) у балонах із розпилювачем та зихисним ковпачком	20	Інгаліпт-Здоров'я	Аерозоль по 30 мл у балонах
			21	Інгаліпт	Аерозоль по 30 мл у балонах із розпилювачем № 1

На рис. 1 подано кількість ЛЗ у формі аерозолів за фірмами-виробниками.

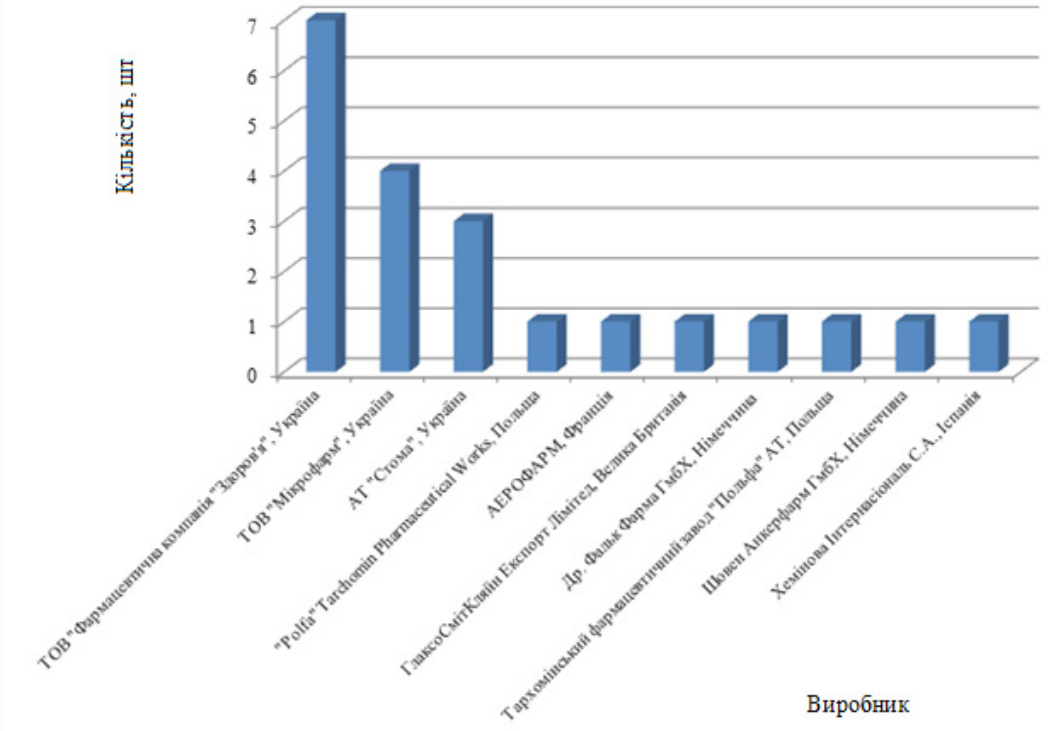


Рис. 1. **Ринок лікарських засобів у формі аерозолів за фірмами-виробниками**

Встановлено, що Україна виробляє 14 найменувань аерозолів, що становить 67% від загального асортименту лікарських засобів. Серед українських фармацевтичних підприємств виробництвом піноутворювальних аерозолів займаються 3 фірми: ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"», ТОВ «Мікрофарм» та АТ «Стома». А іноземні виробники постачають 7 ЛЗ (33%). По 2 найменування виробляють Німеччина та Польща і по 1 – Франція, Велика Британія та Іспанія (рис. 2).

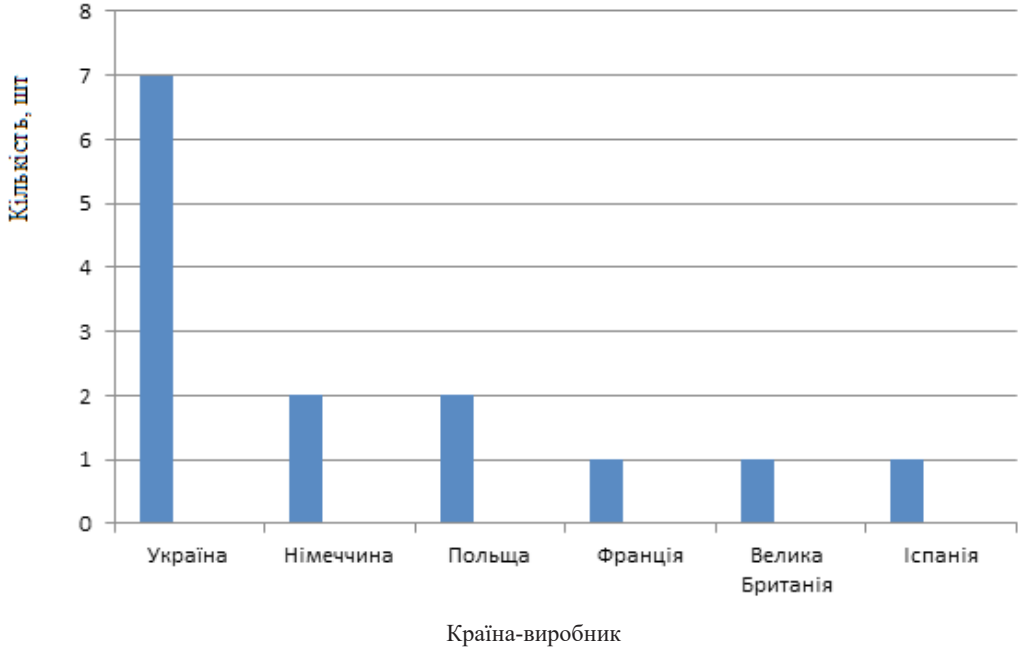


Рис. 2. **Ринок піноутворювальних аерозолів за країнами-виробниками**

Також було проведено аналіз зазначених ЛЗ за фармакотерапевтичними групами (рис. 3) та встановлено, що найбільший асортимент налічують засоби для лікування ран і виразкових уражень (10 аерозолів), на другому місці знаходяться бета-адреностимулятори (3 ЛЗ), третє місце займають 2 групи – гормони кори надниркових залоз та їх синтетичні аналоги і препарати, що застосовують при захворюваннях горла (по 2 ЛЗ), інші групи налічують по 1 ЛЗ (рис. 3).

Українськими виробниками представлені ЛЗ у формі аерозолів на основі декаметоксину (Деказоль), декспантенолу (Депантол-Здоров'я, Пантенол аерозоль, Хепідерм-Здоров'я та Хепідерм форте), фенотеролу (Беровент-МФ) та комбіновані препарати Інгаліпт, Інгаліпт-Здоров'я та Олазоль. Іноземні фармацевтичні компанії імпортують на український ринок ЛЗ, які містять декспантенол (Пантенол спрей), цинку піритіон (Скін Кап), сальбутамол (Сальбутамол) та будесонід (Буденофальк).



Рис. 3. **Розподіл аерозолів за фармакотерапевтичними групами**

Аналізуючи ринок аерозолів за ціновими пропозиціями встановили, що найбільшою вартістю характеризуються препарати іноземного виробництва, а саме Буденофальк виробництва Др. Фальк Фарма ГмбХ, Німеччина (вартість за 1 упаковку становить 2 595,83 грн), Скін Кап виробництва Хемінова Інтернасіональ С. А., Іспанія (вартість – 650,16 грн), Спрегаль виробництва Аерофарм, Франція (вартість – 302,97 грн), Оксикорт виробництва Тархомінського фармацевтичного заводу «Польфа» АТ, Польща (вартість – 224,42 грн), Полькортолон ТС виробництва Тархомінського фармацевтичного заводу «Польфа» АТ, Польща (198,00 грн), Пантенол спрей виробництва Шовен Анкерфарм ГмбХ, Німеччина (144,14 грн). Найдешевшим серед іноземних ЛЗ є Сальбутамол виробництва Глаксо Сміт Кляйн Експорт Лімітед, Велика Британія, його вартість становить лише 39,03 грн.

Цінову пропозицію аерозолів вітчизняного виробництва подано на рис. 4.

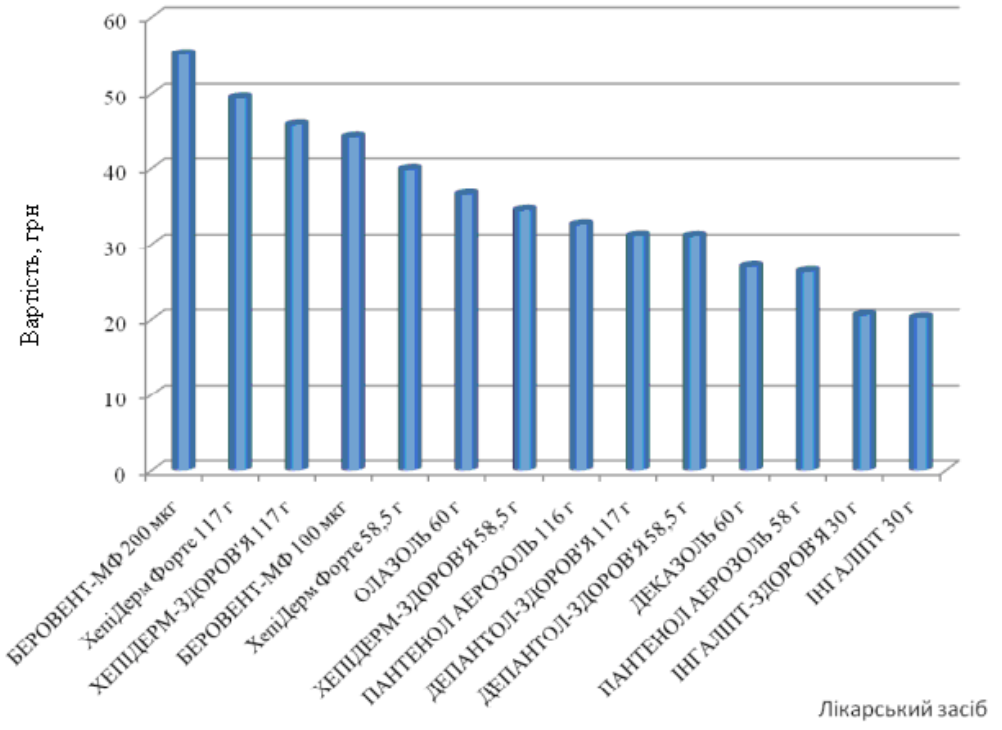


Рис. 4. **Цінова пропозиція вітчизняних аерозолів**

В и с н о в к и

1. Встановлено, що на фармацевтичному ринку України станом на 01. 05. 2015 р. зареєстровано 21 препарат у формі аерозолів, що виробляють у 6 країнах світу. Українські фармацевтичні підприємства виробляють 14 найменувань аерозолів.

2. Аналіз ЛЗ у формі аерозолів за фармакотерапевтичними групами встановив, що найбільший асортимент налічують засоби для лікування ран і виразкових уражень (10 аерозолів).

3. Українськими виробниками представлені ЛЗ у формі аерозолів на основі декаметоксину, декспантенолу, фенотеролу. Іноземні фармацевтичні компанії імпортують на український ринок ЛЗ, які містять декспантенол, цинку піритіон, сальбутамол та будесонід. Встановлено, що українські фармацевтичні підприємства забезпечують ринок аерозолями достатньою мірою, але такі препарати як Скін Кап та Буденофальк в Україні не виробляють. Також доведена відсутність пінних лікарських засобів у формі аерозолів для застосування в гінекологічній практиці.

Перспективою дослідження є створення пінних ЛЗ у формі аерозолів для профілактики та лікування гінекологічних захворювань.

Список використаної літератури

1. *Башура Г. С., Неугодов П. П., Хаджай Я. И. и др.* Фармацевтические аэрозоли. – М.: Медицина, 1978. – 272 с.

2. *Хаджиева Захра Джамалеевна*. Теоретическое обоснование и экспериментальное исследование пенных терапевтических систем для применения в медицинской и бальнеологической практике: Дисс. ... д-ра фарм. наук: 15.00.01. ГОУВПО «Российский университет дружбы народов». – Москва, 2007. – 321 с.

3. *Liu P. S., Chen G. F.* Porous Materials. Processing and Applications // Chapter Eight – Applications of Polymer Foams. – 2014. – P. 383–410.

4. *Георгиевский В. П.* Технология и стандартизация лекарств. – Государственный научный центр лекарственных средств (ГНЦЛС), Харьков: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.

5. *Bureiko A., Trybala A., Kovalchuk N., Starov V.* Current applications of foams formed from mixed surfactant–polymer solutions // Advances in Colloid and Interface Science. – 2015. – V. 222. – P. 670–677.

6. Государственный реестр лекарственных средств Украины [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.drlz.kiev.ua

7. *Arzhavitina A., Steckel H.* Foams for pharmaceutical and cosmetic application // Inter. J. Pharmac. – 2010. – V. 394, Issues 1–2. – P. 1–17.

8. http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2647/aerozoli

9. *Xueting Li, Min Xue, Otto G. Raabe, Holly L. Aaronetal*. Aerosol droplet delivery of mesoporous silica nanoparticles: A strategy for respiratory-based therapeutics // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. – 2015. – V. 11, Issue 6. – P. 1377–1385.

10. *Wei-Ze Li, Ning Zhao, Yong-Qiang Zhou, Li-Bin Yang, Wang Xiao-Ning.* Post-expansile hydrogel foam aerosol of PG-liposomes: A novel delivery system for vaginal drug delivery applications // Eur. J. Pharmac. Sci. – 2012. – V. 47, Issue 1. – P. 162–169.

11. База стандартів медичної допомоги в Україні. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register_standardsofmedicalaid

12. Компендіум 2014 – лікарські препарати / За ред. *В. М. Коваленка, О. П. Вікторова.* – К.: Моріон, 2014. – 2448 с.

13. ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарти якості лікарських засобів. Основні становища».

14. Основні тренди розвитку фармацевтичного ринку України по фармакотерапевтичних групах / За ред. *Л. Л. Давтян, Р. С. Коритнюк, Г. М. Войтенко.* – К.: Освіта України, 2015. – 130 с.

Надійшла до редакції 23 січня 2016 року.

А. А. Дроздова, А. С. Соловьев
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев

МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА УКРАИНЫ НА НАЛИЧИЕ АЭРОЗОЛЕЙ

Ключевые слова: пенный аэрозоль, фармацевтический рынок, лекарственное средство, гинекология

А Н Н О Т А Ц И Я

Медицинские и фармацевтические пены являются терапевтическими системами, определяющими пены как класс лекарственных форм с модифицированным высвобождением активного фармацевтического ингредиента. Пены представляют собой структурированную дисперсную систему в виде скопления пузырьков газа (дисперсная фаза), разделенных тонкими прослойками жидкой дисперсионной среды и предназначенные для доставки лекарственных веществ к органам-мишеням (кожа, слизистые оболочки и др.).

Существующая номенклатура фармацевтических пенных препаратов не позволяет в полной мере решать сложные задачи предоставления медицинской помощи надлежащего качества, поэтому необходимым является проведение дальнейших исследований в этой отрасли.

Целью исследования была оценка фармацевтического рынка Украины на наличие пенных препаратов в форме аэрозоля.

Маркетинговыми исследованиями установлено, что на фармацевтическом рынке Украины (на 01. 05. 2015 г.) зарегистрирован 21 препарат в форме аэрозолей, которые производят в шести странах мира. Украинские фармацевтические предприятия производят 14 наименований аэрозолей.

Анализом лекарственных средств в форме аэрозолей по фармакотерапевтическим группам установлено, что наибольший ассортимент насчитывают средства для лечения ран и язвенных поражений (10 аэрозолей). Украинскими производителями представлены лекарственные средства в форме аэрозолей на основе декаметоксина, декспантенола, фенотерола. Иностранные фармацевтические компании импортируют на украинский рынок лекарственные средства, содержащие декспантенол, цинка пиритион, сальбутамол и будесонид.

Установлено, что украинские фармацевтические предприятия обеспечивают рынок аэрозолями в достаточной мере, но такие препараты как Скин Кап и Буденофальк в Украине не производят. Также установлено отсутствие пенных лекарственных средств в форме аэрозолей для применения в гинекологии.

A. O. Drozdova, O. S. Soloviev
Shupyk National Medical Academy of Post-graduate Education, Kyiv

MARKETING RESEARCHES OF AVAILABILITY OF AEROSOLS ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE

Key words: foam aerosol, pharmaceutical market, treatment, gynecologist

A B S T R A C T

Medical and pharmaceutical foams are therapeutics systems which determine foams as a class of medicines systems modified by release of active pharmaceutical ingredients. Foams are structured disperse system in the form of accumulation of bubbles of gas (dispersed phase) which are divided by thin layers of liquid disperse environment and are designed for delivery of medicines to target organs (skin, mucous membranes etc.). Existing nomenclature of pharmaceutical foam drugs doesn't allow complete resolution of complicated tasks regarding qualified medical aid. Therefore, it is very important to provide further researches in this field along with further development of the foam aerosols.

The aim of this research is assessment of the pharmaceutical market of Ukraine in terms of availability of foam drug in form of aerosol.

Marketing researches established that on pharmaceutical market of Ukraine (on 01. 05. 2015) 21 types of drugs have been registered in form of aerosols which are manufactured by 6 countries worldwide.

Fourteen of them are manufactured in Ukraine. Analysis of aerosols divided into pharmaceutical groups has found that most of them are treatment against wounds and sores (10 aerosols). Treatments in forms of aerosols with active ingredients such as Decametoxine, Dexpantenol, Phenoterol are manufactured in Ukraine. Treatment with Dexpantenol, Zinc pirithioni, Salbutamol and Budesonit are imported to Ukraine by foreigner pharmaceutical companies. It has been found that Ukrainian market is sufficiently supplied by local pharmaceutical factories but such treatment as Scincap and Budenofalc are not manufactured in Ukraine. Besides, it was found out that pharmaceutical product in form of aerosols for prevention and treatment of gynecological diseases are not manufactured in Ukraine as well.

Електронна адреса для листування з авторами: drozdova82@mail.ru

УДК 615.15:378.147.31:614.271

А. І. БОЙКО, канд. фарм. наук, доцент
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ФОРМУВАННЯ ТА РОЗВИТОК СИСТЕМИ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ПРОВІЗОРІВ ІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ІНФОРМАТИКИ

Ключові слова: післядипломна освіта провізорів, фармацевтична інформатика, навчально-методичне забезпечення, фармацевтична допомога хворим на цукровий діабет, фармацевтичні бази даних та бази знань

У 1985 р. Б. Л. Парновським та В. І. Прокопишиним обґрунтовано необхідність викладання у вищій фармацевтичній школі дисципліни «Фармацевтична інформація» (в даний час – «Фармацевтична інформатика») та опрацьовано її концепцію [1]. Предметом дослідження зазначеної дисципліни є структура, властивості та закономірності семантичної фармацевтичної інформації, процеси її збору, оброблення, зберігання, пошуку, розповсюдження та використання, а одним з напрямів, який у даний час активно розвивається – впровадження комп'ютерної техніки (у вищій фармацевтичній школі апробований у навчально-виробничих аптеках).

У 1986 р. для студентів 5-го курсу фармацевтичних інститутів (факультетів) у спецкурсі «Основи та методи управління у фармації» виділено окремий курс «Фармацевтична інформація». Для навчально-методичного забезпечення викладання цієї дисципліни в тому ж році Б. Л. Парновским, В. И. Прокопишиним, Л. А. Гордієнко, М. Д. Брумерелом видано монографію з елементами підручника «Основы фармацевтической информации», в якій розглянуто загальні принципи збору, оброблення, зберігання і розповсюдження інформації, визначення потреби в фармацевтичній інформації та її задоволення, перш за все, в плані інформування про лікарські засоби; висвітлено питання використання наявної на той момент часу електронно-обчислювальної техніки для оброблення фармацевтичної інформації [2].

Важливим було впровадження зазначеної дисципліни у систему післядипломної підготовки провізорів, де раніше з цього питання читали проблемні лекції. Реалізація такої ідеї була здійснена нами починаючи з 2007 р. шляхом впровадження дисципліни «Фармацевтична інформатика» до навчальних планів та програм.

Метою дослідження є інтеграція викладання дисципліни «Фармацевтична інформатика» з базовими напрямами реформування системи охорони здоров'я в Україні, а також забезпеченням використання сучасної інформатики та комп'ютерних технологій у практичній діяльності аптек, комп'ютеризація фармацевтичної складової реорганізації охорони здоров'я в Україні.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалами дослідження були міжнародні та національні документи, що регламентують напрями удосконалення інформаційного забезпечення медичної та фармацевтичної допомоги, реформування фармацевтичної складової системи охорони здоров'я; навчально-методичні матеріали з викладання фармацевтичної інформатики; сучасні комп'ютерні ресурси для пошуку, оброблення, зберігання, розповсюдження інформації про лікарські засоби. У процесі дослідження використано методи фармацевтичної інформатики (побудови комп'ютерних баз даних, баз знань, визначення потреби в інформації), методи укладання і модифікації на-

© А. І. Бойко, 2016

вчальних програм за принципами проблемності навчання та оптимального поєднання індивідуальних і групових форм роботи, метод навчальних проектів.

Результати дослідження та обговорення

Начальні плани та уніфіковані програми передатестаційних циклів зі спеціальності «Загальна фармація» та «Організація і управління фармацією», затверджені МОЗ України 11. 12. 2007 р., включають дисципліну «Фармацевтична інформатика», яка у попередніх аналогічних планах та програмах була відсутня. Ініціаторами впровадження зазначеної дисципліни були Б. Л. Парновський, О. М. Заліська, М. В. Слабий, А. І. Бойко [3, 4, 5]. Актуальний навчальний план та уніфікована програма інтернатури зі спеціальності «Загальна фармація» включають вивчення окремих проблемних питань фармацевтичної інформатики.

Провізори-інтерни та провізори-слухачі передатестаційних циклів вивчають основні терміни та поняття фармацевтичної інформатики, принципи та шляхи забезпечення доказовою фармацевтичною інформацією, способи ефективного застосування комп'ютерних технологій у фармації, зокрема мережі інтернет для пошуку, отримання та передачі достовірної фармацевтичної інформації.

Одним із важливих напрямів у системі післядипломної освіти є використання комп'ютерних інформаційних систем та баз даних (БД) фармацевтичного спрямування. Для формування теоретичного масиву інформації з цього напряму ми використовували класичні публікації з формування БД [6] та результати власних досліджень з цієї проблематики [7], зокрема розділи «Теорія і практика побудови комп'ютерних баз даних про лікарські засоби (системи баз даних та їх архітектура, моделювання даних, методи проектування баз даних)», «Бази даних про лікарські засоби (розвиток проблемно-орієнтованих баз даних, обгрунтування та апробація комп'ютерної бази даних для аналізу індивідуального споживання лікарських засобів хворими на діабет)» у монографії «Фармацевтична інформатика», виданої у співавторстві в 2008 р., а також розділ «Інформаційні системи та бази даних про лікарські засоби» навчального посібника «Фармацевтична інформатика», виданого у 2010 р. із грифами МОЗ та МОН України. У вищезазначених публікаціях нами узагальнено досвід наукових досліджень у цій сфері, опрацьовано методологію побудови систем керування БД і конкретних предметно-орієнтованих БД у формі, орієнтованій для спеціалістів фармацевтичної галузі, які планують їх використовувати. Матеріал із питань проектування БД орієнтовано для провізора (фармацевта), що бере участь в їх створенні, а тому представлено не з позиції програміста, а з точки зору користувача.

За останні роки з'явилися нові численні наукові дані про фармацевтичні БД. Опрацьовано БД споживання протидіабетичних лікарських засобів (ЛЗ) та визначення потреби у них за медикаментозними паспортами (А. І. Бойко, 2006 р.), лікарських БД інформаційного забезпечення фармацевтичної опіки хворих із розладами психіки (Б. Л. Парновський, О. В. Парамош, 2008 р.), розроблено БД про гормональні контрацептиви (О. М. Заліська, К. І. Пушак, 2008 р.), реалізовано БД фармацевтичних працівників України (М. В. Слабий, 2010 р.), промодельовано БД із моніторингу використання протитуберкульозних ЛЗ (Б. Л. Парновський, Н. А. Прилипко, 2012 р.). Цей матеріал, а також наші дослідження в плані актуальності розвитку фармацевтичної інформатики від БД до використання сучасних баз знань (БЗ) [8, 9, 10] використовували, перш за все, в лекційному матеріалі. Під час семінарів та практичних занять основний акцент було зроблено на сув'язі фармацевтичної інформатики з актуальним реформуванням охорони здоров'я в Україні, зокрема реалізацією у 2012–2014 рр. пілотного проекту щодо запровадження державного регулювання цін на ЛЗ для лікування осіб із гіпертонічною хворобою, плануванням з 2014 р. заходів пілотного проекту щодо запровадження державного регулювання цін на препарати інсуліну [11].

На основі анкетування виявлено значний інтерес у слухачів до вивчення організаційно-методичних питань використання електронних рецептів у охороні здоров'я України. Ми опрацювали питання експериментального переходу до електронних рецептів, перш за все для ЛЗ специфічної дії, оскільки такі рецепти, переформатовані у медикаментозні паспорти (що нами, зокрема, було зроблено для цукрознижувальних ЛЗ), дають змогу обґрунтовано визначати потребу в препаратах [12].

Встановлено, що з 2011 р. ВООЗ та Міжнародна федерація фармацевтів проводять політику заохочення застосування електронних рецептів. Видано рекомендаційний документ «Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг. Настанова ВООЗ/МФФ (WHO/FIP), 2011», де констатовано, що провізори (фармацевти) «повинні аналізувати і оцінювати всі отримані паперові або електронні рецепти з урахуванням терапевтичних, соціальних, економічних та правових аспектів призначень».

З 2012 р. нами інтегрально з Головним управлінням (на даний час – Департаментом) охорони здоров'я Тернопільської облдержадміністрації, Тернопільським обласним виробничо-торговим аптечним об'єднанням, аптечними закладами області реалізується проект «Інформатизація рецептурного обігу протидіабетичних лікарських засобів» [13, 14].

Вищезазначене викликало необхідність організації додаткового навчання провізорів. У 2012 р. нами опрацьовано авторську навчальну програму і розпочато цикли тематичного удосконалення «Інформатизація рецептурного обігу в Україні». За вказаною програмою провізори вивчають теоретичні основи та практичні аспекти фармацевтичної інформатики, організацію роботи комп'ютерних інформаційно-пошукових систем та БД в аптечних закладах, опрацьовують проблемні питання впровадження електронного обігу рецептів, методику ведення медикаментозних паспортів у аптеках, організаційно-методичне забезпечення обліку традиційних та електронних рецептів для аналізу споживання ЛЗ, сучасні вимоги до визначення потреби в них [15]. Навчання на цьому циклі тематичного удосконалення за період 2013–2015 рр. апробовано для 21 провізора Тернопільської, Львівської, Хмельницької та Рівненської обл.

Вказаний експеримент впровадження електронних рецептів на препарати специфічної дії апробований нами у 2013–2015 рр., коли за узгодженням із Департаментом охорони здоров'я Тернопільської обласної державної адміністрації на базі лікувально-профілактичних та аптечних закладів області промодельовано використання електронних рецептів на протидіабетичні ЛЗ у комплексі «лікувально-профілактичний заклад – спеціалізована аптека» [16].

У сучасній охороні здоров'я значною увагою лікарів та провізорів користуються результати клінічних досліджень із фармакотерапії класичними та новими ЛЗ, особливо проведені за стандартами доказової медицини. Лікарі у США близько третини свого робочого часу проводять саме за збором спеціалізованої інформації. Згідно з результатами опитувань, опублікованих Р. Смітом (R. Smith) у Британському медичному журналі (The BMJ), більшість лікарів вважають, що проблема отримання необхідної інформації – найбільш складна частина їх роботи, вони не можуть справитися з існуючим об'ємом наукової інформації, не встигають слідкувати за новою літературою, не мають навиків адекватної оцінки публікацій тощо [17]. Наведемо для прикладу прагматичний погляд М. О. Каменської, яка вважає, що для спеціалістів-практиків охорони здоров'я раціональним є шлях отримання необхідної професійної інформації через посередника, який здійснює пошук інформації у різноманітних джерелах, обробляє її та представляє в зручній формі у необхідний час [18].

Сучасна теорія інформації вважає за доцільне, як принциповий етап розвитку інформаційно-пошукових систем, впровадження БЗ для нагромадження (спеціальним чином організовані дані, метадані, інформація, метаінформація, поняття, факти, методики, знання про певну предметну область) і оперативного задоволення потреб не лише науковців, але і практичних лікарів та провізорів. Доцільність такої БЗ обґрунтована нами [19].

Формування єдиного інформаційного поля у сфері обігу ліків, передбаченого Концепцією розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 рр., означає створення інтегральних комп'ютерних інформаційних систем. Таким чином, розроблення сучасної фармацевтичної БЗ, перш за все для препаратів специфічної дії, що використовують у разі лікування соціально-важливих та розповсюджених захворювань, відповідає генеральним завданням вказаної Концепції.

Нами виявлено, що великі об'єми інформації про нові та класичні ЛЗ, методи лікування, актуальні результати доказових клінічних досліджень, наприклад в діабетології, зумовлюють необхідність у отриманні лікарем чи провізором вже готових знань. Починаючи з 2010 р. нами вивчено аспекти побудови фармацевтичних БЗ на основі загальної теорії інформатики. Зокрема, наші дослідження з отримання, способів організації та представлення знань базувались на теорії семантичної інформації Ю. А. Шрейдера, за якою для перетворення знань людей у загальне надбання їх необхідно систематизувати у БЗ [19].

Для ефективного оволодіння провізорами аптек аспектами роботи з сучасними фармацевтичними БД, а в перспективі – БЗ, необхідно застосовувати не лише традиційні (групові), але і особистісно орієнтовані (індивідуальні) методи. Наш досвід із підготовки провізорів до роботи з фармацевтичною БД, отриманий при реалізації проекту «Інформатизація рецептурного обігу протидіабетичних лікарських засобів» (Тернопільська обл.), доцільно розповсюдити і на потенційні БЗ.

Відповідно до таких завдань у 2015 р. створена авторська програма циклу тематичного удосконалення «Інформатизація фармацевтичної допомоги хворим на цукровий діабет» та концепція підготовки провізорів для роботи з фармацевтичними БД та БЗ. На наш погляд, розвиток підготовки спеціалістів, які надають фармацевтичну допомогу хворим на цукровий діабет, має полягати у вивченні усіх фармацевтичних аспектів класичних та інноваційних протидіабетичних ЛЗ та лікарських форм; оволодінні методами фармацевтичної діагностики рецептів на профільні ЛЗ та препарати, що застосовують для фармакотерапії ускладнень цукрового діабету та коморбідних (супутніх) захворювань з акцентуванням уваги на традиційній фармацевтичній проблемі попередження негативної взаємодії ЛЗ за одночасного застосування; опрацюванні елементів співпраці провізорів аптек (в першу чергу спеціалізованих) із лікарями-діабетологами, хворими на цукровий діабет, їх батьками та членами родин.

Безумовно, що на нинішній день стан розвитку медичної та фармацевтичної науки і практики вимагає від спеціалістів охорони здоров'я володіння комп'ютерними технологіями під час пошуку, оброблення, розповсюдження інформації про ЛЗ, при фармацевтичній допомозі індивідуальним хворим із низки питань раціонального прийому призначених ЛЗ; вивчення показників споживання протидіабетичних ЛЗ індивідуальними хворими та інтеграції їх на велику сукупність; визначення та прогнозування потреби у профільних ЛЗ. Для оптимізації зазначеного процесу цикл тематичного удосконалення передбачає широке вивчення можливостей використання сучасних комп'ютерних технологій у діабетології з одночасним оволодінням провізорами спеціалізованих аптек навичками оперативного одержання актуаль-

них інформаційних даних із комплексу питань, пов'язаних з фармакотерапією цукрового діабету (робота з БД та БЗ). Зокрема, запланована спеціальна підготовка провізорів із питань комп'ютеризації роботи аптек, спеціалізованих із фармацевтичної допомоги хворим на цукровий діабет.

Реалізацію авторської програми здійснюють у двох напрямах:

– нове впроваджене тематичне удосконалення, тобто викладання на груповому рівні;

– комплекс групової та індивідуальної підготовки провізорів спеціалізованих аптек до виконання функцій експертів із створення комп'ютерних БД/БЗ, механізму їх використання, впровадження в практику.

Цікавим елементом навчального процесу є залучення слухачів до формування тематики і структури інформаційних блоків, актуальних для них у разі оперативного інформування споживачів, що реалізовано нами на прикладі фармацевтичної допомоги хворим на цукровий діабет.

Висновки

1. Початковий етап (2007 р.) впровадження дисципліни «Фармацевтична інформатика» до післядипломної системи освіти провізорів базувався на необхідності використання в охороні здоров'я України нових інформаційних та комп'ютерних технологій.

2. Згідно з рекомендаціями Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 рр., опрацьовано авторські навчальні програми та впроваджено цикли тематичного удосконалення «Інформатизація рецептурного обігу в Україні» та «Інформатизація фармацевтичної допомоги хворим на цукровий діабет», інноваційність підготовки на яких полягає в опрацюванні комплексу питань створення та функціонування фармацевтичних баз даних і баз знань, апробованих на моделі фармацевтичної допомоги хворим на цукровий діабет.

3. Для інтеграції медичної та фармацевтичної допомоги, розвитку взаємозв'язків між лікарями та провізорами на основі сучасних комп'ютерних технологій передбачено експертне використання електронних рецептів у системі «лікувально-профілактичний заклад – аптека».

Список використаної літератури

1. *Парновський Б. Л., Гордієнко Л. А., Смирнова Л. Ф.* Концепція дисципліни «Фармацевтична інформація» // Фармация. – 1985. – № 1. – С. 64–68.

2. *Парновский Б. Л. и др.* Основы фармацевтической информации: монография. – Кишинев: Штиинца, 1986. – 163 с.

3. Навчальний план та уніфікована програма передатестаційного циклу зі спеціальності «Організація і управління фармацією» / Укл. *О. Ф. Пімінов та ін*. – Харків: Вид-во НФаУ, 2009. – 48 с.

4. Навчальний план та уніфікована програма передатестаційного циклу зі спеціальності «Загальна фармація» / Укл. *О. Ф. Пімінов та ін.* – Харків: Вид-во НФаУ, 2009. – 40 с.

5. *Парновський Б. Л., Слабий М. В., Заліська О. М. та ін.* Розвиток теорії фармацевтичної інформатики та викладання цієї дисципліни в Україні // Клин. информатика и телемедицина. – 2008. – Т. 4, Вып. 5. – С. 60–63.

6. *Мартин Дж.* Организация баз данных в вычислительных системах: Пер. с англ. – М.: Мир, 1980. – 662 с.

7. *Бойко А. І.* Методологія побудови баз даних про лікарські засоби // Фармац. журн. – 2009. – № 1. – С. 36–43.

8. *Бойко А. І., Прилипко Н. А., Парновський Б. Л.* Розвиток методології фармацевтичної інформатики від комп'ютерних баз даних до баз знань // Ліки України плюс. – 2010. – № 2. – С. 76–78.

9. *Бойко А. І.* Трансформація фармацевтичної інформації у фармацевтичні знання та комп'ютерних баз даних в бази знань на прикладі створення експертних систем по взаємодії лікарських засобів, що функціонують на основі методів доказової фармації // Фармац. часопис. – 2011. – № 3. – С. 83–89.

10. *Бойко А. І.* Концепція формування фармацевтичних знань (теоретичні та практичні аспекти) // Фармац. часопис. – 2012. – № 2 (22). – С. 81–85.

11. *Бойко А. І., Парновський Б. Л., Мостовий Р. Я. та ін.* Погляд на проблеми реалізації пілотних проектів щодо запровадження державного регулювання цін на протидіабетичні лікарські засоби з врахуванням сучасних проблем лікарського забезпечення хворих на цукровий діабет // Новини медицини та фармації. – 2014. – № 7, 8 (402). – С. 25.

12. *Бойко А. І., Парновський Б. Л.* Електронні рецепти: стан та перспективи використання // Новини медицини та фармації. – 2012. – № 4 (402). – С. 28–29.

13. *Бойко А. І., Парновський Б. Л., Січкоріз О. Є. та ін.* Шляхи інтеграції медичної та фармацевтичної допомоги при реформуванні вітчизняної системи охорони здоров'я на прикладі реалізації проекту «Інформатизація рецептурного обігу протидіабетичних лікарських засобів» на регіональному рівні // Там само. – 2013. – № 5 (449). – С. 12–14.

14. *Бойко А. І.* Опрацювання концепції та цільової програми регіонального Проекту «Інформатизація рецептурного обігу протидіабетичних лікарських засобів в Україні» // Фармац. часопис. – 2013. – № 2 (26). – С. 72–75.

15. *Бойко А. І.* Авторська навчальна програма циклу тематичного удосконалення «Інформатизація рецептурного обігу в Україні» для провізорів за спеціальностями «Загальна фармація» та «Організація і управління фармацією». – Львів.: Вид-во ЛНМУ, 2012. – 19 с.

16. *Бойко А. І., Парновський Б. Л.* Результати експерименту з впровадження електронних рецептів на регіональному рівні // Фармац. часопис. – 2014. –№ 1 (29). – С. 98–102.

17. *Smith R.* What clinical information do doctors need? // BMJ. – 1996. – V. 313. – P. 1062–1068.

18. *Каменская М. А.* Медицинская информатика и доказательная медицина // НТИ. Сер. 1. Организация и методика информационной работы. – 2006. – № 2. – С. 6–16.

19. *Шрейдер Ю. А.* Наука в контексте культуры // НТИ. Сер. 2. Информационные процессы и системы. – 1992. – № 2. – С. 1–9.

Надійшла до редакції 23 грудня 2015 року.

А. И. Бойко
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

ФОРМИРОВАНИЕ И РАЗВИТИЕ СИСТЕМЫ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПРОВИЗОРОВ ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАТИКЕ

Ключевые слова: последипломное образование провизоров, фармацевтическая информатика, учебно-методическое обеспечение, фармацевтическая помощь больным сахарным диабетом, фармацевтические базы данных и базы знаний

А Н Н О Т А Ц И Я

Внедрение эффективных компьютерных методов обработки информации о лекарственных средствах в фармацевтическую отрасль вызвало объективную необходимость их использования в системе подготовки провизоров.

Целью исследования была интеграция преподавания дисциплины «Фармацевтическая інформатика» с базовыми направлениями реформирования системы здравоохранения в Украине, обеспечением использования современной информатики и компьютерных технологий в практической фармации; компьютеризация фармацевтического направления реорганизации здравоохранения Украины.

Материалами исследования были международные и национальные документы, регламентирующие направления усовершенствования информационного обеспечения медицинской и фармацевтической помощи, реформирования фармацевтической составляющей системы здравоохранения, учебно-методические материалы по фармацевтической информатике; компьютерные ресурсы для поиска, обработки, хранения, распространения информации о лекарственных средствах. В процессе исследований использованы методы фармацевтической информатики (создания компьютерных баз данных, баз знаний, изучение потребности в информации); методы создания и модификации учебных программ, метод учебных проектов.

Проведен анализ формирования системы подготовки специалистов по фармацевтической информатике. Определены инновационные пути ее развития: программное изучение фармацевтической информатики с проработкой вопросов создания и функционирования фармацевтических баз данных и баз знаний, компьютеризации информационного обеспечения фармакотерапии социально значимых болезней

(в частности, сахарного диабета), применения электронных рецептов. Разработаны и внедрены циклы тематического усовершенствования по использованию современных компьютерных технологий в фармации.

A. I. Boyko
Danylo Halytsky Lviv National Medical University

FORMATION AND DEVELOPMENT OF SYSTEM OF PHARMACISTS POSTGRADUATE EDUCATION IN PHARMACEUTICAL INFORMATICS

Key words: postgraduate education of pharmacists, pharmaceutical informatics, education and methodical materials, pharmaceutical care for patients with diabetes mellitus, pharmaceutical databases and knowledge bases

A B S T R A C T

Introduction of effective computer methods of information processing on medicines in pharmaceutical industry has caused objective necessity of their use of system of pharmacy education.

The aim of the research is to integration of teaching of discipline «Pharmaceutical informatics» with base directions of reforming of public health services system in Ukraine, maintenance of use of modern informatics and computer technologies in practical pharmacy. The materials: international and national documents, regulating of the medical and pharmaceutical care, reforming of pharmaceutical making system of public health services. The methods of a research: creation of computer databases, knowledge bases, studies of information needs; creation and updating of curriculums, educational projects.

The analysis of formation of system of pharmacy education on pharmaceutical informatics is carried out. Innovative ways of development are defined: program studying of pharmaceutical informatics with study of questions of creation and functioning of pharmaceutical databases and knowledge bases, computerisations of a supply with information of pharmacotherapy of socially significant illnesses (in particular, a diabetes), the introduction of the electronic prescription. Cycles of thematic improvement on use of modern computer technologies in pharmacy are developed and introduced.

Електронна адреса для листування з автором: abojko71@yahoo.com

УДК 615.32:615.014.2:615.454.1:618.15

М. Л. БАВИКІНА, Л. І. ВИШНЕВСЬКА, д-р фарм. наук, проф.,
В. А. МЕГАЛІНСЬКИЙ
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИБОРУ СОЛЮБІЛІЗАТОРА У РАЗІ РОЗРОБЛЕННЯ ВАГІНАЛЬНОГО ГЕЛЮ З ОЛІЄЮ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ

Ключові слова: гелева основа, солюбілізатори, олія розторопші плямистої

Гінекологічні захворювання бактеріального та грибкового характеру із запальними та ерозивними процесами є актуальною проблемою в сучасній гінекології. Головним напрямом їх лікування є антимікробна терапія, яка здебільшого не дає бажаних результатів і негативно впливає на порушений мікробіологічний баланс піхви. Тому доцільно застосовувати комплексну терапію, впливаючи на всі ланки патологічного процесу (вплив на запальний процес, імунітет і процес загоєння й репарації ушкодженої слизової), що дасть змогу зменшити час видужування і запобігти розвитку рецидивів [1–7].

Як репарант у цій роботі було обрано олію розторопші плямистої, до складу якої входять багато біологічно активних речовин, таких як поліненасичені жирні олії (олеїнова, лінолева, стеаринова та ін.), вітамін Е та сума флавонолігнанів. Сукупність цих сполук забезпечує репаративну, антиоксидантну активність, що знайшло застосування в гінекологічній практиці при ерозивно-запальних процесах [8, 9].

Уведення олії розторопші плямистої в гідрофільну основу неможливо без використання допоміжних речовин, зокрема солюбізаторів. Для дослідження відібрано неіоногенні поверхнево-активні речовини (ПАР) – поліетиленглікль (ПЕГ)-40 гідрогенізована рицинова олія і полісорбат-80, які мають широкий профіль безпеки і досвід застосування у фармації [10–12].

Метою роботи було експериментальне обґрунтування вибору солюбілізатора, встановлення необхідної концентрації, режиму та умов уведення його у гелеву основу.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були зразки олії розторопші, солюбілізовані ПЕГ-40 гідрогенізованою рициновою олією і полісорбатом-80 у середовищі гідрофільного гелю на основі гідроксіетилцелюлози. Процес перемішування олійної фази (олія розторопші + солюбілізатор) із гелевою основою здійснювали за допомогою гомогенізатора POLYTRON 2500 E (Швейцарія) із рамковою насадкою за 100 об/хв упродовж 15 і 30 хв у стандартних умовах. Для визначення колоїдної стабільності використовували лабораторну центрифугу СМ-6М (Латвія) із набором пробірок 15 мл, ртутний термометр з інтервалом вимірюваних температур від 0 до 100 °С і ціною поділки 1 °С, а також секундомір і водяну баню. Пробірки наповнювали на 2/3 об'єму (приблизно 9,0 г) досліджуваними зразками (так, щоб їх маси з препаратом не відрізнялися більш ніж на 0,02 г), зважували з точністю до 0,01 г і вміщували у водяну баню за температури 42,5 ± 2,5 °С на 20 хв, після чого насухо витирали із зовнішнього боку і розміщували в гнізда центрифуги. Центрифугували протягом 5 хв зі швидкістю 6 000 об/хв (відносна сила центрифугування при цьому становила близько 5 000 g). Зразок вважали стабільним, якщо після центрифугування в пробірках не спостерігали розшарування. Якщо хоча б в одній із пробірок спостерігали розшарування зразка або виділення осаду, аналіз виконували повторно з новими порціями. Якщо під час повторного тесту виявляли хоча б одну пробірку з розшаруванням, зразок вважали нестабільним.

© Колектив авторів, 2016

Визначення термічної стабільності здійснювали за методикою, наведеною в ДФУ [13]. Стабільність визначали візуально – якщо в жодній пробірці не спостерігали розшарування, то зразок вважали стабільним.

Визначення однорідності робили за стандартною методикою [14].

Характер розподілу оцінювали за допомогою визначення розмірів крапель олії розторопші. Дослідження здійснювали за допомогою оптичних мікроскопів Olympus BX51 (Японія) і Nikon Eclipse E200 (Японія), забезпечених цифровими камерами Колір View II, приєднаними до комп'ютера. Перед визначенням розмірів крапель зразки розбавляли розчинами солюбілізаторів у тій самій концентрації, що й під час отримання гелевих зразків з олією розторопші. Для проведення вимірювань краплю розведеного зразка вміщували на предметне скло і накривали покривним склом для мікроскопії (скло попередньо знежирювали ацетоном). Розміри крапель визначали прямим виміром за фотографіями за допомогою програмного забезпечення Потік (версія 1.51).

Результати дослідження та обговорення

Результати досліджень фізико-хімічні властивостей дослідних зразків залежно від природи та концентрації солюбілізаторів і часу перемішування, що становить 10/30 хв за 100 об/хв і температури 25 °С, наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості дослідних зразків залежно від природи та концентрації солюбілізатора й часу перемішування

№ зразка	Солюбілізатор, %	Час перемішування, хв	Однорідність	Колоїдна стабільність	Термостабільність
1	ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – **0,25**	10	–	–	–
2	ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – **0,5**	10	+	–	–
3	ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – **0,75**	10	+	–	–
4	ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – **1,0**	10	+	+	+
5	ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – **0,25**	30	–	–	–
6	ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – **0,5**	30	+	–	+
7	ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – **0,75**	30	+	+	+
8	ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – **1,0**	30	+	+	+
1 а	Полісорбат-80 – **0,25**	10	–	–	–
2 а	Полісорбат-80 – **0,5**	10	–	–	–
3 а	Полісорбат-80 – **0,75**	10	+	–	–
4 а	Полісорбат-80 – **1,0**	10	+	+	+
5 а	Полісорбат-80 – **0,25**	30	–	–	–
6 а	Полісорбат-80 – **0,5**	30	+	–	–
7 а	Полісорбат-80 – **0,75**	30	+	–	+
8 а	Полісорбат-80 – **1,0**	30	+	+	+

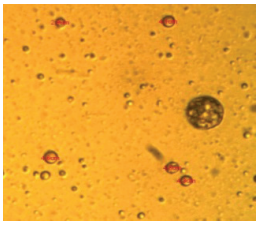
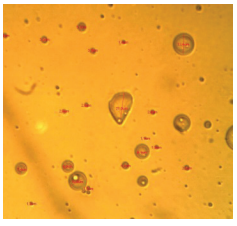
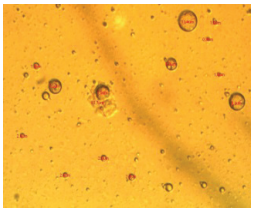
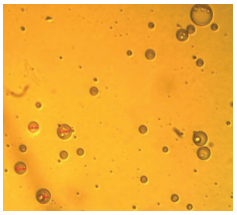
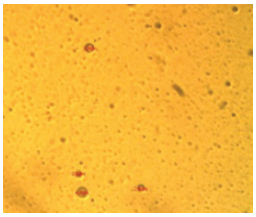
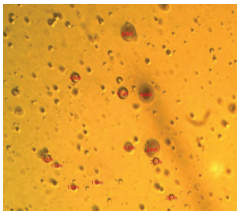
Результати дослідження солюбілізувальної здатності ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії та полісорбату-80 за швидкості обертів перемішувача 100 об/хв наведено у табл. 2.

Згідно з одержаними результатами (табл. 1, 2*)* виявлено, що зразки № 1 і 5 виявилися

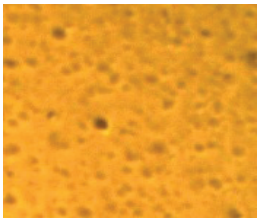
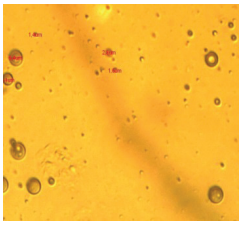
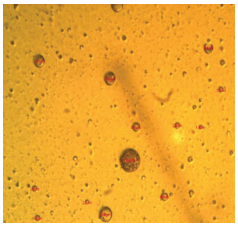
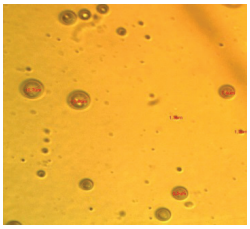
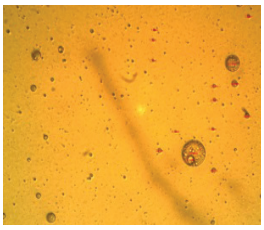
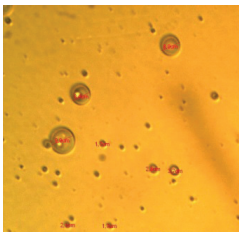
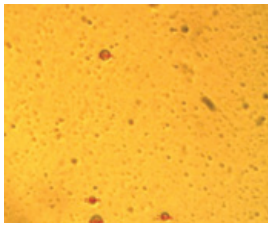
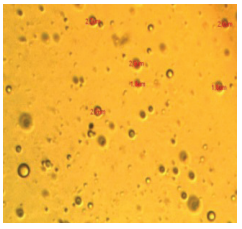
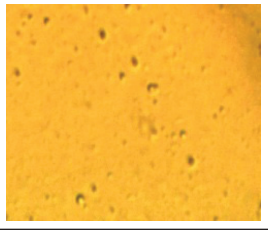
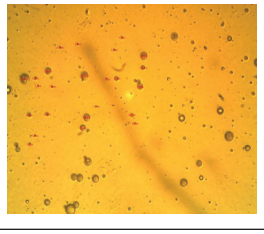
неоднорідними і мали незадовільні органолептичні властивості. Під час мікроскопічного дослідження спостерігали великі краплі олії, поодинокі краплі були коалесційовані, що свідчить про незадовільні умови солюбілізації. Зразки № 2, 6 були візуально однорідними, проте не витримували випробування на термічну та колоїдну стабільність. Зразки № 3, 7 гомогенні, проте перемішування протягом 30 хв забезпечувало більш повну солюбілізацію, сприяло зменшенню розмірів крапель і більш рівномірному їх розподіленню у середовищі гелю. Зразки № 4, 8 були однорідними, витримували випробування на колоїдну і термостабільність, проте зразок № 8 відрізнявся кращим розподілом і меншим розміром крапель олії. Зразки № 1 а, 2 а, 5 а були неоднорідними, краплі олії на мікрофотографії виявилися великими, деякі коалесційовані. Зразки № 3 а, 6 а, 7 а виявилися візуально однорідними, проте не витримували випробування на колоїдну і термостабільність. Краплі олії були досить великими, легко коалесціювались. Зразки № 4 а, 8 а були візуально однорідними, витримували випробування на колоїдну і термостабільність. Краплі олії досить добре солюбілізувались і розподілялись у гідрофільному гелі.

Таблиця 2

Результати дослідження солюбілізувальної здатності ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії / полісорбату-80

Солюбілізатор, %	Час перемішування, хв	№ зразка	Мікрофотографії зразків із ПЕГ-40 гідрогенізованою рициновою олією	Діаметр частинок олії (*d*), мкм	№ зразка	Мікрофотографії зразків із полісорбатом-80	Діаметр частинок олії (*d*), мкм
1	2	3	4	5	6	7	8
0,25	15	1		1,9–15,5	1 а		1,7–21
		Великі нерівномірно розташовані краплі олії, деякі коалесційовані			Великі, середні та дрібні нерівномірно розташовані краплі олії, окремі коалесційовані		
0,5	15	2		1,5–13,4	2 а		1,8–17
		Великі нерівномірно розташовані краплі олії			Великі нерівномірно розташовані краплі олії, багато коалесційованих		
0,75	15	3		1,0–8,6	3 а		1,7–16,8
		Поодинокі окремі невеликі краплі олії			Достатня кількість середніх та дрібних крапель, розташованих рівномірно, проте багато досить великих		

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8
1,0	15	4		1,5–2,7	4 а		1,7–15
		Рівномірно розташовані дуже маленькі краплі олії			Невелика кількість великих нерівномірно розташованих крапель олії		
0,25	30	5		1,8–12,1	5 а		1,2–16
		Досить великі краплі, розташовані нерівномірно окремими групами			Достатньо великих і небагато дрібних крапель олії, розташованих хаотично		
0,5	30	6		1,1–11,5	6 а		1,1–17
		Поодинокі великі краплі, деякі коалесційовані; більш дрібні нерівномірно розташовані			Незначна кількість великих крапель, деякі коалесційовані		
0,75	30	7		0,9–1,9	7 а		1,1–5,5
		Поодинокі невеликі хаотично розташовані краплі; більше рівномірно розташованих мікрокрапель			Значна кількість солюбілізованих частинок олії середнього і дрібного розміру, розташованих досить рівномірно		
1,0	30	8		0,96–0,99	8 а		0,9–5,0
		Поодинокі мікрокраплі, розташовані між рівномірно розподіленими найдрібнішими частинками			Середні та дрібні досить рівномірно розташовані в шарі гелю краплі		

Таким чином, аналізуючи дані табл. 1, 2 виявили, що найбільш виражені солюбілізувальні властивості демонстрували зразки із ПЕГ-40 гідрогенізованою рициновою олією в концентрації 1%, що забезпечує максимальне диспергування частинок олії та їх рівномірне розподілення у фазі гідрофільного гелю.

Висновки

1. Досліджено солюбілізувальні властивості ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії і полісорбату-80 у разі введення їх у гель з олією розторопші.

2. Доведено, що оптимальним солюбілізатором для гелю, що розробляють, є ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія у концентрації 1%.

3. На основі проведених досліджень встановлено умови найбільш оптимального процесу розподілення олії розторопші у середовищі гелю − 100 об/хв рамкової мішалки протягом 30 хв у стандартних умовах.

Список використаної літератури

1. *Sherrard J., Donders G., White D.* / European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. – 2011. – 23 c.

2. *Лаврова Л. В., Лавочкина Л. Н., Копейкина Е. А., Шеманаева Т. В.* Бактериальный вагиноз: сравнительная оценка эффективности локальной антибактериальной терапии // Гинекология. – 2011. – № 3 (13). — С. 41–43.

3. *Баранов И. И.* Экология влагалища и воспалительные заболевания половых органов // Там же. − 2010. − Т. 12, № 3. – С. 4-6.

4. *Городецкая О. С., Чандра-Д'Мелло Р.* Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты у пациенток с хроническим неспецифическим эндометритом // Совр. технологии в медицине. − 2011. − № 2. − С. 150–151.

5. *Радзинский В. Е., Ордиянц И. М., Четвертакова Э. С., Мисуно О. А.* Двухэтапная терапия вагинальных инфекций // Акушерство и гинекология. − 2011. − № 5. – С. 78–81.

6. *Серов В. Н., Тютюнник В. Л., Твердикова В. А., Павлович С. В.* Иммунная и репаративная терапия в комплексном лечении воспалительных заболеваний гениталий у женщин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. − 2010. − Т. 9, № 2. − С. 57–63.

7. *Калинкина О. Б., Мельников В. А.* Оценка эффективности лечения бактериального вагиноза у женщин с СПКЯ / Мать и дитя: Матер. V Регион. научного форума. − Геленджик, 2011. − С. 210–211.

8. *Матвеев А. В., Коняева Е. И., Курченко В. П. и др.* Гепатопротективные свойства силимарина // Эксп. клин. гастроэнтерол. – 2011. – № 2. – С. 130–136.

9. *Топорков А. С.* Применение силимарина в клинической гепатологии // Фарматека. – М., 2014. – № 18. – С. 80–83.

10. *Задымова Н. М.* Влияние солюбилизатов различной природы на свойства прямых мицелл неионогенных ПАВ / XII Всерос. конф. «Структура и динамика молекулярных систем. Яльчик – 2005», 27 июня – 2 июля 2005, Йошкар-Ола – Уфа – Казань – М.: Сб. тезисов докл. и сообщ. – Йошкар-Ола, 2005. – С. 81.

11. Micellization, solubilization and microcmulsions / *Mittal K. L, ed. N. Y.* – Plenum Pross, 1977. – 1–2 s; Мицеллообразование, солюбилизация, микроэмульсии / Пер. с англ. – М.: Мир, 1980. − 597 с.

12. *Høiland H., Blokhus A.M.* // Handbook of Surface and Colloid Chemistry. − 2009. − Chapter 8. − P. 379.

13. Державна фармакопея України. Доп. 1 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 520 с.

14. ГОСТ 29188.3-91. Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсий.

Надійшла до редакції 29 грудня 2015 року.

М. Л. Бавыкина, Л. И. Вишневская, В. А. Мегалинский
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВЫБОРУ СОЛЮБИЛИЗАТОРА ПРИ РАЗРАБОТКЕ ВАГИНАЛЬНОГО ГЕЛЯ С МАСЛОМ РАСТОРОПШИ ПЯТНИСТОЙ

Ключевые слова: гелевая основа, солюбилизаторы, масло расторопши пятнистой

АННОТАЦИЯ

Гинекологические заболевания бактериального и грибкового характера с воспалительными и эрозивными процессами являются актуальной проблемой современной гинекологии. Главным направлением их лечения является антимикробная терапия, которая в основном не дает желательных результатов и негативно влияет на нарушенный микробиологический баланс влагалища. Поэтому целесообразно применять комплексную терапию, влияя на все звенья патологического процесса, что даст возможность уменьшить время выздоровления и предупредить развитие рецидивов.

Цель работы заключалась в экспериментальном обосновании выбора солюбилизатора, установлении необходимой концентрации, режима и условий введения его в гелевую основу.

Исследованы образцы вагинального геля, в состав которого в качестве репаранта и антиоксиданта входит масло расторопши пятнистой. Исследования проводили на модельных образцах с концентрацией масла расторопши 1%. В качестве солюбилизатора использовали полиэтиленгликоль-40 гидрогенизированное касторовое масло и полисорбат-80 в диапазоне 0,25–1,0%. Целесообразность использования солюбилизатора в гидрофильном геле обусловлена необходимостью растворения масла и, соответственно, обезпечения стабильности этой системы. В основу выбора солюбилизаторов положены значения гидрофильно-липофильного балланса, высокие показатели которого позволяют использовать ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло и полисорбат-80 как компоненты, которые повышают растворимость масла. Экспериментальные образцы готовили путем смешивания основы геля с комбинацией масла и солюбилизатора, используя мешалку POLYTRON 2500 E с рамочной насадкой. Процесс перемешивания осуществляли при 100 об/мин в стандартных условиях и с разным временем (15 и 30 мин соответственно). Полученные образцы анализировали по однородности, коллоидной и термостабильности, используя стандартные методики. Размер частиц определяли при помощи оптических микроскопов Olympus BX51 и Nikon Eclipse E200, обеспеченных цифровыми камерами Колир View II, присоединенными к компьютеру.

Образцы № 4 а, 8 а были визуально однородными, выдерживали испытания на коллоидную и термостабильность. Капли масла достаточно хорошо солюбилизировались и распределялись в гидрофильном геле.

На основе проведенных исследований был выбран солюбилизатор ПЭГ-40 гидрогенизированне касторовое масло в концентрации 1%, который показал наиболее выраженные солюбилизирующие свойства и обеспечивал максимальное диспергирование частиц масла и их равномерное распределение в фазе гидрофильного геля.

M. L. Bavykina, L. I. Vyshnevska, V. A. Megalinsky
National University of Pharmacy, Kharkiv

RESEARCH FOR SELE CTION THE SOLUBILIZERS FOR EVELOPMENT VAGINAL GEL WITH THISTLE'S OIL

Key words: gel basis, solubilizers, oil of Silybum marianum

A B S T R A C T

Gynaecological diseases of bacterial and fungal nature with inflammatory and erosive processes remain a topic issue in the current gynaecology. The main direction of the treatment is the antimicrobial therapy which mainly does not lead to a desired results and impacts negatively on a disturbed microbiological balance in vagina. Therefore, it is reasonable to apply a complex therapy, affecting the all chains of pathological process that will let to decrease a period of recovery and to prevent the spread of relapses.

The aim of the work was to experimentally substantiate a choice of solubilizer, determination of necessary concentration, mode and conditions of its introduction into gel basis.

Examples have been studied of vaginal gel which consists of Silybum marianum's oil as a reparant and antioxidant. Research have been conducted on a model examples with concentration of Silybum marianum's oil 1%. As solubilizers, polyethyleneglycol-40 hydrogenated castor oil and Polysorbate-80 in a range of 0,25–1,0% have been applied. Motivation for the use of a solubilizer in hydrophilic gel caused by the need of oil dissolving, and thus by assurance of this system's stability. The choice of solubilizers is based on the values of hydrophilic-lipophilic balance, which high indices let to use PEG-40 hydrogenated castor oil and Polysorbate-80 as components that raise oil solubility. The experimental examples have been prepared by the way of gel basis' stirring with a combination of oil and solubilizer, by using the stirrer POLYTRON 2500 E with frame attachment. Stirring has been carried out at 100 rpm in standard conditions and with different time (15 and 30 min respectively). The obtained examples have been analyzed in terms of uniformity, colloidal and thermal stability. Fractions have sized up by means of optical microscopes Olympus BX51 and NikonEclipse E200, supplied with digital cameras КолирView II, added to a computer. Based on conducted research, the solubilizer PEG-40 hydrogenated castor oil has selected in a concentration of 1%.

The examples N 4 a, 8 a were visually homogeneous, sustained experiments for colloidal and thermal stability. The oil drops quite good solubilized and distributed in hydrophilic gel.

On the grounds of conducted research, as a solubilizer the following was selected: solubilizer PEG-40 hydrogenated castor oil in a concentration of 1%, which displayed the most signified solubilizing properties and ensuring maximum dispersion of the oil particles and the even distribution in a phaze of hydrophilic gel.

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

УДК 615.26’454’1.011–047.23
Д. М. РОМАНІНА, В. В. ГЛАДИШЕВ, д-р фарм. наук., проф.,
Б. С. БУРЛАКА, канд. фарм. наук, доцент
Запорізький державний медичний університет

ВИВЧЕННЯ РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ М’ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ПРАЗІКВАНТЕЛУ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Ключові слова: празіквантел, мазь, тиксотропність, механічна стабільність

Структурно-механічні характеристики мають помітний вплив на процеси вивільнення і всмоктування лікарських речовин із мазей, а також на їх споживчі властивості: намазуваність, адгезію, здатність видавлюватися з туб [1, 2, 3].

Зручність і легкість нанесення мазі асоціюється у пацієнта з тими зусиллями, які він докладає для розподілу на поверхні шкіри певної кількості мазі. Цей процес є аналогічним тому, який відбувається під час зсуву в’язко-пластичного матеріалу в ротаційному віскозиметрі, а зусилля, що витрачається пацієнтом, є не що інше, як напруга зсуву, яка характеризує опірність матеріалу зсувним деформаціям за певної швидкості і може бути виміряна інструментально [4].

У зв’язку з цим, оцінка реологічних характеристик є важливим і невід’ємним фрагментом досліджень по створенню м’яких лікарських форм для дерматологічної практики [5, 6].

Кафедрою технології ліків Запорізького державного медичного університету в результаті комплексних фізико-хімічних, фармакотехнологічних і мікробіологічних досліджень науково обґрунтовано раціональний склад м’якої лікарської форми – мазі (крему) із празіквантелом для місцевої етіотропної фармакотерапії акнеподібних дерматозів [7, 8].

Метою роботи є вивчення консистентних властивостей розробленої мазевої композиції для терапії хворих на розацеа, періоральній дерматит, розацеаподібній дерматит, себорейний дерматит, ускладнені демодекозом.

Матеріали та методи дослідження

Об’єкт дослідження – лікарська форма для зовнішнього застосування – мазь (крем) на емульсійній основі типу масло/вода, що містить 3% празіквантелу, та її носій.

Вивчення структурно-механічних характеристик композицій здійснювали за допомогою ротаційного віскозиметра Реотест-2 (Німеччина) із циліндричним пристроєм. Для встановлення консистентних властивостей систем наважки мазевих композицій вміщували у вимірювальний пристрій і термостатирували протягом 30 хв за температури 20 °С. Потім циліндр обертали у вимірювальному пристрої за дванадцяти швидкостях зсуву, послідовно їх збільшуючи, реєструючи показники індикаторного приладу за кожної швидкості. Руйнування структур досліджуваних систем виконували шляхом обертання циліндра у вимірювальному пристрої на максимальній швидкості протягом 10 хв, після чого, зупинивши обертання приладу на 10 хв, реєстрували показання індикатора на кожній із дванадцяти швидкостей зрушення за їх зменшення. На підставі одержаних результатів розраховували величини граничного напруження зсуву та ефективної в’язкості й будували реограми плину систем [9].

Ступінь руйнування структури досліджуваних систем у процесі необоротних деформацій визначали за величиною механічної стабільності, яку обчислювали як відношення межі міцності структури системи до руйнування до величини межі міцності структури після руйнування [10].

© Колектив авторів, 2016

Визначення кількісної оцінки течії крему празіквантелу 3%-го для зовнішнього застосування здійснювали за допомогою ротаційного віскозиметра Реотест-2 з циліндричним пристроєм шляхом визначення в'язкості системи за швидкостей зсуву 3,0 і 5,4 $с^{-1}$, відповідних швидкості руху долоні під час розподілу м'якої лікарської форми по поверхні шкірних покривів, і в'язкості системи за швидкостей зсуву 27,0 і 145,8 $с^{-1}$, що відтворюють швидкість технологічного оброблення в процесі її виготовлення, з подальшим розрахунком коефіцієнтів динамічної течії системи [11].

Результати дослідження та обговорення

Встановлення залежності величини ефективної в'язкості від швидкості зсуву для крему для зовнішнього застосування з празіквантелом 3% і його основи показало, що дотичне напруження зсуву лікарської форми та її носія зростає зі збільшенням швидкості деформації, а в'язкість композицій зменшується зі зростанням швидкості зсуву. Така залежність свідчить про наявність структури в досліджуваних системах. Результати визначень подано в табл. 1 і табл. 2.

Таблиця 1

Значення граничного напруження зсуву та ефективної в'язкості лікарської форми з празіквантелом 3% для зовнішнього застосування на емульсійній основі в ділянці зміни напруг

Градієнт зсуву, Dc^{-1}	Напруга зсуву, Па	В'язкість, Па·с	Градієнт зсуву, Dc^{-1}	Напруга зсуву, Па	В'язкість, Па·с
3	49,36	16,45	1312	337,51	0,26
5,4	51,66	9,57	729	254,28	0,35
9	57,40	6,38	437,4	203,77	0,47
16,2	60,84	3,76	243	162,44	0,67
27	81,51	3,02	145,8	131,45	0,90
48,6	92,41	1,90	81	107,34	1,33
81	110,78	1,37	48,6	88,97	1,83
145,8	144,07	0,99	27	64,86	2,40
243	177,37	0,73	16,2	44,20	2,73
437,4	242,23	0,55	9	40,75	4,53
729	300,20	0,41	5,4	35,01	6,48
1312	385,15	0,29	3	32,72	10,91

Таблиця 2

Значення граничного напруження зсуву та ефективної в'язкості носія лікарської форми з празіквантелом 3% для зовнішнього застосування на емульсійній основі в ділянці зміни напруг

Градієнт зсуву, Dc^{-1}	Напруга зсуву, Па	В'язкість, Па·с	Градієнт зсуву, Dc^{-1}	Напруга зсуву, Па	В'язкість, Па·с
3	56,83	18,94	1312	344,97	0,26
5,4	59,12	10,95	729	261,74	0,36
9	64,86	7,21	437,4	211,23	0,48
16,2	68,31	4,22	243	169,90	0,70
27	88,97	3,30	145,8	138,91	0,95
48,6	107,34	2,21	81	114,80	1,42
81	125,71	1,55	48,6	96,43	1,98
145,8	159,00	1,09	27	72,32	2,68
243	192,29	0,79	16,2	51,66	3,19
437,4	257,15	0,59	9	48,22	5,36
729	315,13	0,43	5,4	42,48	7,87
1312	400,08	0,30	3	40,18	13,39

Реограми течії лікарської форми празіквантелу 3% для зовнішнього застосування на емульсійній основі і її носія наведено на рис. 1 і рис. 2.

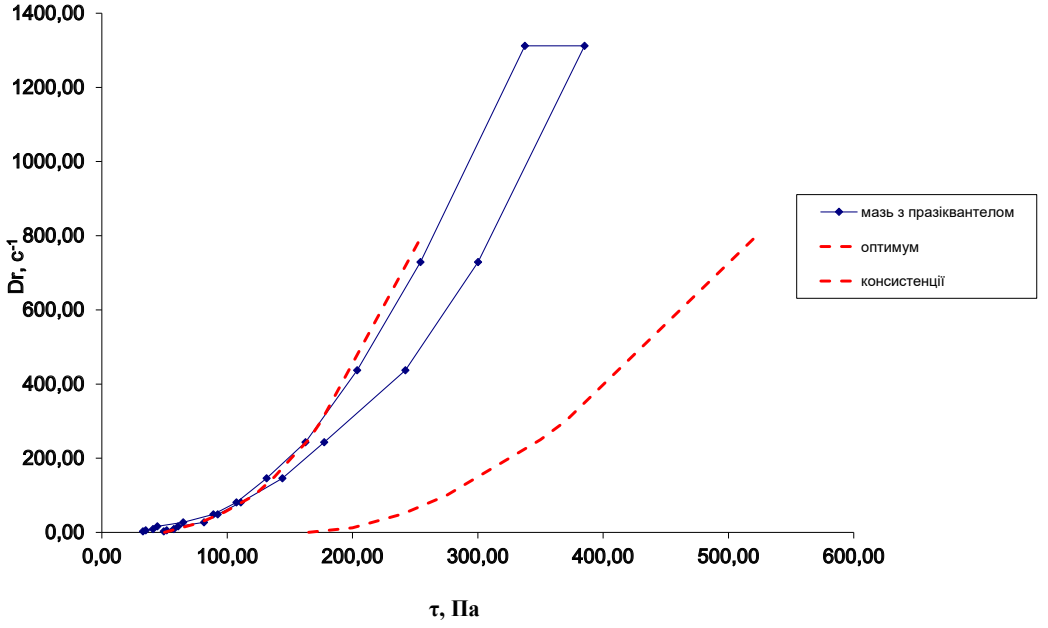


Рис. 1. **Реограма течії крему для зовнішнього застосування з празіквантелом 3% на емульсійній основі**

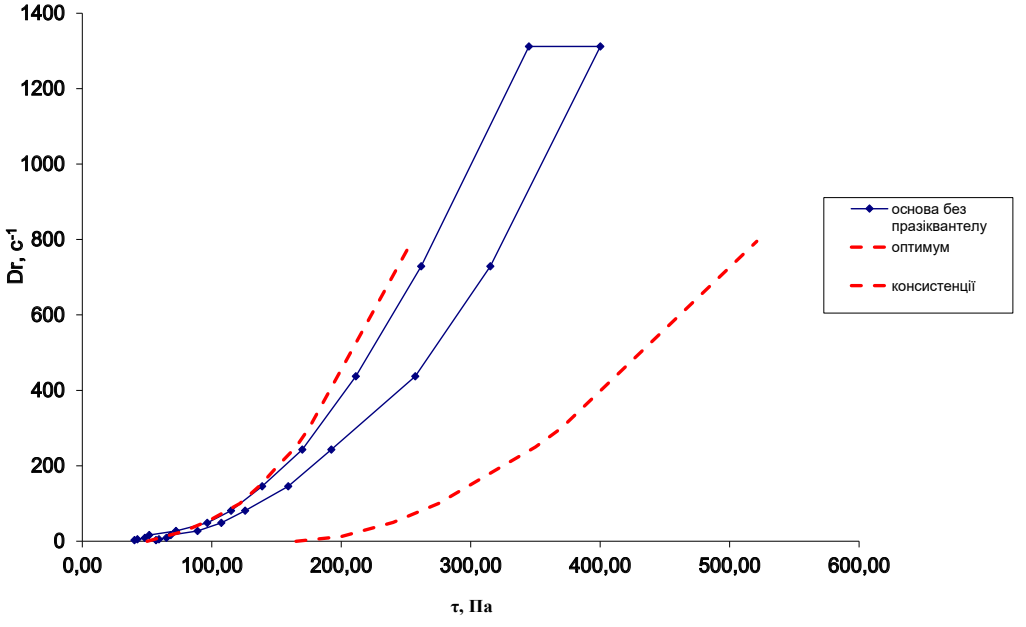


Рис. 2. **Реограма течії носія крему для зовнішнього застосування з празіквантелом 3% на емульсійній основі**

Побудовані криві руху систем свідчать про те, що їх течія починається не миттєво, а лише після деякої прикладеної напруги, необхідної для розриву елементів структури. Дотичне напруження плавно зростає зі збільшенням швидкості деформації до певних величин. Ділянка прямої на реограммах відповідає руйнування структури. У період зменшення напруги в'язкість досліджуваних систем постійно відновлюється.

Це підтверджує пластично-в'язкі і тиксотропні властивості крему для зовнішнього застосування з празиквантелом 3% і його носія.

Характерно, що в період спадної напруги зсуву відновлення колишньої структури затримується. На графіку спадна гілка реограми з висхідною гілкою утворюють «петлі гістерезису», що свідчить про тиксотропність досліджуваних систем [12].

Встановлено, що значення механічної стабільності крему для зовнішнього застосування з празиквантелом 3% становить 1,19, а його основи – 1,15, що також підтверджує високі тиксотропні властивості композицій, що дають змогу забезпечувати повне відновлення їх структур після прикладених напруг, які часто виникають у період технологічного процесу виготовлення м'яких лікарських форм. Незначна відмінність значень механічної стабільності крему для зовнішнього застосування з празиквантелом 3% і його основи свідчить про відсутність взаємодії між діючою речовиною і носієм в досліджуваній композиції [9].

Реограма течії крему для зовнішнього застосування з празіквантелом 3% практично повністю знаходиться в межах реологічного оптимуму консистенції мазей, що свідчить про його високі консистентні властивості [13].

Розраховані значення коефіцієнтів динамічнї течії крему (K_{d1} = 41,82%; K_{d2} = 67,22%) кількісно підтверджують задовільну ступінь розподілу системи під час нанесення на шкіру та під час технологічних операцій виготовлення.

Висновки

1. Експериментально встановлено, що консистентні властивості крему для зовнішнього застосування з празіквантелом 3% практично повністю знаходяться в межах реологічного оптимуму консистенції мазей, а значення механічної стабільності (1,19) характеризує систему як тиксотропну, що забезпечує її відновлюваність після механічних навантажень і дає змогу прогнозувати стабільність консистентних властивостей композиції під час тривалого зберігання.

2. Розраховані значення коефіцієнтів динамічної течії місцевої лікарської форми празиквантелу на емульсійної основі (K_{d1} = 41,82%; K_{d2} = 67,22%) кількісно підтверджують задовільну ступінь розподілу системи під час нанесення на слизові оболонки та під час технологічних операцій виготовлення.

3. Незначні розбіжності між реологічними показниками крему для зовнішнього застосування 3%-го з празіквантелом і його основи вказують на відсутність взаємодії між діючою речовиною і носієм.

Список використаної літератури

1. *Рибачук В. Д., Трутаєв І. В., Єгоров І. А.* Вивчення реологічних властивостей нової комбінованої мазі для лікування алергічних дерматитів // Вісн. фармації. – 2005. – №3 (43). – С. 32–34.

2. *Куринной А. В., Рыжов А. А., Гладышев В. В., Соловьева В. П.* Изучение консистентных свойств инстилляционного линимента-геля для терапии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области // Запорож. мед. журн. – 2012. – № 6 (75). – С. 66–67.

3. *Алмохамад Жумаа Абдуллах, Гладышев В. В., Бурлака Б. С., Малецкий Н. Н.* Изучение реологических свойств назальной лекарственной формы каптоприла // Там само. – 2013. – № 6 (81). – С. 78–80.

4. *Перцев И. М., Котенко А. М., Чуешов О. В., Халеева Е. Л.* Фармацевтические и биологические аспекты мазей. – Харьков: Изд-во НфаУ «Золотые страницы», 2003. – 288 с.

5. *Мельникова Н. В., Фуклева Л. А., Пучкан Л. О., Жадан І. С. та ін.* Дослідження реологічних властивостей вагінального крему з ефірною олією чебрецю // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2010. – Вип. XXIII, № 4. – С. 46–47.

6. *Гладышева С. А., Гладух Е. В., Пухальская И. А. и др.* Изучение консистентных свойств геля для профилактики и терапии алопеций // Там само. – 2010. – № 1. – С. 30–32.

7. *Гладишев В. В., Федотов В. П., Романіна Д. М., Брибеш Мохамед Рідха* Виготовлення крему для зовнішнього застосування антидемодексної дії в умовах аптеки // Інформ. лист МОЗ України. – 2014. – Вип. 22 з пробл. «Фармація». – № 217-2014. – 4 с.

8. *Романина Д. М., Колычева Н. Л., Гладышева С. А.* Изучение микробиологической чистоты крема для наружного применения с празиквантелом // Зб. тез Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю «Сучасні проблеми медицини і фармації – 2014». – Запоріжжя, 2014. – С. 190.

9. *Гладышев В. В.* Теоретическое и экспериментальное обоснование создания мягких лекарственных форм антимикотического действия: Дис. … д-ра фарм. наук: 15.00.01 – Запорожье, 1997. – 363 с.

10. *Тенцова А. И., Грецкий В. М.* Современные аспекты исследования и производства мазей. – М.: Медицина, 1980. – 191 с.

11. *Гриценко В. І.* Розробка складу та технології м'якої лікарської форми з гепарином і метилурацилом: дис.канд. фарм. наук: 15.00.01. – Харків, 2005. – 129 с.

12. *Тліг Мабрук, Гладишев В. В.* Вплив виду основи-носія на структурно-механічні властивості м'якої лікарської форми натрію гіпохлориту для зовнішнього застосування // Фармац. часопис. – 2009. – № 1. – С. 32–34.

13. *Аркуша А. А.* Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции: Автореф. дис. … канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела». – Харьков, 1982. – 23 с.

Надійшла до редакції 12 лютого 2016 року.

Д. М. Романина, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака
Запорожский государственный медицинский университет

ИЗУЧЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРАЗИКВАНТЕЛА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Ключевые слова: празиквантел, мазь, тиксотропность, механическая стабильность

А Н Н О Т А Ц И Я

Структурно-механические характеристики оказывают заметное влияние на процессы высвобождения и всасывания лекарственных веществ из мазей, а также на их потребительские свойства: намазываемость, адгезию, способность выдавливаться из туб. В связи с этим оценка реологических характеристик является важным и неотъемлемым фрагментом исследований по созданию мягких лекарственных форм для дерматологической практики.

Кафедрой технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета в результате комплексных физико-химических, фармакотехнологических и микробиологических исследований научно обоснован рациональный состав мягкой лекарственной формы – мази (крема) с празиквантелом для местной этиотропной фармакотерапии акнеподобных дерматозов.

Целью настоящей работы является изучение консистентных свойств разработанной мазевой композиции.

Исследования структурно-механических характеристик композиций осуществляли на ротационном вискозиметре Реотест-2 (Германия) с цилиндрическим устройством.

Экспериментально установлено, что консистентные свойства крема для наружного применения с празиквантелом 3% практически полностью находятся в пределах реологического оптимума консистенции мазей, а значение механической стабильности (1,19) характеризует систему как исключительно тиксотропную, обеспечивающую ее восстанавливаемость после механических нагрузок, что позволяет прогнозировать стабильность консистентных свойств композиции при длительном хранении.

Рассчитанные значения коэффициентов динамического течения местной лекарственной формы празиквантела на эмульсионной основе (Kd_1 = 41,82%; Kd_2 = 67,22%) количественно подтверждают удовлетворительную степень распределения системы во время нанесения на слизистые оболочки или во время технологических операций изготовления.

Незначительные расхождения между реологическими показателями крема для наружного применения 3%-го с празиквантелом и его основы указывают на отсутствие взаимодействия между действующим веществом и носителем.

D. M. Romanina, V. V. Gladishev, B. S. Burlaka
Zaporizhzhia State Medical University

STUDY OF THE RHEOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE PRAZIQUANTEL SEMISOLID DOSAGE FORM FOR EXTERNAL USE

Key words: praziquantel, ointment, thixotropy, mechanical stability

A B S T R A C T

Structural-mechanical characteristics exert a significant influence on the processes of the medications releasing, absorption in ointments and their consumer properties: spreadability, adhesion, extrudability from the tubes. In this connection evaluation of the rheologic properties is an important and inevitable fragment of the investigations in the realm of making of the semisolid dosage forms for the dermatologic practice.

Efficient composition of the semisolid dosage form – ointment (cream) with praziquantel for the topical etiotropic pharmacotherapy of the acne similar dermatosis was developed on the department of technology of medication in Zaporozhye State Medical University as a result of the complex physico-chemical, pharmacotechnological and microbiological investigations.

The aim of this work is study of consistent properties of the developed ointment composition.

Study of structural-mechanical characteristics of the composition was carried out by the rotary viscosimeter Reotest-2 with cylindrical arrangement.

As a result of the experiment it was established that consistent properties of the cream for external use with praziquantel 3% are practically thoroughly situated within rheologic optimum of consistence limits. Mechanical stability (1,19) describes composition as an exceptionally thixotropic system which provides with restorability after applying tension and allows to predict stability of consistent properties during a long-term storage.

Calculated factors of dynamical flowing of the praziquantel topical dosage form on the emulsion base (Kd_1 = 41,82%; Kd_2 = 67,22%) quantitatively confirm satisfactory spreading degree of the system during application on the mucous membranes or in manufacturing process.

Insignificant divergence of rheologic characteristics of the cream with praziquantel 3% for external use and its base indicates a deficiency of interactions between active substance and excipients.

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

УДК 615.011:616.53-002:638.135:54.061/.062
О. І. ТИХОНОВ, академік УАН, д-р фарм. наук, проф., С. Г. БОБРО,
М. Є. БЛАЖЕЄВСЬКИЙ, д-р хім. наук, проф.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК У ГЕЛІ З ФЕНОЛЬНИМ ГІДРОФОБНИМ ПРЕПАРАТОМ ПРОПОЛІСУ ТА АЗЕЛАЇНОВОЮ КИСЛОТОЮ

Ключові слова: фенольний гідрофобний препарат прополісу, фенольні сполуки, кислота азелаїнова, кількісне визначення

Відомо, що до складу стандартизованої субстанції фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГПП) входять флавони, флавоноли, фенолкарбонові кислоти та оксикумарини з кількісним переважанням флавонів та флавонолів [1], які надають цій субстанції протимікробної, протизапальної та інших видів біологічної активності за відсутності вияву будь-якої токсичної дії на живий організм. На її основі розроблено такі лікарські препарати для зовнішнього застосування як Пропомізоль (водний розчин 0,3 г ФГПП в аерозольному пакуванні), який виявляє антимікробну, протизапальну та анестезувальну дію та прискорює процеси регенерації ушкоджених тканин; ранозагоювальна, протизапальна та протимікробна мазь Проферон, яку рекомендовано для лікування глибоких опіків на стадії проліферації; мазь Протриоксид для лікування дерматозів, опіків, ран, також і таких, що довго не загоюються; препарат Протримексид із високою протизапальною активністю та протимікробними властивостями для застосування в спортивній медицині; аерозольний препарат Профезоль-плівкоутворюючий із протипроменевою, протизапальною, репаративною, капілярозміцнювальною та місцевоанестезувальною дією, показаний для лікування уражень слизових оболонок порожнин організму променевого ґенезу, та ін. [2]. Препарати на основі ФГПП для лікування вугрового висипу (акне) в літературі не описані. Оскільки системне лікування акне антибіотиками супроводжується низкою побічних ефектів, перевагу надають місцевому застосуванню протимікробних засобів [3]. Однак у більшості випадків зовнішнє лікування антибіотичними препаратами є ефективним лише у разі неважких патологій вугрового висипу та в поєднанні з іншими засобами проти акне [4].

Важливе місце за ефективністю серед зовнішніх препаратів для лікування вугрового висипу посідає препарат Скинорен® (крем 20%, Schering AG, Німеччина) на основі азелаїнової кислоти (син. Азелекс, Фіневін та ін.) [5, 6]. Поряд із вираженими протимікробними властивостями, особливо стосовно *Propionibacterium acnes,* азелаїнова кислота чинить безпосередній вплив на фолікулярний гіперкератоз та зумовлює зменшення фракцій вільних жирних кислот у ліпідах епідермісу, а також пригнічує проліферацію кератиноцитів та нормалізує процеси термінального диференціювання епідермісу. Вважають, що позитивний ефект досягається завдяки протизапальній дії власне азелаїнової кислоти. Азелаїнова кислота за місцевого застосування проникає всередину глибоких шарів шкіри. Абсорбована в системний кровообіг частина активного компоненту виводиться нирками у нативному вигляді чи у формі метаболітів. Лікарський засіб Скинорен® не спричинює розвитку системних небажаних ефектів.

Нами опрацьовано склад нових екстемпоральних композицій у вигляді гелю для лікування вугрового висипу, які містять ФГПП як основний активний компонент.

© Колектив авторів, 2016

Метою цього дослідження було опрацювання експресної методики кількісного визначення загального вмісту фенольних сполук методом спектрофотометрії у протимікробному препараті Прополіс, який містить кислоту азелаїнову (КА) у поєднанні з ФГПП [1].

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження був гель, розроблений на основі стандартизованої субстанції ФГПП та кислоти азелаїнової.

Для приготування гелю використовували субстанцію ФГПП, яка відповідала вимогам АНД-ДВ-ГФ-090 виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»», м. Харків.

Доліджували гель такого складу [7]:

ФГПП	– 2,5
Кислоти азелаїнової	– 10,0
Карбополу	– 1,5
Трометамолу	– 0,7
Гліцеролу	– 2,5
Пропіленгліколю	– 30,0
Води очищеної	– решта до 100 г

Фенольний гідрофобний препарат прополісу – ФС 42У-34-20-95, АНД-ДВ-ГФ-090 [8]. Кислота азелаїнова $C_9H_{16}O_4$ – ТУ 6-09-08-1085-83 марки «ч». Карбопол – ФС 42У-9-812-00. Пропіленгліколь – ТУ 6-09-2434-81. Трометамол – ВФС 42-167-72, ДФУ 2.0, Том 2, с. 638–639).

Дослідження виконано на спектрофотометрі СФ-46 виробництва Ленінградського оптико-механічного об'єднання «ЛОМО» (зав. № 870287) із мікропроцесорним блоком.

Методика кількісного визначення фенольних сполук у гелю. Близько 0,2 г (точна наважка) гелю розчиняють у хімічному стакані на 50 мл в 15 мл 96%-го етанолу *Р*, перемішують за допомогою скляної палички і кількісно переносять у мірну колбу ємністю 50 мл, споліскуючи цим самим етанольним розчином стакан і скляну паличку, доводять об'єм розчину 96%-м етанолом *Р* до позначки за 20 ºС і ретельно перемішують. За допомогою піпетки відміряють 10 мл отриманого розчину і переносять у мірну колбу ємністю 50 мл, доводять об'єм розчину до позначки за 20 ºС і ретельно перемішують.

Оптичну густину отриманого розчину вимірюють на спектрофотометрі при довжині хвилі 290 ± 2 нм у кюветі з шаром завтовшки 10 мм, використовуючи як компенсаційний розчин 96%-й етанол *Р*.

Паралельно вимірюють оптичну густину розчину робочого стандартного зразка (РСЗ) калію дихромату, використовуючи як компенсаційний розчин воду очищену.

Приготування розчину РСЗ калію дихромату. Близько 0,06 г (точна наважка) калію дихромату (ГОСТ 4220-75) вміщують у мірну колбу ємністю 1 000 мл, розчиняють у 100 мл води очищеної, додають 5 мл 4 моль/л розчину кислоти сірчаної (сульфатної кислоти), доводять об'єм розчину водою до позначки і перемішують.

Вміст суми фенольних сполук у 1 г препарату, у грамах, (*X*) обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A_1 \cdot 50 \cdot 100 \cdot m_0 \cdot 0{,}1715}{A_0 \cdot m_1 \cdot 10 \cdot 1000},$$

де A_1 – світлопоглинання (оптична густина) випробуваного розчину;

A_0 – світлопоглинання (оптична густина) РСЗ калію дихромату;

m_0 – маса наважки РСЗ калію дихромату, г;

m_1 – маса наважки гелю, г;

0,1715 – коефіцієнт перерахунку світлопоглинання калію дихромату на суму фенольних сполук за 290 ± 2 нм.

Вміст фенольних сполук у 1 г гелю має бути від 0,0225 до 0,0275 г.

Результати дослідження та обговорення

Результати кількісного визначення загального вмісту фенольних сполук у гелі наведено в таблиці.

Запропоновано загальний вміст фенольних сполук у препараті визначати за світлопоглинанням етанольного розчину за 290 ± 2 нм у кюветі з шаром завтовшки 10 мм, використовуючи як компенсаційний розчин 96%-й етанол *Р*. Паралельно вимірюють оптичну густину 0,006%-го розчину РСЗ калію дихромату *Р* у 0,02 моль/л сульфатній кислоті *Р*, використовуючи як компенсаційний розчин воду очищену.

Таблиця

Результати кількісного визначення загального вмісту фенольних сполук у розробленому гелі Прополіс

Досліджувана лікарська форма	Результати вимірювань за 290 ± 2 нм		Метрологічні характеристики ($n = 5$; $P = 0,95$)
	у робочому досліді, A	у досліді з РСЗ, A_0	
Гель із ФГПП та азелаїновою кислотою	0,190	0,185	$X = 0,0265$
	0,200	0,190	$S = 5,8 \cdot 10^{-4}$
	0,190	0,185	$S\bar{x} = 2,6 \cdot 10^{-4}$
	0,195	0,185	$\Delta\bar{X} = 7,3 \cdot 10^{-4}$
	0,195	0,195	$RSD = 2,20\%$
			$\varepsilon = 2,74\%$

Установлений вміст фенольних сполук у 1 г гелю становив 0,0265 г (*RSD* = 2,2%).

Висновок

Розроблено методику та показана можливість кількісного визначення загального вмісту фенольних сполук у гелеподібному протимікробному препараті, який містить кислоту азелаїнову у поєднанні з фенольним гідрофобним препаратом прополісу, методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ-ділянці спектра з використанням розчину порівняння калію дихромату у сульфатній кислоті *Р*. Встановлено, що вміст фенольних сполук у досліджуваному гелі знаходиться в межах, які визначено специфікацією.

Список використаної літератури

1. Державний реєстр лікарських засобів України. Фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП) – РС № UA/4505/01, Наказ МОЗ України № 337 від 07. 06. 2011 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.drlz.kiev.ua/ або http://www.moz.gov.ua/

2. *Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Черних В. П., Зупанець І. А., Тихонова С. О.* Теорія та практика виробництва лікарських препаратів прополісу / За ред. акад. *О. І. Тихонова*. – Харків: Основа, 1998. – 384 с.

3. *Волянський Ю. Л., Грищенко І. С., Широбоков В. П. та ін.* Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Метод. Рекомендації. – К., 2004. – 38 с.

4. *Ozolins M., Eady E. A., Avery A. J. et al.* Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomised controlled trial // Lancet. – 2004. – N 364. – P. 2188–2195.

5. *Fluhr J. W., Degitz K.* Antibiotics, azelaic acid and benzoyl peroxide in topical acne therapy // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2010. – N 8, Suppl. 1. – P. 24–30.

6. *Gollnick Harald P. M., Graupe K., Zaumseil R.-P.* Azelaic acid 15% gel in the treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies // JDDG. – 2004. – V. 2, N 10. – P. 841–847.

7. Патент на винахід № 107907 Україна МПК (2015.01) A61K 31/14 (2006.01), A61K 9/08 (2006.01), A61P 17/00. Композиція у вигляді гелю для лікування вугрової хвороби / *О. І. Тихонов, С. Г. Бобро.* № a 2014 05436. – Заявл. 21. 05. 2014; Опубл. 25. 02. 2015, Бюл. № 4. – 4 с.

8. *Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Тихонова С. О. та ін.* Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів і їх застосування в фармації, медицині та косметології: Метод. рекомендації / За ред. *О. І. Тихонова*. – Харків, 2016. – 75 с.

Надійшла до редакції 4 лютого 2016 року.

А. И. Тихонов, С. Г. Бобро, Н. Е. Блажеевский
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ГЕЛЕ С ФЕНОЛЬНЫМ ГИДРОФОБНЫМ ПРЕПАРАТОМ ПРОПОЛИСА И АЗЕЛАИНОВОЙ КИСЛОТОЙ

Ключевые слова: фенольный гидрофобный препарат прополиса, фенольные соединения, кислота азелаиновая, количественное определение

А Н Н О Т А Ц И Я

В последнее время наблюдается повышенный интерес к созданию лекарственных препаратов на основе продуктов пчеловодства. Известно, что в состав стандартизированной субстанции фенольного гидрофобного препарата прополиса входят флавоны, флавонолы, фенолкарбоновые кислоты и оксикумарины с количественным преобладанием флавонов и флавонолов, которые и обеспечивают этой субстанции противомикробное, противовоспалительное и другие виды биологической активности при отсутствии проявления любого токсического воздействия на живой организм.

Нами проработан состав новых экстемпоральных композиций в виде геля для лечения угревой сыпи, содержащих фенольный гидрофобный препарат прополиса как основной активный фармацевтический ингредиент.

Целью настоящего исследования была отработка экспресс-методики количественного определения общего содержания фенольных соединений в противомикробном препарате Прополис в форме геля, содержащем кислоту азелаиновую в сочетании с фенольным гидрофобным препаратои прополиса, методом спектрофотометрии.

Предложено общее содержание фенольных соединений в препарате определять по светопоглощению этанольного раствора при 290 ± 2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве компенсационного раствора 96%-й этанол *Р*.

Разработана методика и показана возможность проведения количественного определения общего содержания фенольных соединений в противомикробном препарате, содержащего кислоту азелаиновую в сочетании с фенольным гидрофобным препаратом прополиса, методом абсорбционной спектрофотометрии в УФ-области спектра с использованием раствора сравнения калия дихромата в серной кислоте *Р*. Установленное содержание фенольных соединений в 1 г геля – 0,0265 г (*RSD* = 2,2%).

O. I. Tikhonov, S. G. Bobro, M. Ye. Blazheyevskiy
National University of Pharmacy, Kharkiv

QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE CONTENT OF PHENOLIC COMPOUNDS IN A GEL WITH THE PROPOLIS PHENOLIC HYDROPHOBIC DRUG AND AZELAIC ACID

Key words: propolis phenolic hydrophobic drug, phenolic compounds, azelaic acid, quantitation

A B S T R A C T

Recently there has been an increased interest in creation of medicines based on apiculture products. It is known that the composition of the standardized substance of the propolis phenolic hydrophobic drug contains flavones, flavonols, phenolcarboxylic acids and oxycoumarines with a quantitative predominance of flavonols and flavones, which give the antimicrobial, anti-inflammatory and other biological activities to this substance in the absence of any toxic action on a living organism.

The composition of new extemporaneous formulations in the form of a gel with propolis phenolic hydrophobic drug as the main active pharmaceutical ingredient for treating acne has been developed.

The aim of the current study was to develop the express methods for quantitative determination of the total content of phenolic compounds in the antimicrobial drug Propolis in the form of a gel containing azelaic acid in combination with propolis phenolic hydrophobic drug by spectrophotometry.

It has been proposed to determine the total content of phenolic compounds in the drug by light absorption of ethanol solution at 290 ± 2 nm in a cell with the layer thickness of 10 mm using 96% ethanol *R* as a compensation solution.

The method has been developed and the possibility of quantitative determination of the total content of phenolic compounds in the antimicrobial drug containing AA in combination with propolis phenolic hydrophobic drug has been shown by the method of absorption spectrophotometry in the UV region of the spectrum using the reference solution of potassium dichromate in sulphuric acid *R*. The content of phenolic compounds in 1 g of the gel has been determined, it is 0.0265 g (*RSD* = 2.2%).

Електронна адреса для листування з авторами: sveta_bobro@mail.ru

УДК 54.062:615.281

А. А. КРУТСЬКИХ, В. С. КИСЛИЧЕНКО, д-р фарм. наук, проф.,
З. І. ОМЕЛЬЧЕНКО, канд. фарм. наук, доцент
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ТА ВИЗНАЧЕННЯ КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ ФЛАВОНОЇДІВ У ЛЬОНКУ ЗВИЧАЙНОГО (*LINARIA VULGARIS* MILL.) ТРАВІ

Ключові слова: льонку звичайного трава, флавоноїди, якісний склад, кількісний вміст

Аналіз джерел літератури доводить високу біологічну активність флавоноїдів: протидіабетичну, антиоксидантну, протизапальну, жовчогінну, діуретичну, антимікробну, протипухлинну, кардіопротекторну. Вони сприяють зміцненню мембран клітин внутрішніх органів, від стану яких залежить профілактика захворювань опорно-рухового апарату, нервових, серцево-судинних та багатьох інших захворювань. Ця група регулює механізм утворення білків в організмі, що пришвидшує процес відновлення ушкоджених клітин, а відтак і процес одужання [6].

Одним з етапів стандартизації лікарської рослинної сировини (ЛРС) є встановлення якісних і кількісних характеристик його біологічно активних речовин (БАР). Особливо актуальною є проблема стандартизації для ЛРС, якість якої не регламентують монографії Державної фармакопеї України (ДФУ).

Продовжуючи фармакогностичні дослідження льонку звичайного трави як перспективної вітчизняної сировини для створення діуретичного засобу, **метою** нашої роботи було дослідження якісного складу і визначення кількісного вмісту флавоноїдів.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження була повітряно-суха подрібнена трава льонку звичайного, яку збирали в Харківській області у серпні 2011–2014 рр.

Для виконання роботи використовували мірний посуд класу А і реактиви, які відповідають вимогам ДФУ, аналітичні ваги AXIS (Польща), спектрофотометр OPTIZEN (Корея). Визначення якісного складу флавоноїдів льонку звичайного трави робили загальноприйнятими якісними реакціями [1, 5].

Хроматографічний аналіз здійснювали методом ТШХ [3]. Рухома фаза – етилацетат–етанол–вода (100:27:13). Об'єм проби, що наносили – 10 мкл, смугами. Відстань, що має пройти рухома фаза – 15 см. Висушування – за температури 100 ºС. Виявлення – хроматограму передивлялися при денному світлі, відмічаючи кількість плям і обприскували 5%-м спиртовим розчином алюмінію хлориду.

Кількісний вміст суми флавоноїдів визначали методом прямої спектрофотометрії у перерахунку на ацетилпектолінарин [1, 2].

Результати дослідження та обговорення

У результаті реакцій отримали: темно-зелене забарвлення з 1%-м розчином феруму (III) хлориду, жовто-зелене – з 2%-м розчином алюмінію хлориду, жовто-коричневе – з 10%-м розчином натрію гідроксиду, оранжево-червоне – ціанідинова проба.

Результати ТШХ-дослідження – було виявлено 8 речовин фенольної природи. Чотири плями за флюоресценцією в УФ-світлі після оброблення хромогенним реактивом віднесено до флавоноїдів, ще чотири – до фенолкарбонових кислот. За

© Колектив авторів, 2016

допомогою аутентичних зразків (за значенням R_f і методом добавок) одну речовину (R_f 0,58 ± 0,01) було ідентифіковано як лінарин, другу сполуку (R_f 0,68 ± 0,01) – як ацетилпектолінарин.

Визначення кількісного вмісту флавоноїдів у траві льонку звичайного.

Близько 0,5 г (аналітична наважка) льонку звичайного трави, подрібненої до розміру частинок, які проходять крізь сито з отворами діаметром 2 мм, тричі екстрагували по 15 мл 70%-м (об/об) етанолом упродовж 15 хв при нагріванні на водяній бані. Отримані витяжки вміщували в мірну колбу місткістю 50 мл та доводили 70%-м (об/об) етанолом до позначки (вихідний розчин). 1 мл вихідного розчину вміщували в мірну колбу місткістю 25 мл і доводили до позначки 70%-м (об/об) етанолом (випробовуваний розчин). Компенсаційний розчин – 70%-й (об/об) етанол. Для вибору аналітичної довжини хвилі досліджено УФ-спектри 70%-ї (об/об) етанольної витяжки з трави льонку звичайного. Одержані дані свідчать, що спектр досліджуваної витяжки мав два максимуми поглинання – короткохвильовий (273 нм) та довгохвильовий (332 нм). Як аналітичну довжину хвилі було обрано 332 нм, що дало змогу вибірково визначити суму флавоноїдів у досліджуваній сировині в перерахунку на ацетилпектолінарин. Вміст флавоноїдів, у перерахунку на ацетилпектолінарин, обчислювали за допомогою питомого показника поглинання ацетилпектолінарину за $\lambda = 332$ нм. Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на ацетилпектолінарин становив 9,34 ± 0,02%.

Дослідження залежності кількісного вмісту флавоноїдів від термінів зберігання сировини показало, що вміст флавоноїдів за три роки, в середньому, зменшився на 16%. За перший рік зберігання відбулося зменшення, в середньому, на 6%, за другий – 8%, тоді як за третій рік значних змін не встановлено, їх кількість зменшується, в середньому, на 1–1,5%.

Висновки

1. Методами ТШХ і якісними реакціями доказана наявність флавоноїдів у траві льонку звичайного.

2. Визначено кількісний вміст флавоноїдів у траві льонку звичайного методом прямої спектрофотометрії, який становив 9,34 ± 0,02%.

3. Вивчено залежність наявності вмісту флавоноїдів від термінів зберігання сировини. Вміст флавоноїдів за три роки зберігання сировини зменшився на 16%. За перший рік зберігання відбулося зменшення на 6%, за другий – 8%, за третій рік значних змін не встановлено, їх кількість зменшується, в середньому, на 1–1,5%.

4. Результати дослідження будуть використані під час розроблення проекту методик контролю якості на цю сировину і написанні монографії «Льонку звичайного трава» до ДФУ.

Список використаної літератури

1. *Кошовий О. М., Передерій Є. О., Ковальова А. М., Комісаренко А. М.* Дослідження фенольних сполук листя шавлії лікарської // Фармац. часопис. – 2010. – № 1. – С. 17–19.

2. *Зарівна Н. О., Вронська Л. В.* До питання стандартизації трави чебрецю повзучого за вмістом флавоноїдів // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2012. – № 5 (25). – С. 21–27.

3. *Кочетова М. В., Семенистая Е. Н., Ларионов О. Г. и др.* Определение биологически активных фенолов и полифенолов в различных объектах методами хроматографии // Успехи химии. – 2007. – Т. 76, № 1. – С. 88–100.

4. *Доброчаева Д. Н., Котов М. И., Прокудин Ю. Н. и др.* Определитель высших растений Украины. 2-е изд. – К.: Наукова думка, 1987. – 548 с.

5. *Смалюх О. Г., Сур С. В.* Стандартизація плодів моркви дикої за складом і вмістом флавоноїдів // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2013. – № 1 (11). – С. 88–93.

6. Травник: золотые рецепты народной медицины / Сост. *А. Маркова*. – М.: Эксмо-Форум, 2007. – 928 с.

Надійшла до редакції 7 лютого 2016 року.

А. А. Крутских, В. С. Кисличенко, З. И. Омельченко
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ИДЕНТИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ ЛЬНЯНКИ ОБЫКНОВЕННОЙ (*LINARIA VULGARIS* MILL.)

Ключевые слова: льнянки обыкновенной трава, флавоноиды, качественный состав, количественное содержание

А Н Н О Т А Ц И Я

Обеспечение каждого человека доступными лекарствами и в достаточном количестве – одна из главных задач любого государства. Одним из источников создания новых эффективных лекарственных средств является лекарственное растительное сырье соответствующего качества и доказанной фармакологической активности. Важным этапом стандартизации лекарственного растительного сырья является установление качественных и количественных характеристик биологически активных веществ, которые накапливаются в нем. По данным литературы льнянки обыкновенной (*Linaria vulgaris*) трава семейства норичниковые (*Scrophulariaceae*) содержит значительное количество флавоноидов, которые могут обусловливать широкий спектр фармакологической активности.

Целью работы были идентификация и определение количественного содержания флавоноидов в траве льнянки обыкновенной.

Объектом исследования была измельченная льнянки обыкновенной трава. Идентификацию флавоноидов осуществляли методом тонкослойной хроматографии, также использовали общепринятые качественные реакции. Количественное содержание определяли спектрофотометрическим методом.

Методами тонкослойной хроматографии и качественными реакциями доказано наличие флавоноидов в траве льнянки обыкновенной.

Определено количественное содержание флавоноидов в траве льнянки обыкновенной методом прямой спектрофотометрии, которое составило 9,34 ± 0,02%.

Изучена зависимость содержания флавоноидов от сроков хранения сырья. Содержание флавоноидов за три года хранения сырья уменьшилось на 16%. За первый год хранения уменьшение составило 6%, за второй – 8%, за третий год значительных изменений не установлено, их количество уменьшается, в среднем, на 1–1,5%.

Результаты исследования будут использованы при разработке проэкта методик контроля качества на это сырье и написании монографии «Льнянки обыкновенная трава» в ГФУ.

A. A. Krutskikh, V. S. Kislichenko, Z. I. Omelchenko
National Pharmaceutical University, Kharkiv

IDENTIFICATION AND DETERMINATION QUANTITATIVE COMPOSITION OF FLAVONOIDS GRASS COMMON TOADFLAX (*LINARIA VULGARIS* MILL.)

Key words: grass common toadflax, flavonoids, qualitative composition, quantitative content

A B S T R A C T

Providing each person and affordable medicine sinsufficient quantities–one of the main tasks of any state. One source of creation of new effective drugs is a medicinal plant material of appropriate quality and proven pharmacological activity. An important stage of standardization medicinal plant material is the establishment of qualitative and quantitative features of biologically active substances that accumulate in it. According to the literature common toadflax herba (*Linaria vulgaris*) family *Scrophulariaceae* contains a substantial amount of flavonoids that may cause a wide spectrum of pharmacological activity.

The aim of the work was the identification and quantification composition of flavonoids in the grass common toadflax.

The object of the study was the crushed grass common toadflax. The identification of flavonoids was carried by thin layer chromatography and using conventional quality reaction. Determination quantitative content was carried the spectrophotometric method.

Layer chromatography and qualitative reactions proved the presence of flavonoids in the grass common toadflax.

Quantified flavonoid content in the grass common toadflax by direct spectrophotometry, which amounted to 9,34 ± 0,02%.

The dependence of the flavonoid content of the raw material storage time. The content of flavonoids in the three years of storage of raw materials fell by 16%. During the first year of storage reduction is 6%, for the second – 8%, for the third year no significant changes found, their number is reduced by an average of 1–1.5%.

Obtained results will be used for development projects of quality control methods for raw materials and the monograph «*Linaria vulgaris herba*» for inclusion in the NPU.

Електронна адреса для листування з авторами: krutskih_ann@mail.ru

УДК 547.661+54.061
Р. Б. ВИННИЦЬКА, канд. фарм. наук
Івано-Франківський національний медичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ ФТАЛАТІВ СКАБІОЗИ ГОЛУБИНОЇ (*SCABIOSA COLUMBARIA* L.)

Ключові слова: *Scabiosa columbaria* L., фталати, газова хроматографія-мас-спектрометрія

Scabiosa columbaria L. (скабіоза голубина) – багаторічна трав'яниста рослина родини черсакуватих (*Dipsacaceae*) до 50 см заввишки з квітками голубого кольору, зібраними в кулясте суцвіття. Рослина зустрічається на Прикарпатті, цвіте з липня по кінець вересня. Свою назву рослина отримала, як вважають, від латинського слова «*scabies*» – короста, для лікування якої її часом використовували у народній медицині. Сьогодні її у народній медицині частіше використовують як протикашлевий засіб при гострих респіраторних захворюваннях. Дані про хімічний склад рослини досить обмежені, хоча відомо, що вона вміщує дубильні речовини, сапоніни та гіркоти. У близького виду *Scabiosa flavida* за допомогою газової хроматографії-мас-спектрометрії у ефірній олії квіток було виявлено 43 компоненти, з яких переважаючими були трикозан (15,5%), розефоліол (15,3%), (*E*)-каріофілен (10,7%), і *α*-гумулен (7,9%) [1]. У траві *Scabiosa caucasica*, вирощеної в Азербайджані, виявлено олеанолову кислоту та флавоноїди [2]. Однак, немає підстав вважати, що хімічний склад рослини достатньо вивчений. Не цілком зрозуміло також, які речовини рослини можуть бути ефективними для лікування корости. Очевидно, що таку саму дію мають антипаразитарні речовини або репеленти. До таких належать фталати. Такі речовини досить рідко трапляються в рослинах, але їх знайдено у великих кількостях у плодових тілах деяких справжніх грибів, зокрема у видах *Lactarius* [3].

Метою роботи є дослідження хімічного складу надземної частини рослини скабіози голубиної та виявлення речовин, які можуть мати антипаразитарні властивості або бути репелентами.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження була трава *Scabiosa columbaria* L. (скабіози голубиної), яку збирали під час цвітіння у липні в Карпатах. Траву висушували в сушильній шафі за +55 °С, подрібнювали до частинок розміром менше 1 мм і обезжирювали шляхом екстрагування хлороформом в апараті Сокслета. Обезжирену сировину висушували за кімнатної температури і тричі екстрагували 70%-м етанолом у співвідношенні сировина–екстрагент 1:10. Спиртові екстракти об'єднували і етанол відганяли до одержання водного залишку. Мутний сіро-зелений відгон вміщували в ділильну лійку і змішували з етилацетатом. Після перемішування рідин відділяли верхній етилацетатний шар, який набував зеленого кольору. Екстракцію етилацетатом здійснювали тричі, до тих пір, поки етилацетатний шар набував зеленого кольору. З об'єднаних етилацетатних витяжок відганяли розчинник до невеликого об'єму і залишок досушували в сушильній шафі за +56 °С до одержання густої смолки.

Розділення речовин з одержаного залишку здійснювали адсорбційною хроматографією на колонці поліаміду. З цією метою залишок розчиняли у етилацетаті до одержання 5%-го розчину, одержаний розчин фільтрували і наносили на колонку поліаміду, попередньо промиту дистильованою водою. Після цього колонку послідовно промивали водою, 50%-м етанолом, 80%-м етанолом, 80%-м етанолом–етилацетатом 3:1. Вихід речовин

© Р. Б. Винницька, 2016

із колонки контролювали вимірюванням екстинції елюату на спектрофотометрі СФ-26 (СРСР) за 300 нм. У результаті чого одержували три фракції елюйованих речовин.

Одержані фракції далі розчиняли в метанолі до 1%-ї концентрації і досліджували методом газової хроматографії-мас-спектрометрії (США).

На колонку (модель HP-5MC, довжина 30 м, діаметр – 0,25 мм, наповнювач: 95%-й диметилполісилоксан + 5%-й дифенілполісилоксан; газ-носій – гелій із постійним потоком 1,5 мл/хв) наносили аналізовану пробу в об'ємі 1 мкл. Промивку колонки здійснювали метанолом. Газова хроматографія була запрограмована на зростання температури на 15 °С/хв від 75 до 300 °С. Початкову температуру підтримували протягом 1 хв, а кінцеву – 8 хв. Використовували мас-селективний детектор із температурою інтерфейсу T=250 °С. Іонізацію здійснювали електронним ударом, енергія іонізації – 70 еВ, температура іонного джерела T=230 °С; температура квадруполя T=150 °С. Далі зразки поступали на мас-спектрометр моделі 6C/MS Agilent Technologies 6890 N/5975 B. Ідентифікацію зразків здійснювали, використовуючи комп'ютерну базу даних.

Результати дослідження та обговорення

Із 70,0 г повітряно-сухої трави *Scabiosa columbaria* L. (скабіози голубиної) було одержано 0,375 г (0,54%) етилацетатного залишку. Цей залишок являв собою густу світло-коричневу масу, повністю розчинну в етилацетаті, ацетоні, 1,4-діоксані та частково у 96%-му етанолі, метанолі та хлороформі.

Хроматографія одержаного залишку на колонці поліаміду дала можливість розділити його на три фракції. Графік елюції подано на рисунку.

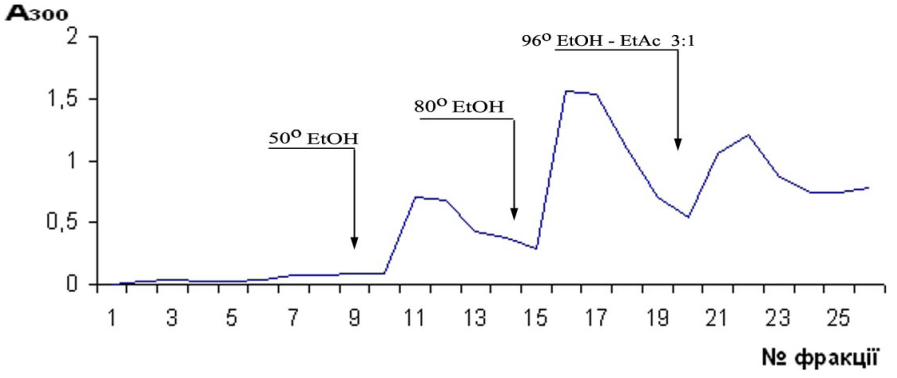


Рис. **Розділення етилацетатного залишку на колонці поліаміду**
Стрілками позначено місце внесення відповідних розчинників: 50° EtOH – 50%-го етанолу, 80° EtOH – 80%-го етанолу, 96°EtOH – EtAc 3:1 – 96%-го етанолу – етилацетату у співвідношенні 3:1

Фракції, елюйовані відповідними розчинниками, були об'єднані і висушені в сушильній шафі за +56 °С, після чого їх зважували і аналізували за допомогою хроматографії на пластинах силуфолу та за допомогою хімічних реакцій. Масу одержаних фракцій та їх співвідношення наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Фракційний склад етилацетатного залишку трави *Scabiosa columbaria* L. (скабіози голубиної)

Нанесено на колонку		Елюйовані фракції						Всього	
		фракція № 1		фракція № 2		фракція № 3			
Маса, мкг	%	маса, мкг	%	маса, мкг	%	маса, мкг	%	маса, мкг	%
330	100	93	28,2	142	43,0	87	26,4	322	97,5

Одержані фракції аналізували за допомогою ТШХ в системі бензол – етилацетат – кислота оцтова – формамід (70:30:2:1) на пластинах силуфол. Під час розгляду хроматограм в УФ-світлі було виявлено у кожній фракції декілька плям голубого кольору, флюоресценція посилювалась у парах аміаку.

Фракції не давали позитивної ціанадинової реакції на флавоноїди з 1%-м ваніліном у 37%-й хлоридній кислоті, з розчином хлориду сурми в 37%-й хлоридній кислоті, але перша і друга фракція давали зелене забарвлення з 3%-м розчином хлориду заліза-III.

Потім фракції було проаналізовано методом газової хроматографії-мас-спектрометрії. Умови виконання аналізу наведено в матеріалах і методах. Результати аналізу подано в табл. 2.

Таблиця 2

Хімічний склад етилацетатного екстракту трави *Scabiosa columbaria* L. (скабіози голубиної) згідно з даними газової хроматографії-мас-спектрометрії

№ фракції	Назва речовини	Вміст у фракції, %	Ступінь достовірності
1	Етилпальмітат	8,93	99
	Диізооктилфталат	72,18	91
	3,4-дигідро-6,7-диметил-ізохінолін 2-оксид	7,74	53
	Гідроксиметилсілоксан	11,16	35
2	Пальмітинова кислота	0,87	97
	2,6-диметокси-9-метилантрацен	1,39	47
	Дибутилфталат	1,33	90
	Етилпальмітат	6,68	99
	Октадеканової к-ти 3-гідроксиметиловий ефір	1,46	45
	Етил лінолеат	2,96	99
	Етил олеат	4,79	99
	Етил стеарат	1,90	96
	Ізооктил адипінат	3,24	91
	Фенол 2,2'-метиленбіс(диметилетил)	0,98	98
	Біс-(етилгексил)фталат	33,21	83
	Біс-(2-етилгексил)себакат	10,73	76
3	Дибутилфталат	26,08	94
	Ізолантолактоноїд бутеноліду А	11,38	56
	Біс-(етилгексил)фталат	62,54	87

Одержані результати свідчать, що у фракціях етилацетатного екстракту *Scabiosa columbaria* L. (скабіози голубиної) переважають ефіри вищих жирних кислот (зокрема пальмітинової) та фталевої кислоти. Зокрема, у фракції № 3 два ефіри фталевої кислоти (дибутилфталат, біс-(етилгексил)фталат) становлять близько 90% від усієї маси залишку. У фракціях № 1 та № 2 вміст фталатів трохи нижчий, а саме 72,18% і 34,54% відповідно.

Із літератури відомо, що фталати, наприклад диметилфталат, досить сильні репеленти, ефективно відлякують кровосисних комах, мух і кліщів [4], і це дає змогу використати їх у кремах, аерозолях, емульсіях, лосьйонах для відлякування комарів і кліщів (Дифталар крем, Тайга, Камарант, Кедр-лосьйон). Фталати відзначаються низькою токсичністю для організму людини [5], хоча виявлено певний негативний вплив на внутрішні органи людини (печінку, нирки, репродуктивні органи, ендокринну та нервову системи) [6].

Зважаючи на виражену антипаразитарну дію, на основі фталатів роблять спроби створити лікарські форми для лікування деяких паразитарних захворювань. Напри-

клад, у Білорусі досліджували дію ефірів фталевої кислоти на життєздатність личинок трематод *Trichobilharzia* sp. та захисних гелів на їх основі. Було встановлено, що серед випробуваних ефірних олій та ефірів фталевої кислоти дибутилфталат найефективніше діяв у захисті шкіри людини від ураження трематодами [7].

Висновок

Виконане дослідження етилацетатного екстракту скабіози голубиної за допомогою газової хроматографії-мас-спектрометрії виявило високий вміст похідних фталевої кислоти. Як основні компоненти ідентифіковано диізооктилфталат, біс-(етилгексил) фталат та дибутилфталат. Ці речовини мають виражену антипаразитарну дію, саме на них, можливо, ґрунтується використання цієї рослини в народній медицині при лікуванні корости.

Список використаної літератури

1. *Katayon Javidnia, Ramin Miri, Azita Javidnia*. Constituents of the essential oil of *Scabiosa* flavida from Iran // Chemistry of Natural Compounds. – 2006. – V. 42, N 5. – P. 529–530.

2. *Garaev E. A., Movsumov I. S., Isaev M. I.* Flavonoids and Oleanolic Acid from Scabiosa caucasica // Ibid. – 2008. – V. 44, N 4. – P. 520–521.

3. *Tsivinska M. V., Panchak L. V., Stoika R. S., Antonyuk V. O.* Isolation, characteristics, and antioxidant activity of low volecular compounds of fruit bodies Lactarius pergamenus (Fr.) Fr mushrooms // J. Advances in Biol. – 2015. – V. 6, N 3. – P. 1023–1035.

4. *Jill E. Maddison, Stephen W. Page*. Small animal clinical pharmacology. – New York: 2nd edition, 2008. – 574 p.

5. *Adams W. J., Biddinger G. R., Robillard K. A., Gorsuch J. W.* A summary of the acute toxicity of 14 phthalate esters to representative aquatic organisms // Environmental Toxic. Chem. – 1995. – V. 14. – P. 1569–1574.

6. *Mikula P., Svobodová Z., Smutná M* . Phthalates: toxicology and food safety – a review // Czech. J. Food Sci. – 2005. – N 23. – P. 217–223.

7. *Акимова Л. Н., Сенькевич Г. Г., Дунец Т. Г., Курченко В. П.* Влияние эфирных масел и фталатов на жизнеспособность церкарий семейства *Schistosomatidae* и создание на их основе защитных средств от церкариоза // Труды Белорусс. гос. ун-та. – 2008. – Т. 3, Ч. 1. – С. 1–22.

Надійшла до редакції 10 лютого 2016 року.

Р. Б. Винницкая
Ивано-Франковский национальный медицинский университет

ИССЛЕДОВАНИЕ ФТАЛАТОВ СКАБИОЗЫ ГОЛУБИНОЙ (*SCABIOSA COLUMBARIA* L.)

Ключевые слова: *Scabiosa columbaria* L., фталаты, газовая хроматография-масс-спектрометрия

АННОТАЦИЯ

Scabiosa columbaria L. (скабиоза голубиная) – многолетнее травянистое растение семейства ворсянковых (*Dipsacaceae*), которое встречается на Прикарпатье. Растение используют в народной медицине как протикашлевое средство при острых респираторных заболеваниях и при лечении коросты, откуда, как считают, произошло её латинское название. Сведения о химическом составе растения довольно ограничены, хотя известно, что оно содержит дубильные вещества, сапонины и горечи.

Целью работы было исследование химического состава надземной части растения и выявления веществ, которые могут иметь антипаразитарные или репеллентные свойства.

Траву собирали во время цветения, высушивали, измельчали, обезжиривали и экстрагировали этанолом. После отгонки этанола водный остаток экстрагировали этилацетатом. Полученный остаток разделяли на колонке полиамида. Качественный и количественный состав фракций исследовали методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии.

Этилацетатный экстракт на колонке полиамида разделялся три фракции, которые отличались растворимостью в этаноле. С помощью газовой хроматографии-масс-спектрометрии было обнаружено, что во фракциях этилацетатного экстракта скабиозы голубиной преобладают эфиры высших жирных кислот (в частности пальмитиновой) и фталевой кислоты. Как основные компоненты идентифицированы диизооктилфталат, бис-(этилгексил)фталат и дибутилфталат. В частности, во

фракции № 3 два ефира фталевой кислоты (дибутилфталат и бис-(этилгексил)фталат) составили около 90% от массы фракции. Во фракциях № 1 и № 2 содержание фталатов было несколько ниже – 72,18% и 34,54% соответственно.

Основываясь на выраженном антипаразитарном действии этих веществ, можно считать, что данные народной медицины об антипаразитарном действии скабиозы голубиной не являются безосновательными, хотя требуют дальнейшей проверки.

R. B. Vinnitska
Ivano-Frankivsk National Medical University
STUDIES OF PHTHALATES PIGEON SCABIOUS
(*SCABIOSA COLUMBARIA* L.)

Key words: *Scabiosa columbaria* L., phthalates, gas chromatography-mass-spectrometry

A B S T R AC T

Scabiosa columbaria L. (Pigeon scabious) – a perennial herb of the Teasel family (*Dipsacaceae*), which occurs in the Carpathian region. The plant is used in folk medicine as a antitussive remedy for acute respiratory diseases and in the treatment of scabs, from which is said to have happened its Latin name. Information about the chemical composition of plants is quite limited, although it is known that it contains tannins, saponins and bitter constituens.

The aim of its study is investigation of chemical composition aerial part of plant and identify substances that may have antiparasitic and repellent properties.

For this purpose herbs were collected during flowering, dried, milled, defatted and extracted with ethanol. After distilling off the ethanol, aqueous residue was extracted with ethyl acetate. The resulting residue was separated on a polyamide column. Qualitative and quantitative composition of the fractions were examined by gas chromatography-mass-spectrometry.

The ethyl acetate extract on a polyamide column was separated on the three fractions, which were different solubility in ethanol. Using gas chromatography-mass-spectrometry was found that fractions of the ethyl acetate extract scabiosa pigeon predominate esters of higher fatty acids (such as palmitic) and phthalic acid. As major components identified diisooctylphtalate, bis-(ethylhexyl)phthalate and dibutylphthalate. In particular, in the fractions N 3 the two ethers of phthalic acid were about 90% (dibutylphthalate and bis-(ethylhexyl)phthalate) of the total weight of fraction. In fractions N 1 and N 2 phthalate content was somewhat lower – 72.18% and 34.54%, respectively.

Based on the expressed anti-parasitic action of these substances can be assumed that the data of folk medicine about anti-parasitic action scabiosa pigeon are not motiveless, but require further testing.

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

УДК 615.322:[581.19:546.175]:582.665.11(477)
І. А. ЛУКІНА, здобувач, О. В. МАЗУЛІН, д-р фарм. наук, проф.
Запорізький державний медичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ НІТРАТНОГО ЗАБРУДНЕННЯ ТА ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ТА НАСТОЇВ ІЗ *POLYGONUM HYDROPIPER* L. ТА *POLYGONUM PERSICARIA* L.

Ключові слова: антропогенне забруднення, нітрати, елементний склад, види роду *Polygonum* L., настої, лікарська рослинна сировина

На сьогодні фармакогностичний аналіз лікарської рослинної сировини (ЛРС) містить лише визначення вмісту діючих речовин і встановлення товарознавчих показників. Але за останні роки спостерігається постійне підвищення рівня забруднення навколишнього середовища. Низка антропогенних речовин здатна суттєво накопичуватись у ЛРС і, відповідно, у лікарських засобах рослинного походження. До найбільш розповсюджених із них належать похідні азотної кислоти (нітрати, нітрити), солі важких металів, радіонукліди, хлорорганічні сполуки, пестициди, інсектициди, зооциди [1].

Рівень накопичення нітратів у ЛРС залежить від її виду, місця заготівлі, морфологічної частини, вмісту вологи у ґрунті, інтенсивності сонячної радіації, кислотності ґрунтів і кількості використаних нітратних добрив. Більша частина нітратів акумулюється в коренях, а решта надходить у стебла, листя, плоди. Потрапляючи до організму людини, частина нітратів відновлюється бактеріальною мікрофлорою до нітритів, які під час взаємодії з амінами шлунка модифікують до N-нітрозосполук, що виявляють канцерогенну та мутагенну дію [1, 11].

Негативний вплив цих сполук на організм людини є вкрай небезпечним, особливо за довготривалого курсового призначення ЛРС та фітопрепаратів в терапії хронічних хвороб. За тривалого вживання нітратів (від 23,7 до 100 мг/л за нітрогеном) у крові утворюється метгемоглобін, який спричиняє гемічну та гістотоксичну гіпоксію. Найбільш чутливі до цього діти в перші місяці життя, літні люди, хворі на анемію, патологію серцево-судинної, дихальної та видільної системи [1].

Інформація щодо допустимого вмісту нітратів у ЛРС і витягів із неї в спеціалізованій літературі відсутня, що свідчіть про недостатню роботу над цією проблемою. Існуючі методи контролю якості (МКЯ) передбачають лише визначення на присутність та вміст діючих речовин, золи загальної, сульфатної золи та інших товарознавчих показників [2, 3].

ЛРС містять різноманітний елементний склад, який відрізняється своєю біологічною дією на організм людини та високою активністю в каталітичних, регуляторних, окиснювальних, відновних реакціях. Відомо до 15 сполук мінеральної природи, які є життєво необхідними для людини (кальцій, мідь, залізо, калій, манган, фосфор, селен, та ін.) [4, 5]. Лікарські рослини можуть вибірково накопичувати важливі мінеральні елементи, необхідні для лікування та профілактики багатьох захворювань [4]. Деякі з них дуже легко утворюють комплексні сполуки з амінокислотами, білками, пептидами для біосинтезу алкалоїдів, серцевих глікозидів, флавоноїдів, фенольних сполук, вітамінів, пігментів, білків, ауксинів, антоціанів [4, 5]. З другого боку, деякі токсичні хімічні елементи, які поглинають рослини з навколишнього середовища, у високих концентраціях є небезпечними для людини та негативно впливають на її здоров'я [1, 6, 8].

© І. А. Лукіна, О. В. Мазулін, 2016

Нашу увагу привернули види роду *Polygonum* L., які налічують до 400 представників, поширених по всій земній кулі. На території України ідентифіковано до 18 видів роду [3, 7]. Великі природні ресурси мають гірчак перцевий (*Polygonum hydropiper* L.), гірчак почечуйний (*Polygonum persicaria* L.), які розповсюджені від Полісся до південного сходу країни [7].

У хімічному складі трави рослин ідентифіковано флавоноїди, ефірні олії, дубильні речовин, вітаміни С та К, органічні кислоти. З лікувальною метою настій трави досліджуваних видів (1:10) та рідкі екстракти застосовують як легкий послаблювальний засіб при закрепах, гемороїдальних і маткових кровотечах, гіпотонії матки, надмірній менструації, недостатній діяльності серця. Відвар і свіжій сік у народній медицині використовують для лікування ран, виразок, лишаїв та висипів на шкірі, полосканні горла при ларингіті. Свіжу потовчену траву прикладають до потилиці при головному болю [3, 7].

Досить часто представників видів роду *Polygonum* L. заготовлюють в природних умовах, які є несприятливими з екологічної точки зору. Це зумовлюється місцем їх зростання. Вони утворюють зарості на вологих ділянках, по берегах водоймищ, на луках, болотах, як звичайний бур'ян на засмічених місцях, уздовж доріг, іноді на присадибних ділянках, значно рідше по полях.

Вміст нітратів та хімічних елементів у траві видів роду *Polygonum* L. дотепер практично не досліджували. Встановлення можливого накопичення цих речовин під час вегетації має суттєве практичне значення для отримання безпечної рослинної сировини та лікарських засобів на її основі.

Метою роботи було дослідження накопичення нітратів та елементного складу у траві гірчака перцевого та гірчака почечуйного флори України, а також перехід цих сполук до настоїв.

Матеріали та методи дослідження

Рослинну сировину (верхівка пагона довжиною 10–15 см із прилеглим листям та суцвіттям) *Polygonum hydropiper* L. та *Polygonum persicaria* L. було заготовлено в різних регіонах України під час фази цвітіння (червень–вересень 2012–2014 рр.) відповідно до загальновідомих вимог [3].

Якісний склад нітратних сполук визначали фармакопейною реакцією з дифеніламіном у концентрованій сульфатній кислоті [4]. Кількісний вміст нітратів визначали іонометричним методом на приладі ЕВ-74 (Республіка Білорусь, ВАТ «Гомельский завод измерительных приборов») із нітрат-селективним електродом типу ЕІ-NO_3^- (електрод порівняння – хлоросрібний ЕВЛ-1 М3) [1].

Зі стандартного розчину калію нітрату (х. ч.) із концентрацією 0,1 моль/л готували робочі розчини з концентраціями C_1 = 0,01 моль/л, C_2 = 0,0001 моль/л на 1%-му розчині алюмокалієвих галунів. Наважку дослідного зразка 10 г (точна наважка) подрібнювали до порошкоподібного стану і переносили в мірну колбу ємністю 100 мл, додавали 50 мл 1%-го розчину галунів алюмокалієвих, ретельно переміщували 3 хв, вимірювали потенціал електрода (мВ) та за допомогою калібрувального графіка розраховували вміст нітратів.

Дослідження якісного складу та кількісного вмісту неорганічних елементів було проведено в ДНУ НТК «Інституті монокристалів» НАН України. Визначення здійснювали методом атомно-адсорбційної спектрофотометрії (прилад КАС-120, Україна, ВО «Электрон») з атомізацією в повітряно-ацетиленовому полум'ї. Спектри реєстрували на спектрографі ДФС-8 із дифракційною решіткою 600 штр/мм. Інтенсивність ліній в спектрах фіксували на мікрофотометрі МФ-1 (λ = 196–423 нм).

Калібрувальні графіки в інтервалі вимірюваних концентрацій неорганічних елементів будували за допомогою стандартних проб розчинів солей металів

(ICOPM-23-27). Відносне стандартне відхилення (для шести паралельних вимірювань) не перевищувало 30% під час визначення числових значень концентрацій елементів.

Дані результатів досліджень піддавали статистичному обробленню за допомогою програми «Microsoft Office Excel 2003». Достовірність одержаних відмінностей величин оцінювали з використанням t-критерію Стьюдента з рівнем значущості більше 95% [10].

Результати дослідження та обговорення

За відсутності певної документації, яка регламентує вміст нітратів у ЛРС, для визначення її безпечності ми керувались показником гранично допустимих концентрацій (ГДК), встановленим для рослинних продуктів сільського господарства (до 350 мг/кг). Для аналізу настоїв (1:10) із ЛРС використовували по 10 мл лікарської форми. Результати досліджень наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Накопичення нітратів у траві та настоях (1:10) із лікарської рослинної сировини видів роду *Polygonum* L.

№ з/п	Вид рослини	Місце заготівлі	Вміст у ЛРС, мг/кг	Вміст у настоях (1:10), мг/л
1	*Polygonum hydropiper* L.	м. Дніпропетровськ, ботанічний сад	330,44 ± 28,13	204,91 ± 20,33
2		Запорізька обл., м. Пологи (довкілля)	262,63 ± 23,35	162,34 ± 14,21
3		Донецька обл., м. Краматорск (довкілля)	278,33 ± 21,30	169,77 ± 15,13
4		Запорізькая обл., м. Мелітополь (довкілля)	233,65 ± 18,52	140,18 ± 13,76
5		м. Запоріжжя, ботанічний сад	115,36 ± 9,48	70,38 ± 6,87
6	*Polygonum persicaria* L.	м. Нікополь (довкілля)	337,88 ± 32,09	209,47 ± 18,55
7		м. Київ, ботанічний сад	302,33 ± 29,36	183,45 ± 17,23
8		м. Миколаїв (довкілля)	288,43 ± 25,11	175,96 ± 15,61
9		м. Херсон (довкілля)	97,79 ± 8,65	58,66 ± 5,98
10		м. Хмельницький (довкілля)	94,88 ± 9,81	56,93 ± 5,54

Примітка: $x \pm \Delta\overline{X}$, $\mu = 6$.

Одержані дані свідчать про накопичення нітратів у траві *Polygonum hydropiper* L. із різних місць зростання від 115,36 ± 9,48 до 330,44 ± 28,13 мг/кг; *Polygonum persicaria* L. від 94,88 ± 9,81 до 337,88 ± 32,09 мг/кг. Вміст нітратів у досліджуваних зразках ЛРС не перевищував існуючих санітарних норм ГДК. Перехід нітратів у разі виготовлення настоїв (1:10) становив до 62,01% щодо їх початкової концентрації.

Визначення вмісту елементного складу здійснювали методом атомно-адсорбційної спектрофотометрії (ААС), який широко застосовують у сучасних методах аналізу ЛРС. Цей метод відрізняється високою вибірковістю, чутливістю, швидкістю виконання та дає змогу виконати аналіз до 70 відомих об'єктів із групи металів та неметалів.

У результаті дослідження було визначено 15 сполук мінеральної природи, які наведено у табл. 2.

Таблиця 2

Елементний склад трави та перехід його у настої (1:10) із рослинної сировини видів роду *Polygonum* L. (Запорізька обл., с. Володимирівка)

Елементи	Кількісний вміст, мг/100г ($x \pm \Delta\overline{X}$), μ = 6			
	Polygonum hydropiper L.		*Polygonum persicaria* L.	
	ЛРС	настій (1:10)	ЛРС	настій (1:10)
Макроелементи				
K	2140,0 ± 100,1	21,64 ± 2,02	2070,0 ± 99,8	21,48 ± 2,00
Ca	670,0 ± 55,3	6,75 ± 0,61	630,0 ± 3,21	6,88 ± 0,65
Na	160,0 ± 13,2	1,51 ± 0,13	74,0 ± 58,33	0,75 ± 0,07
Mg	590,0 ± 45,32	5,11 ± 0,48	555,0 ± 41,88	5,00 ± 0,47
Si	315,0 ± 27,11	3,10 ± 0,29	200,0 ± 18,65	2,00 ± 0,19
P	135,0 ± 11,3	1,27 ± 0,13	125,0 ± 10,54	1,22 ± 0,12
Мікроелементи				
Al	39,0 ± 3,32	0,35 ± 0,03	37,0 ± 3,31	0,21 ± 0,02
Mn	33,0 ± 3,31	0,34 ± 0,03	18,0 ± 0,10	0,17 ± 0,02
Fe	53,0 ± 5,22	0,50 ± 0,05	59,0 ± 5,77	0,54 ± 0,05
Zn	2,3 ± 0,22	0,02 ± 0,002	2,2 ± 0,21	0,02 ± 0,002
Sr	23,7 ± 0,21	0,20 ± 0,02	7,4 ± 0,69	0,07 ± 0,007
Ni	< 0,03	–	< 0,03	–
Mo	< 0,03	–	< 0,03	–
Co	< 0,03	–	< 0,03	–
Cd	< 0,01	–	< 0,01	–
As	< 0,01	–	< 0,01	–
Hg	< 0,01	–	< 0,01	–
Pb	0,16 ± 0,02	< 0,03	0,37 ± 0,03	< 0,03
Cu	0,40 ± 0,03	< 0,03	0,55 ± 0,06	< 0,03
Загальний вміст	4161,56 ± 390,11	40,79 ± 3,95	3778,52 ± 35,62	38,34 ± 3,60

Як випливає з даних табл. 2, кількісний вміст неорганічних сполук суттєво не відрізнявся за макроелементним складом (мг/100г): K (до 2140,0 ± 100,1), Ca (до 670,0 ± 55,3), Mg (до 590,0 ± 45,32), Si (до 315,0 ± 27,11), Na (до 160,0 ± 13,2), P (до 135,0 ± 11,3) та мікроелементним: Fe (до 59,0 ± 5,77), Al (до 39,0 ± 3,32), Mn (до 33,0 ± 3,31), Sr (до 23,7 ± 0,21), Zn (до 2,3 ± 0,22). Вміст накопичення токсичних хімічних елементів та важких металів знаходиться у межах встановлених норм (Co < 0,03 мг/100г; Cd < 0,01 мг/100г; As < 0,01 мг/100г; Hg < 0,01 мг/100г; Pb до 0,37 ± 0,03 мг/100г; Ni < 0,03 мг/100г; Mo < 0,03 мг/100г), не перевищуючи меж відомих санітарних гранично допустимих концентрацій [4, 11].

Перехід мінеральних сполук до настоїв (1:10) із ЛРС досліджуваних видів становив лише до 1,01% і практично не впливав на якість отриманих лікарських засобів.

Одержані результати свідчать про необхідність стандартизації ЛРС досліджуваних видів роду *Polygonum* L. на вміст нітратів та елементного складу під час проведення контролю якості, що дасть змогу підсилити терапевтичну ефективність та безпеку лікарських засобів, виготовлених із лікарської рослинної сировини.

Висновки

1. Одержані дані свідчать про накопичення нітратів в траві *Polygonum hydropiper* L. із різних місць зростання від 115,36 ± 9,48 до 330,44 ± 28,13 мг/кг; *Polygonum persicaria* L. – від 94,88 ± 9,81 до 337,88 ± 32,09 мг/кг. Вміст нітратів у досліджуваних

зразках ЛРС не перевищував існуючих санітарних норм ГДК. Перехід нітратів у разі виготовлення настоїв (1:10) становив до 62,01% щодо їх початкової концентрації.

2. У разі виготовлення настоїв (1:10) із ЛРС *Polygonum hydropiper* L. та *Polygonum persicaria* L., перехід неорганічних елементів становить до 1,01% у складі лікарських форм. Вміст токсичних елементів знаходився у межах встановлених норм (Co < 0,03 мг/100г; Cd < 0,01 мг/100г; As < 0,01 мг/100г; Hg < 0,01 мг/100г; Pb – до 0,37 ± 0,03 мг/100г; Ni < 0,03 мг/100г; Mo < 0,03 мг/100г).

3. Присутність та вміст нітратів та неорганічних елементів свідчить про не завжди сприятливі умови зростання видів роду *Polygonum* L. в умовах України та необхідність контролю цих показників. Тому що довготривале застосування лікарських препаратів із високим вмістом нітратів та важких металів може бути потенційно шкідливим для організму людини.

Список використаної літератури

1. *Єренко О. К., Мазулін О. В., Мазулін Г. В.* Нітратне забруднення екстемпоральних лікарських засобів і рослинної сировини видів роду флори України // Запорож. мед. журн. – 2012. – № 4 (73). – С. 65–67.

2. Державна фармакопея України / ДП «Наук.-експертн. фармакоп. центр». 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

3. *Ковальов В. М., Павлій О. І., Ісакова Т. І.* Фармакогнозія з основами біохімії рослин. – Харків, Прапор, 2000. – 703 с.

4. *Мазина С. Д.* Биохимическая роль химических элементов. – Новосибирск: НГУ, 2004. – 70 с.

5. *Ефремов А. А., Макаров Л. Г., Шаталина Н. В., Первышкина Г. Г.* Минеральные вещества – основа снижения антропогенного воздействия окружающей среды на организм человека // Химия раст. сырья. – 2002. – № 3. – С. 65–68.

6. *А. И. Попов, И. Г. Танцерова, Ю. Г. Чистохин и др.* Эколого-фармакогностическое исследование некоторых лекарственных растений Кемеровской области // Медицина в Кузбассе. – 2006. – № 2. – С. 23–27.

7. *Кьосев П. А.* Лекарственные растения: самый полный справочник. – М.: Эксмо-Пресс, 2011. – 939 с.

8. *Фурдичко О. І., Славов В. П., Войцицький А. П.* Нормування антропогенного навантаження на навколишнє природне середовище. – К.: Основа, 2008. – 356 с.

9. *Зеркалов В.* Екологічна безпека: управління, моніторинг, контроль. Посібник. – К.: КНТ, Дакор, Основа, 2007. – 412 с.

10. Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту / Державна фармакопея України. ДП «Наук.-експертн. фармакоп. центр». 1-е вид. – Харків : РІРЕГ, 2001. – Доп. 1. – 2004. – С. 187–221.

11. *Тогачинська О. В., Ничик О. В., Салавор О. М.* Нормування антропогенного навантаження на науколишнє середовище: Конспект лекцій для студ. спец. 6.040106 «Екологія, охорона навколишнього середовища та збалансоване природокористування» ден. та заоч. форм навчання [Електронний ресурс]. – К: НУХТ, 2014. – 75 с. (ГОСТ 26926-86, ГОСТ 26927-86 «Сырые и продукты пищевые»)

Надійшла до редакції 16 грудня 2015 року.

И. А. Лукина, А. В. Мазулин

Запорожский государственный медицинский университет

ИССЛЕДОВАНИЕ НИТРАТНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ И ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ И НАСТОЕВ ИЗ *POLYGONUM HYDROPIPER* L. И *POLYGONUM PERSICARIA* L.

Ключевые слова: антропогенное загрязнение, нитраты, елементный состав, виды рода *Polygonum* L., настои, растительное сырье

А Н Н О Т А Ц И Я

В настоящее время фармакогностический анализ лекарственного растительного сырья включает только определение содержания действующих веществ и установление товароведческих показателей. Но за последние годы наблюдается постоянное повышение уровня загрязнения окружающей среды.

Целью работы было исследование накопления нитратов и элементного состава в траве горца перечного (*Polygonum hydropiper* L.) и горца почечуйного (*Polygonum persicaria* L.) флоры Украины, а также их перехода в настои.

Определение нитратов проводили ионометрическим методом.

Элементный состав определяли на приборе КАС-120 методом атомно-абсорционной спектроскопии с атомизацией в воздушно-ацетиленовом пламени.

Накопление нитратов в траве *Polygonum hydropiper* L. из различных мест произрастания составляло от 115,36 ± 9,48 до 330,44 ± 28,13 мг/кг; *Polygonum persicaria* L. – от 94,88 ± 9,81 до 337,88 ± 32,09 мг/кг. Переход нитратов в настои (1:10) составлял до 62,01% от их начальной концентрации.

Количественное содержание неорганических элементов в лекарственном растительном сырье исследуемых видов существенно не отличалось по макроэлементному составу (мг/100г): K (до 2140,0 ± 100,1), Ca (до 670,0 ± 55,3), Mg (до 590,0 ± 45,32), Si (до 315,0 ± 27,11), Na (до 160,0 ± 13,2), P (до 135,0 ± 11,3) и микроэлементному: Fe (до 59,0 ± 5,77), Al (до 39,0 ± 3,32), Mn (до 33,0 ± 3,31), Sr (до 23,7 ± 0,21), Zn (до 2,3 ± 0,22). Накопление токсичных элементов находилось в пределах установленных норм.

Их переход в настои (1:10) из растительного сырья исследуемых видов составлял лишь до 1,01% и практически не влиял на качество полученных лекарственных средств.

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости стандартизации растительного сырья видов рода *Polygonum* L. по содержанию нитратов и элементному составу при проведении контроля качества, что позволит повысить терапевтическую эффективность и безопасность лекарственных средств.

I. A. Lukina, O. V. Mazulin
Zaporizhzhia State Medical University

RESEARCH AND CONTENTS NITRATE CONTAMINATION AND ELEMENTAL COMPOSITION OF MEDICAL PLANT AND INFUSION OF *POLYGONUM HYDROPIPER* L., *POLYGONUM PERSICARIA* L.

Key words: anthropogenic pollution, nitrates, elemental composition, species *Polygonum* L., infusions, medicinal herbs

A B S T R A C T

By now pharmacognostic analysis of medicinal plants includes only the determination of the content of active substances and the establishment of merchandising performance. But last years the constantly increase the level environmental pollution.

The aim of this study was to investigate the accumulation of nitrate and elemental composition in herbs *Polygonum hydropiper* L. and *Polygonum persicaria* L. flora of Ukraine, as well as the transition of these compounds in the infusion.

Determination of nitrates by ionometric method.

The elemental composition was determined on the instrument CAS-120 by Atomic absorption spectroscopy (AAS), atomization in an air-acetylene flame.

The accumulation of nitrates from different habitats in the herbs was *Polygonum hydropiper* L. from 115,36±9,48 to 330,44±28,13 mg/kg; *Polygonum persicaria* L. from 94,88 ± 9,81 to 337,8 ± 32,09 mg/kg. Daylight nitrate in the of infusions (1:10) amounted to 62.01% upon the initial concentration.

The quantitative content of inorganic compounds is not significantly different in macroelement composition (mg/100g): K (to 2140,0 ± 100,1), Ca (to 670,0 ± 55,3), Mg (to 590,0 ± 45,32), Si (to 315,0 ± 27,11), Na (to 160,0 ± 13,2), P (to 135,0 ± 11,3) and microelement : Fe (to 59,0 ± 5,77), Al (to 39,0 ± 3,32), Mn (to 33,0 ± 3,31), Sr (to 23,7 ± 0,21), Zn (to 2,3 ± 0,22). The accumulation of toxic chemicals and heavy metals was within the rules.

Transition inorganic substances in the extracts (1:10) from medical plant studied species was only to 1,01% and virtually no effect on the quality of the drugs.

The findings suggest the need for standardization of raw vegetable species of the genus *Polygonum* L. on nitrate content and elemental composition during quality control, which will increase the therapeutic efficacy and safety of medicines made from medicinal plants.

Електронна адреса для листування з автороми: lukina_iryna@ukr.net

УДК 615.014.21+ 615.074

С. І. ЧОРНОКНИЖНИЙ [1], О. М. ЧЕПЛЯКА [1], канд. мед. наук, доцент,
І. І. ГЕРАЩЕНКО [2], д-р фарм. наук, проф.
[1] Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова
[2] Інститут хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України, м. Київ

ЛАБОРАТОРНЕ ВИГОТОВЛЕННЯ ТА КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ НАНОКРЕМНЕЗЕМУ ТА ПОЛІМЕТИЛСИЛОКСАНУ

Ключові слова: нанокомпозиція, нанокремнезем, поліметилсилоксан, механохімія, контроль якості, адсорбційна активність

Як свідчить клінічний досвід, серед загального числа неінфекційних хвороб значна частка припадає на ранову патологію. На тлі зростання в суспільстві кількості людей похилого віку нагальною стає проблема гнійно-запальних захворювань кінцівок (трофічні виразки, діабетична стопа). Особливу увагу привертає ріст антибіотикорезистентності мікроорганізмів і, як наслідок, збільшення частоти гнійно-септичних ускладнень ранового процесу [1].

Отже, незважаючи на широке розповсюдження системної антибіотикотерапії, застосування місцевих засобів тривалий час залишається обов'язковим заходом у комплексному лікуванні гнійних ран [2]. Визнаним методом лікування ран у першій, гнійно-некротичній, фазі ранового процесу є сорбційно-аплікаційна терапія, яка становить альтернативу застосуванню мазей на полімерній гідрофільній основі [3]. До аплікаційних препаратів адсорбційної дії належать активовані вугільні сорбенти (актисорб), волокнисті дренуючі сорбенти на основі целюлози та її похідних (дебрізан), полімерні матеріали (гелевін), кремнійорганічні сполуки (гентаксан) тощо. Для надання більшої ефективності аплікаційні сорбенти часто поєднують із фармакологічно активними, головним чином антимікробними, речовинами – сріблом, антибіотиками, антисептиками [4].

Один із напрямів подальшого розвитку методів і засобів сорбційно-аплікаційної терапії пов'язаний із використанням високодисперсних (нанорозмірних) сорбентів та їх модифікуванням біологічно активними речовинами. Першим у низці аплікаційних сорбентів на основі нанорозмірного діоксиду кремнію (нанокремнезему), який пройшов повний цикл доклінічних та клінічних випробувань і був впроваджений у медичну практику, вважають Полісорб [5]. Багаторічний позитивний досвід використання Полісорбу [6] виявив і певні обмеження: препарат через надзвичайно високу гідрофільність придатний лише для лікування ран з рясною ексудацією, він не має вираженої антимікробної дії. З метою надання Полісорбу більш широкого спектра дії було розроблено комплексний препарат Метроксан [7], до складу якого входять сорбенти – нанокремнезем і поліметилсилоксан (ПМС), а також метронідазол та декаметоксин. Особливістю створеної нанокомпозиції є можливість регулювати її адсорбційну і дегідратувальну активність шляхом зміни співвідношення нанокремнезем/ПМС.

Метроксан знайшов застосування у хірургічних стаціонарах для лікування гострого парапроктиту [8], флегмони Фурн'є [9], у кабінетах діабетичної стопи, в комплексній терапії генералізованого пародонтиту [10], а також для амбулаторного лікування гнійних ран і трофічних виразок.

На сьогодні нанокомпозиція виготовляється *ex tempore* на замовлення лікарів та лікувальних закладів. Для налагодження аптечного, а в перспективі – заводського ви-

© Колектив авторів, 2016

робництва, було вирішено опрацювати лабораторний механосорбційний спосіб виготовлення препарату та відповідні методи контролю якості (МКЯ), що й становило **мету** цієї роботи.

Матеріали та методи дослідження

Для виготовлення модернізованої композиції, яка дістала назву «Пателен®», використовували нанокремнезем виробництва дослідного заводу Інституту хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України (м. Калуш), ТУ У 24.1-05540209-003:2010; метронідазол (Китай), Британська фармакопея 2011 р.; декаметоксин (ТОВ «Фармхім», м. Шостка), МКЯ до реєстраційного посвідчення № UA/12128/01/01. ПМС готували шляхом висушування за температури 110–120 °С препарату Ентеросгель (КреомаФарм, м. Київ), МКЯ до реєстраційного посвідчення № UA/4415/02/01.

Механохімічну підготовку напівпродуктів здійснювали в кульовому млині з барабаном ємністю 2 л і робочими елементами циліндричної форми, виготовленими з фарфору (ТОВ «Славкерамогнеупор», м. Слов'янськ), перемішування на завершальній стадії виготовлення виконували у високообертовому змішувачі з лопаттю.

Фотометричний аналіз робили за допомогою приладів Specord M40 (Carl Zeiss, Jena, Німеччина) та КФК-2МП (Росія), ІЧ-спектроскопічні дослідження – на приладі Specord M80 (Carl Zeiss, Jena, Німеччина) методом дисків із калію бромідом. Цю частину роботи виконано канд. хім. наук Пахловим Є. М.

Мікробіологічну чистоту визначали методом висівання на чашки Петрі на базі Вінницької обласної СЕС. Як живильні середовища використовували тіогліколеве середовище, цукровий бульйон та середовище Сабуро.

Адсорбційну активність композиції вивчали згідно з Методичними рекомендаціями Державного експертного центру МОЗ України [11], використовуючи як тест-речовини метиленовий синій і желатину.

Лікувальну активність оцінювали за цитологічними та клінічними критеріями на експериментальній моделі місцевої гнійної інфекції, спричиненої золотистим стафілококом та синьогнійною паличкою, у кролів масою 2,5–3,0 кг. Як препарат порівняння застосовували Метроксан.

Експериментальна частина

Під час виготовлення порошкової композиції належало вирішити низку завдань. По-перше, необхідно було досягти рівномірного розподілу дуже неоднорідних за розміром частинок інгредієнтів, зокрема таких як нанорозмірний кремнезем і грубодисперсний порошок метронідазолу. Адже після звичайного механічного перемішування така композиція з часом здатна розшаровуватись. По-друге, через гідрофобний ПМС композиція лише частково змочується водою, тому слід було винайти спосіб її гідрофілізації. Змочуваність аплікаційного сорбенту є суттєвим моментом, оскільки для вияву лікувального ефекту він має змішуватись із рановим ексудатом.

Нижче описано лабораторний спосіб виготовлення нанокомпозиції базового складу, мас. %: нанокремнезему – 63%, ПМС – 28%, метронідазолу – 7,5%, декаметоксину – 1,5%. Процес виготовлення складається з трьох стадій, на стадіях (а) і (б) одержують напівпродукти «про запас», на стадії (в) одержують готовий продукт у кількості 100 г:

а) 140,0 г ПМС і 7,5 г декаметоксину вміщують у барабан кульового млина і перемішують із частотою обертання 1 об/с протягом 60 хв (напівпродукт **1**);

б) 50,0 г нанокремнезему і 50,0 г метронідазолу вміщують у барабан кульового млина і перемішують із частотою обертання 1 об/с упродовж 45 хв (напівпродукт **2**);

в) 55,5 г нанокремнезему, 29,5 г напівпродукту **1** і 15,0 г напівпродукту **2** вміщують в герметичний високообертовий змішувач із лопаттю і перемішують 10–15 хв. Одержаний продукт переносять у контейнер для зберігання, маркують.

На стадіях (а) і (б) відбуваються процеси механоініційованої адсорбції метроні-

дазолу на кремнеземі і, відповідно, декаметоксину на ПМС. Готовий продукт має вигляд гомогенного білого порошку з жовтуватим відтінком, який не розшаровується при струшуванні, а при перемішуванні з водою поступово змочується завдяки ефекту гідрофілізації поверхні ПМС катіонною поверхнево-активною речовиною – декаметоксином. ІЧ-спектри напівпродуктів і готового продукту представлені смугами поглинання основних інгредієнтів – нанокремнезему і ПМС (рисунок).

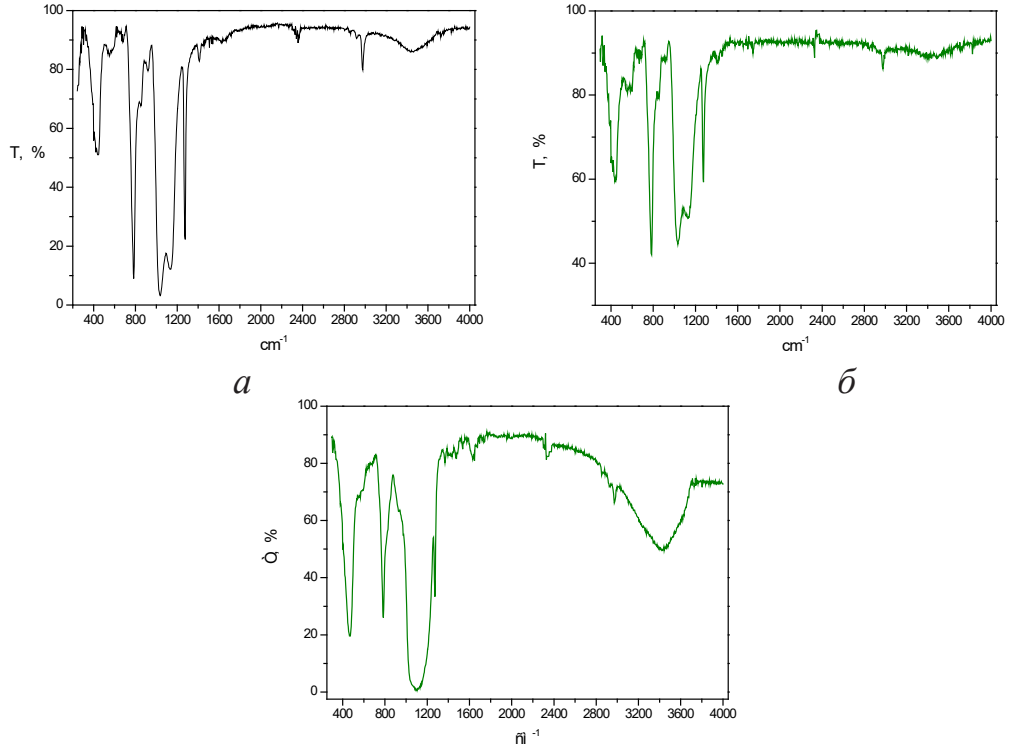


Рис. **ІЧ-спектри:**
а – ПМС; *б* – напівпродукту **1**; *в* – готового продукту

У рамках опрацювання МКЯ було виконано *реакції ідентифікації* інгредієнтів композиції. Діоксид кремнію і ПМС ідентифікують після розчинення у гарячому лузі за реакцією з молібдатом амонію, а також виконують реакцію на силікати (ДФУ, 2.3.1) [12]. Далі композицію суспендують у достатній кількості кислого водного середовища, після чого центрифугують і в надосадовій рідині спектрофотометрично визначають метронідазол і декаметоксин. Так, УФ-спектр поглинання центрифугату в області від 230 до 350 нм має містити максимум за довжини хвилі 277 нм і мінімум за довжини хвилі 240 нм (метронідазол). Для ідентифікації декаметоксину виконують реакцію з еозином [13]: спектр поглинання одержаного розчину в області від 450 до 600 нм має містити максимум за довжини хвилі 535–540 нм і «плече» за довжини хвилі 508–510 нм.

Окрім цього, ІЧ-спектр поглинання препарату, отриманий в дисках калію броміду (6 мг препарату, 300 мг калію броміду) в області від 4 000 до 400 $см^{-1}$ має містити повний збіг смуг поглинання зі смугами поглинання спектра стандартного зразка композиції (рисунок, *в*).

Випробування на чистоту передбачає визначення втрати в масі під час висушування (не більше 4,0%, ДФУ, 2.2.32), втрати в масі під час прожарювання за температури 950 ± 50 °С (не більше 15,0%) та важких металів, яке здійснюють із кислим центрифугатом суспензії (не більше 0,001%, ДФУ, 2.4.8, Метод А).

Виробування на *мікробіологічну чистоту* виконують відповідно до ДФУ, 2.6.12, 2.6.13, *N*. В 1 г препарату допускається наявність не більше $5 \cdot 10^2$ життєздатних мікроорганізмів (бактерій і грибів сумарно). Не допускається наявність в 1 г препарату бактерій *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Staphylococcus aureus*. Згідно з результатами дослідження, в зразках партії Пателену від 15. 01. 2014 р. висівається *Aspergillus niger* – $1 \cdot 10^2$/г і кокова флора (непатогенний стафілокок и мікрокок) – $3 \cdot 10^2$/г, що відповідає наведеним вище вимогам. Як орієнтир для розроблення цього розділу МКЯ обрано показники мікробіологічної чистоти порошкових препаратів для місцевого застосування Тирозур (Енгельгард Арцнаймітель ГмбХ & Ко.КГ, Німеччина) та Гентаксан (Борщагівський ХФЗ, м. Київ).

Для *кількісного визначення* сумарного кремнію залишок, отриманий під час випробування «Втрата в масі під час прожарювання», переводять у леткий стан за допомогою кислоти фтористоводневої. Через масу кінцевого залишку обчислюють вміст кремнію в препараті у відсотках, якого має бути від 39,0 до 43,0%. За необхідності, виходячи з цього показника, можна розрахувати кількості нанокремнезему і ПМС.

Вміст метронідазолу і декаметоксину визначають спектрофотометрично методом стандартів, використовуючи надосадову рідину, яку одержують після центрифугування суспензії препарату (див. *Ідентифікацію*). Для визначення метронідазолу оптичну густину центрифугату і розчину порівняння вимірюють у максимумі поглинання за довжини хвилі 277 нм. Для визначення декаметоксину виконують реакцію з еозином, після чого вимірюють оптичну густину за 540 нм [14]. Для приготування розчинів порівняння використовують стандартні субстанції метронідазолу та декаметоксину.

Випробування *адсорбційної активності* є обов'язковим для препаратів сорбційної дії. Нанокомпозицію досліджують щодо сорбції метиленового синього (катіонний барвник, М. м. = 320) і желатини (білок, середня М. м. ~ 350 000).

Для визначення сорбції метиленового синього 0,300 г препарату (точна наважка), попередньо змоченого етанолом 96%-м, струшують із 25 мл 0,015%-го розчину барвника на приладі для струшування протягом 1 год. Після цього центрифугують із частотою 6 000 об/хв упродовж 20 хв, а потім фільтрують. 1,0 мл фільтрату доводять водою до об'єму 25,0 мл. Для приготування розчину порівняння 1,0 мл 0,015%-го розчину метиленового синього доводять водою до об'єму 25,0 мл.

Вимірюють оптичні густини випробовуваного розчину і розчину порівняння за довжини хвилі 670 нм, використовуючи як компенсаційний розчин воду.

Адсорбційну активність препарату (X, мг/г) розраховують за формулою:

$$X = \frac{(A_0 - A) \cdot 0{,}15 \cdot 25 \cdot 100}{A_0 \cdot m \cdot (100 - W)}$$

де A_0 – оптична густина розчину порівняння;

A – оптична густина випробовуваного розчину;

m – маса наважки препарату, г;

W – втрата препарату в масі під час висушування, %.

Адсорбція метиленового синього має бути не менше 25 мг/г в перерахунку на суху речовину.

Для визначення сорбції білків 0,300 г (точна наважка) препарату струшують із 25,0 мл 0,6%-го розчину желатини на приладі для струшування протягом 1 год, потім центрифугують із частотою 6 000 об/хв упродовж 20 хв, після чого фільтрують. 5,0 мл фільтрату доводять розчином біуретового реактиву до об'єму 25,0 мл. Для приготування розчину порівняння 5,0 мл 0,6%-го розчину желатини доводять розчином біуретового реактиву до об'єму 25,0 мл.

Через 30 хв вимірюють оптичну густину випробовуваного розчину і розчину порівняння за довжини хвилі 560 нм. Як компенсаційний розчин використовують холостий розчин, для приготування якого 5,0 мл води доводять розчином біуретового реактиву до об'єму 25,0 мл.

Адсорбційну активність препарату (*Y*, мг/г) розраховують за формулою:

$$Y = \frac{(A_0 - A) \cdot a \cdot 25 \cdot 100}{A_0 \cdot m \cdot (100 - W)}$$

де A_0 – оптична густина розчину порівняння;

A – оптична густина випробовуваного розчину;

a – маса желатини в 1 мл розчину желатини, мг;

m – маса наважки препарату, г;

W – втрата препарату в масі під час висушування, %.

Адсорбція препаратом желатини має бути не менше 220 мг/г в перерахунку на суху речовину.

Результати випробування адсорбційної активності готового продукту (партія від 15. 01. 2014 р.) подано в табл. 1.

Таблиця 1

Результати визначення адсорбційної активності нанокомпозиції щодо метиленового синього (*X*) і желатини (*Y*)

X, мг/г	Метрологічні характеристики	*Y*, мг/г	Метрологічні характеристики
30,6 30,7 31,1 30,8 30,3	$\overline{X}$ = 30,7 s = 0,29 $s(\overline{X})$ = 0,13 $\Delta\overline{X}$ (95 %, t = 2,78) = 0,36 $\overline{\varepsilon}$,% = 1,17	262 265 258 263 261	$\overline{Y}$ = 261,8 s = 2,59 $s(\overline{Y})$ = 1,16 $\Delta\overline{Y}$ (95 %, t = 2,78) = 3,2 $\overline{\varepsilon}$,% = 1,23

Примітка: n = 5.

За показником *дисперсності* препарат має відповідати категорії сильно подрібненого порошку. Випробування здійснюють методом ситового аналізу (ДФУ, 2.9.12).

Описані вище МКЯ призначені для випробування недозованої композиції. У разі виготовлення її як дозованого препарату вводяться додаткові вимоги щодо упаковки та однорідності маси в одиниці дозованого лікарського засобу (ДФУ, Доп. 1, 2.9.5).

Результати доклінічних досліджень композиції наведено в табл. 2 і 3. У тварин основної групи регенераторно-запальний тип цитограми з'являється достовірно раніше, ніж у контрольній групі (табл. 2), а клінічні критерії свідчать про позитивний вплив препарату на перебіг ранового процесу (табл. 3). Таким чином, Пателен має виразніший лікувальний ефект порівняно з прототипом, достовірно скорочуючи термін очищення ран від гнійно-некротичного вмісту, появи грануляцій та загоєння ран.

Таблиця 2

Порівняльна ефективність препаратів у разі місцевого лікування гнійних ран за цитологічними критеріями

Група тварин	Тип цитограми, доба		
	запально-регенераторний	регенераторно-запальний	регенераторний
Пателен® (n = 12)	2,2 ± 0,1*	3,0 ± 0,2*	4,5 ± 0,1**
Метроксан (n = 12)	2,7 ± 0,2*	3,6 ± 0,2*	5,2 ± 0,2**

Примітка. Тут і в табл. 3: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблиця 3

Порівняльна ефективність препаратів у разі місцевого лікування гнійних ран за клінічними критеріями

Група тварин	Клінічні критерії, доба			
	очищення від некротичних тканин	поява грануляційної тканини	виповнення ран грануляціями	загоєння ран
Пателен® (n = 12)	3,0 ± 0,2*	3,4 ± 0,2*	5,2 ± 0,2**	8,3 ± 0,2**
Метроксан (n = 12)	3,7 ± 0,2*	4,0 ± 0,2*	5,9 ± 0,1**	9,1 ± 0,2**

Під час визначення лікувальної ефективності в дослідах *in vivo* місцевоподразнювальної дії досліджуваних нанопрепаратів не відзначалося.

Висновки

1. На підставі результатів експериментальних досліджень опрацьовано лабораторний спосіб виготовлення порошкової композиції, що містить нанокремнезем, поліметилсилоксан, метронідазол та декаметоксин.

2. З'ясовано та оптимізовано умови проведення ідентифікації та кількісного визначення інгредієнтів нанокомпозиції. Під час аналізу широко застосовували методи абсорбційної спектрофотометрії в ІЧ- , УФ- та видимій області.

3. Сорбційну активність нанокомпозиції встановлювали за метиленовим синім (загальна сорбційна активність) і желатиною (білоксорбційна активність).

4. Результати доклінічних досліджень на моделі місцевої гнійної інфекції у кролів свідчать про виражений лікувальний ефект створеної нанокомпозиції.

5. Опрацьований механосорбційний спосіб виготовлення та МКЯ можуть бути використані під час налагодження аптечного, а згодом – і заводського виробництва композиції.

Список використаної літератури

1. *Парамонов Б. А., Порембский Я. О., Яблонский В. Г.* Ожоги: Рук-во для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2000. – 480 с.

2. *Безуглая Е. П., Белов С. Г., Гунько В. Г. и др.* Теория и практика местного лечения гнойных ран / Под ред. *Б. М. Даценко*. – К.: Здоров'я, 1995. – 384 с.

3. *Вильцанюк А. А., Геращенко И. И., Чепляка А. Н.* Экспериментально-клиническое обоснование применения гидрофильно-гидрофобных кремнеземсодержащих композиций для местного лечения гнойных ран // Харківська хірургічна школа. –2008. – № 1 (28). – С. 53–56.

4. *Бородин Ю. И., Дергачева Т. И., Шурлыгина А. В. и др.* Применение серебросодержащего сорбента при остром экспериментальном воспалении // Эфферентная терапия. – 2006. – № 1. – С. 23–27.

5. *Бондарчук О. И., Кадощук Т. А., Сандер С. В. и др.* Аппликационная сорбция Полисорбом в лечении гнойных ран и гнойно-воспалительных заболеваний / Кремнеземы в медицине и биологии / Под ред. *А. А. Чуйко*. – Киев–Ставрополь, 1993. – С. 141–146.

6. *Шапринський В. О., Бондарчук О. І., Кадощук Т. А. и др.* 15-річний досвід застосування Полісорбу для лікування гнійно-запального ураження і рани // Клін. хірургія. – 2002. – № 11–12. – С. 78–79.

7. Патент на корисну модель № 33629. Препарат для лікування ран / *І. І. Геращенко, О. М. Чепляка, О. А. Вільцанюк та ін.* – Опубл. 10. 07. 08; Бюл. № 13.

8. *Бурковський М. І., Чепляка О. М., Геращенко І. І.* Дослідження клінічної ефективності композиції «Метроксан» при місцевому лікуванні гострого парапроктиту // Вісн. Вінницького нац. мед. ун-ту. – 2004. – № 8 (1). – С. 164–166.

9. *Лурін І. А., Шудрак А. А., Сотников А. В. та ін.* Досвід лікування хворих з приводу анаеробних неклостридіальних флегмон таза з використанням нанокомпозиції «Метроксан» // Клін. хірургія. – 2010. – № 11–12. – С. 32.

10. *Кутельмах О. І., Саіф Мохамед Нагм Аль-Джбурі.* Вплив нанорозмірної композиції «Метроксан» на показники клінічних проб і індексів, що характеризують стан тканин пародонту, при лікуванні генералізованого пародонтиту // Вісн. морфології. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 6–9.

11. *Николаев В. Г., Картель Н. Т., Посохова Е. А. и др.* Доклиническое изучение энтеросорбентов. Метод. рекомендации. – К.: Гос. эксперт. центр МЗ Украины, 2010. – 56 с.

12. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид., доп. 2. – Харків: РІРЕГ, 2001. – С. 72.

13. *Когет Т. О., Ковальчук В. П., Сидорук А. В.* Відповідаємо на запитання практичних працівників // Фармац. журн. – 1994. – № 2. – С. 107–111.

14. *Жебентяев А. И.* Спектрофотометрическое определение декаметоксина с эозином // Изв. вузов СССР. Сер. Химия и хим. технология. – 1984. – Т. 27, Вып. 4. – С. 412–414.

Надійшла до редакції 1 лютого 2016 року.

С. И. Чернокнижный [1], А. Н. Чепляка [1], И. И. Геращенко [2]
[1] Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова
[2] Институт химии поверхности им. А. А. Чуйко НАН Украины, г. Киев

ЛАБОРАТОРНОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ НАНОКРЕМНЕЗЕМА И ПОЛИМЕТИЛСИЛОКСАНА

Ключевые слова: нанокомпозиция, нанокремнезем, полиметилсилоксан, механохимия, контроль качества, адсорбционная активность

А Н Н О Т А Ц И Я

Эффективным средством для местного лечения ран служит изготавливаемая *ex tempore* адсорбционная композиция, в состав которой входят нанокремнезем, полиметилсилоксан, метронидазол и декаметоксин.

Целью исследования являлась разработка оптимального лабораторного способа изготовления и методов контроля качества этого препарата.

В работе использованы метод механохимической обработки в шаровой мельнице, химические методы идентификации, абсорбционная спектрофотометрия в ИК-, УФ- и видимой области, а также метод посева на чашки Петри для определения микробиологической чистоты. Для получения однородной порошковой композиции, способной смачиваться в водной среде, предложен трехстадийный способ, предусматривающий механосорбционную иммобилизацию метронидазола на нанокремнеземе, и, соответственно, декаметоксина – на полиметилсилоксане.

Выяснены и оптимизированы условия проведения идентификации и количественного определения ингредиентов композиции. Установлено, что по показателю микробиологической чистоты композиция не уступает известным готовым лекарственным средствам, предназначенным для местного применения. Общая адсорбционная активность нанокомпозиции установлена по поглощению метиленового синего, специфическая белоксорбирующая – по связыванию желатина. Результаты работы могут быть полезны для организации аптечного, а в перспективе – заводского производства предложенной нанокомпозиции.

S. I. Chornoknyzhnyj [1], O. M. Cheplyaka [1], I. I. Gerashchenko [2]
[1] Vinnitsa Pyrogov National Medical University
[2] Chuiko Institute of Surface Chemistry of NAS of Ukraine, Kyiv

LABORATORY PREPARATION AND QUALITY CONTROL OF MEDICINAL COMPOSITION BASED ON NANOSILICA AND POLYMETHYLSILOXANE

Key words: nanocomposition, nanosilica, polymethylsiloxane, mechanochemistry, quality control

A B S T R A C T

The prepared *ex tempore* adsorption composition which consists of nanosilica, polymethylsiloxane, metronidazole and decamethoxin serves as an effective mean for the topical treatment of wounds.

The aim of the study was the development of an optimal pathway for laboratory manufacturing and quality control of this drug.

We used the method of mechanochemical treatment in a ball mill, chemical methods of identification, absorption spectrophotometry in the IR, UV and visible regions, and the method of sowing on plates to determine microbiological purity.

To obtain a uniform powder composition capable wettable in aqueous medium, there is provided a three-step process comprising mechanosorption of metronidazole on nanosilica and, accordingly, of decamethoxin – at polymethylsiloxane. The conditions of identification tests and assay of the ingredients of the composition were clarified and optimized. It was found that microbiological purity of the composition does not yield to known drugs which intended for topical application. Total adsorption activity of the nanocomposition is stated on the absorption of methylene blue, special protein adsorption activity – on the binding of gelatin. The obtained results may be useful for the organization of the recent pharmacy and the future factory production of proposed nanocomposition.

Електронна адреса для листування з авторами: igorgera57@ukr.net

УДК 615.45:615.12:657.447]:342.951:615(477.54)

В. О. ШАПОВАЛОВА[1], д-р фарм. наук, проф., Ю. В. ВАСІНА[1], канд. фарм. наук, доцент, В. В. ШАПОВАЛОВ[2], д-р фарм. наук, проф., К. І. КОВАЛЬОВА[1], здобувач
[1] Харківська медична академія післядипломної освіти
[2] Департамент охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації

ВИВЧЕННЯ СИСТЕМИ ОБІГУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ НА ЗАСАДАХ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПРАВА

Ключові слова: екстемпоральні лікарські засоби, обіг, аптечні заклади, фармацевтичний сектор, забезпечення населення

Сьогодні Україна прагне до інтеграції в європейський простір, що позначилося на основних тенденціях розвитку сфери охорони здоров'я та її фармацевтичного сектору. Обіг екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ) в умовах аптеки сприяє персоналізації фармакотерапії до потреб пацієнтів із розладами здоров'я (онкологічні, психоневрологічні, серцево-судинні, дерматологічні тощо), допомагає вирішити проблему індивідуальної непереносимості компонентів ЕЛЗ завдяки можливості коригування дози, виключення або заміни активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу (ЛЗ) різних класифікаційно-правових груп (КПГ). Отже, зазначені фармакотерапевтичні переваги у разі здійснення обігу ЕЛЗ є дуже суттєвими аргументами на користь підвищення рівня забезпечення екстемпорального виготовлення ЛЗ в аптеках, які знаходяться або підпорядковані лікувально-профілактичним закладам у всіх регіонах Україні [1, 2, 3, 4]. У цих умовах значної актуальності набуває питання удосконалення системи обігу ЕЛЗ у рамках правовідносин «лікар–пацієнт–провізор» як складової стандартів належної аптечної практики (Good Pharmaceutical Practice) [5, 6, 7]. Здійснення обігу високоефективних ЕЛЗ та удосконалення організаційно-правової системи лікарського забезпечення на принципах фармацевтичного права є запорукою надання якісної медико-фармацевтичної допомоги населенню при реалізації державних пілотних проектів «Артеріальна гіпертензія», «Цукровий діабет», «Фтизіатрія», «ВІЛ/СНІД», «Онкологія», «Хоспісна допомога», «Психіатрія» тощо [8, 9, 10].

Виходячи з вищезазначеного, **метою** роботи було вивчення системи обігу ЕЛЗ в Україні та на регіональному рівні (на прикладі Харківської області) шляхом розподілу аптечних закладів різної форми власності за діяльністю із виготовлення в умовах аптек ЕЛЗ на засадах фармацевтичного права.

Матеріали та методи дослідження

Для реалізації мети дослідження авторами виконано огляд статистичних даних синдикативної бази даних Axioma та Державної служби України з лікарських засобів щодо розподілу аптечної мережі України з обігу ЕЛЗ в 25 регіонах України та у Харківській області зокрема. Вивчено та опрацьовано більше 50 нормативно-правових документів щодо обігу ЕЛЗ (Закони України, Постанови Кабінету Міністрів України, накази МОЗ України та Департаменту охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації, інструктивно-методичні рекомендації). Як методи дослідження було використано нормативно-правовий, документальний, порівняльний та графічний аналіз.

Результати дослідження та обговорення

Проблема розвитку аптечного виробництва в Україні набуває важливого значення, оскільки в більшості країн Європейського Союзу всі аптеки зобов'язані виготовляти ЕЛЗ. Обсяги виробництва ЕЛЗ в цих країнах невпинно зростають завдяки створеним

© Колектив авторів, 2015

структурним підрозділам, які організовують, керують, а також відповідають за роботу аптечних закладів. На жаль, в Україні така система поки що відсутня, тому реформування та модернізація сфери охорони здоров'я вимагає від керівництва МОЗ України проведення нарад, круглих столів та семінарів щодо імплементації європейського фармацевтичного законодавства в Україні. Так, керівництвом МОЗ України спільно з Міжнародним банком реконструкції та розвитку 14. 05. 2015 р. організовано семінар з питань реалізації інвестиційного проекту «Поліпшення охорони здоров'я на службі у людей». Програмою передбачені тренінги для представників обласних управлінь охорони здоров'я з питань запровадження нового механізму фінансування медичних закладів, закупівель, фінансового управління, забезпечення ефективного функціонування системи громадського здоров'я, опрацювання планів заходів та функціональних можливостей інформаційної системи управління документообігом проекту та інші [2, 11, 12].

Департаментом охорони здоров'я та робочою групою, створеною на виконання наказу ДОЗ ХОДА № 559 від 09. 10. 2014 р. «Про створення постійно діючої робочої групи з розвитку та впровадження діяльності щодо виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки» визначено, що сьогодні однією з головних проблем фармації є забезпечення населення необхідними, якісними та економічно доступними ЛЗ [6]. Робочою групою встановлено, що через різке скорочення в усіх регіонах України кількості екстемпоральних аптек комунальної форми власності знижується рівень обізнаності лікарів у можливостях альтернативного призначення ЕЛЗ, а незнання і небажання лікарів виписувати рецепти через особисту зацікавленість у призначенні готових лікарських препаратів призводить до неможливості придбати ЕЛЗ за рецептом. За даними ліцензійного реєстру [2], на 1 січня 2015 р. в Україні ліцензію на виготовлення ЛЗ в умовах аптеки мали 284 суб'єкта господарювання (СГ), що на 43,0% менше порівняно з 2008 р. та на 66,0% менше порівняно з 2013 р.; протягом 2014 р. єдиним центром росту кількості виробничих аптек були установи приватної форми власності (їх кількість зросла на 4 одиниці – до 78 аптек). Аналіз даних Державної служби України з лікарських засобів [2] свідчить, що в 2014 р. основну частину ЕЛЗ становили порошки (44,1%), нестерильні розчини (21,7%) та стерильні ін'єкційні розчини (21,6%) (рис. 1).

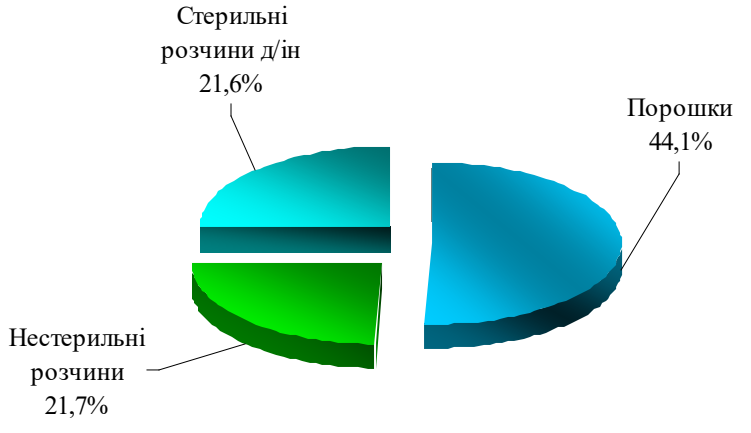


Рис. 1. **Розподіл екстемпоральних лікарських засобів в Україні за видами лікарських форм станом на 2014 р.**

Важливим моментом у забезпеченні пацієнтів якісними ЕЛЗ є територіальний розподіл аптек, які мають ліцензію на виготовлення ЕЛЗ в умовах аптеки [13, 14, 15,]. Авторами було проведено огляд статистичних даних щодо розподілу аптечної мережі України з обігу ЕЛЗ в 25 регіонах України станом на 2013 р., що наведено на рис. 2 [4].

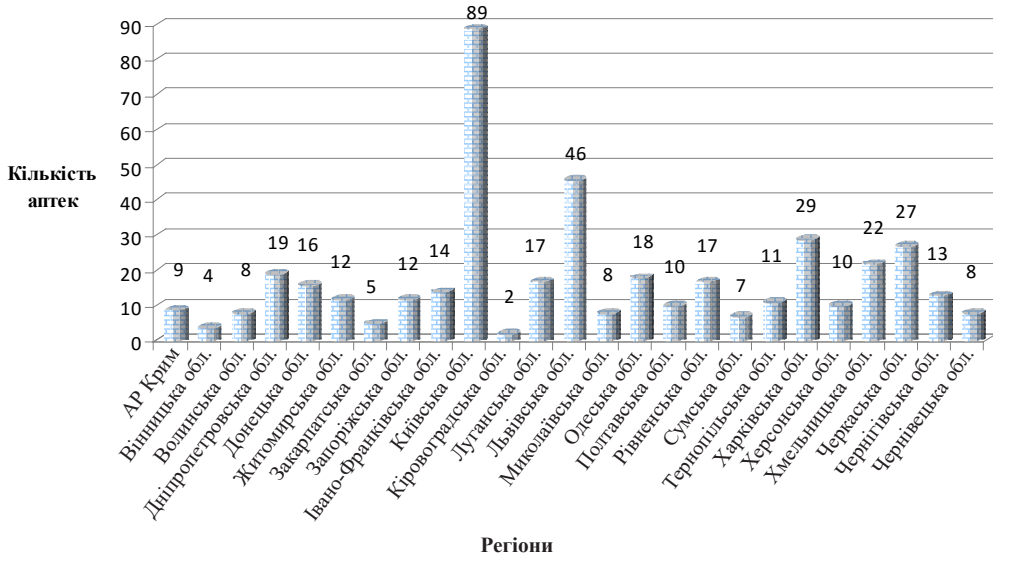


Рис. 2. **Розподіл аптечних закладів, що мають ліцензію на екстемпоральне виготовлення лікарських засобів, в Україні станом на 2013 р.**

Як видно з рис. 2, в Україні станом на 2013 р. 433 аптеки мали ліцензію на провадження діяльності з виготовлення ЕЛЗ, із них найбільша кількість екстемпоральних аптек налічується в Київській області (21,0%, 89 СГ), другою в цьому списку є Львівська область – 11,0% (46 СГ), третє місце посідає Харківщина – 7,0% (29 СГ) від загальної чисельності екстемпоральних аптек. Найменша кількість аптек з виготовлення ЕЛЗ спостерігається в Кіровоградській та Вінницькій областях – 0,5% та 0,9% (2 та 4 СГ відповідно) від загальної чисельності досліджуваних аптек.

У подальшому становило інтерес проаналізувати, як територіально розподіляються ці аптеки в кожному з регіонів України (в області та обласних центрах), що наведено на рис. 3 та рис. 4 [4].

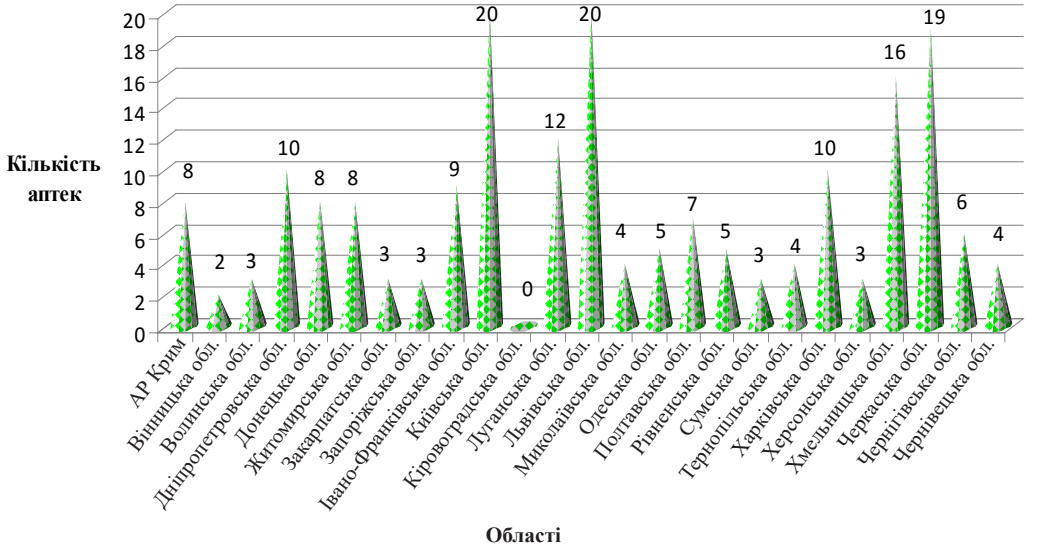


Рис. 3. **Кількість аптек, які мають ліцензію на екстемпоральне виготовлення лікарських засобів, в областях України станом на 2013 р.**

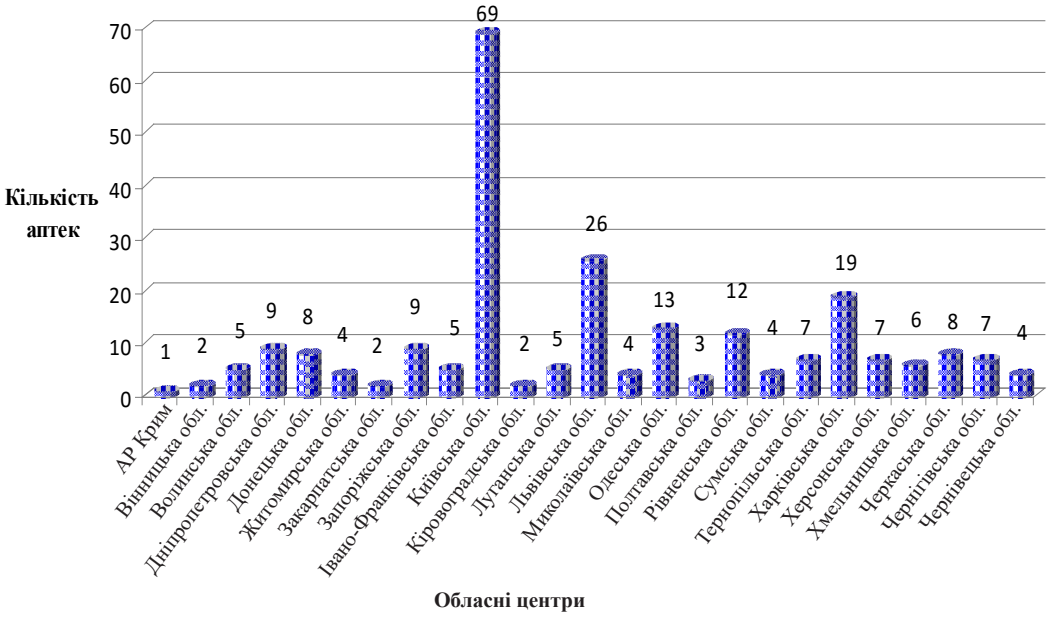


Рис. 4. **Кількість аптек, які мають ліцензію на екстемпоральне виготовлення лікарських засобів, в обласних центрах України станом на 2013 р.**

Наведені на рис. 3 данні свідчать про те, що загальна кількість екстемпоральних аптек в областях України становить 192 СГ, з них найбільша кількість СГ спостерігається в Київській (10,4%) та Львівській областях (10,4%) – по 20 СГ відповідно, в Черкаській області розташовано 10,0% (19 СГ), в Хмельницькій області – 8,3% (16 СГ). Порівно екстемпоральних аптек зареєстровано в Харківській та Дніпропетровській областях – по 5,2% відповідно (по 10 СГ). Дослідження свідчать, що в Кіровоградській області екстемпоральні аптеки повністю відсутні (0%).

Дослідивши кількість аптек, які мають ліцензію на екстемпоральне виготовлення ЛЗ в обласних центрах Україні станом на 2013 р. (рис. 4), авторами встановлено, що з 241 СГ в м. Києві розташована найбільша кількість екстемпоральних аптек (28,6%, 69 СГ). Друге місце посідає м. Львів (10,8%, 26 СГ), а третє місце в цьому списку займає м. Харків (8,0%, 19 СГ). Найменшу кількість екстемпоральних аптек містять м. Вінниця (0,8%, 2 СГ), м. Ужгород (0,8%, 2 СГ), м. Кіровоград (0,8%, 2 СГ), м. Полтава (1,2%, 3 СГ) та ін.

Проведені дослідження свідчать про те, що ЕЛЗ найбільш забезпечено населення в основних багатонаселених областях та обласних центрах України (Київ, Львів, Харків). У менш населених областях та обласних центрах України (Одеса, Рівне, Дніпропетровськ, Запоріжжя, Черкаси) ця проблема гостро постає. Слід також зазначити, що в м. Кіровограді налічується лише 2 екстемпоральні аптеки, натомість в Кіровоградській області таких аптек немає зовсім, тобто населення районних центрів та селищ повністю відрізане від забезпечення ЕЛЗ.

Подальші дослідження авторів були спрямовані на вивчення системи обігу ЕЛЗ на регіональному рівні у м. Харків та у Харківській області. Встановлено, що станом на 2014 р. у Харківському регіоні налічується 27 аптек з виготовленням ЕЛЗ (порівняно з 2013 р. зменшилося на 7%), з них 10 розташовані в області, а 17 – в м. Харкові. Так, із 27 районів Харківщини лише у 7 районах області наявні аптеки, які мають ліцензію на екстемпоральне виробництво ЛЗ (Нова Водолага, Ізюм, Куп'янськ, Красноград, Валки, Балаклія, Лозова). Втім, із 9 районів м. Харкова

можна виділити 7 (Дзержинський, Київський, Московський, Орджонікідзевський, Комінтернівський, Червонозаводський, Жовтневий), де розташовані аптеки з екстемпоральним виготовленням.

У подальшому становило інтерес проаналізувати, як розподіляються ці аптеки за формою власності. Встановлено, що в Харківській області найбільшу кількість серед екстемпоральних аптек займають аптеки з комунальною формою власності, натомість із приватною формою власності налічується лише 1 екстемпоральна аптека (рис. 5). Слід зазначити, що аптеки з державною формою власності в Харківській області відсутні.

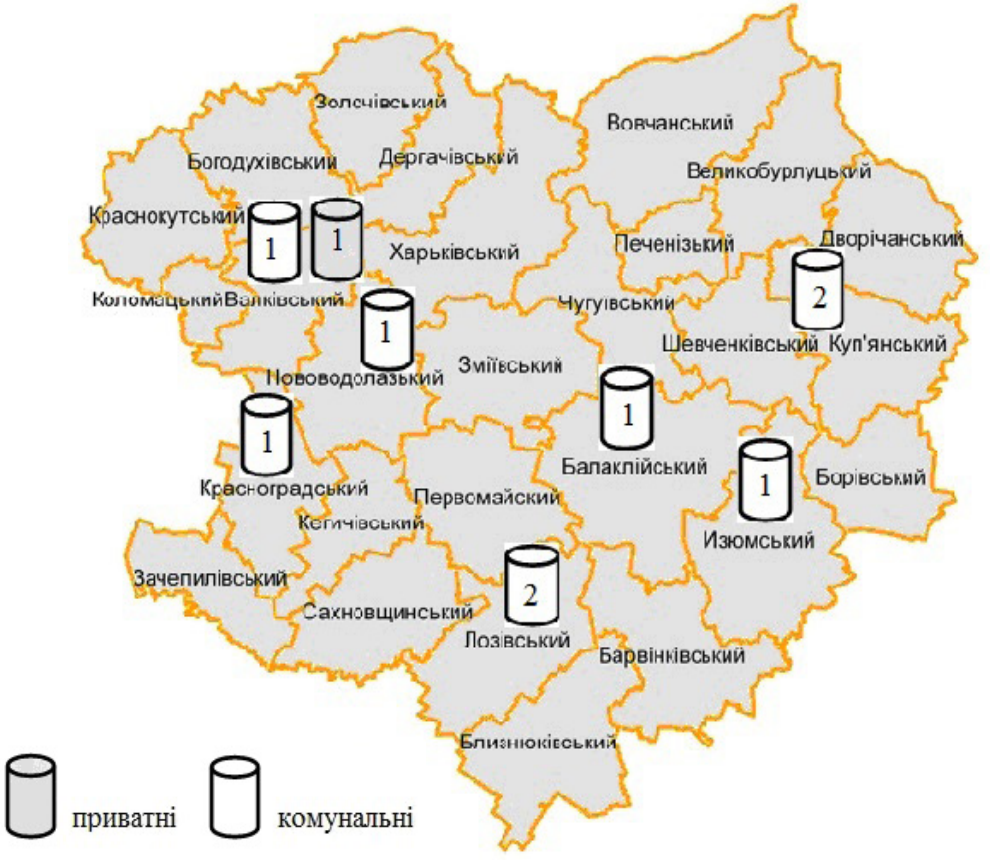


Рис. 5. **Розподіл аптек із екстемпоральним виготовленням ліків за формою власності в районах Харківської області**

У результаті дослідження встановлено, що в Лозівському та Куп'янському районах Харківської області спостерігається найбільша кількість екстемпоральних аптек комунальної форми власності (по 2 аптеки відповідно). Нововодолазький, Красноградський, Балаклійський, Ізюмський райони мають по одній аптеці комунальної форми власності. У Валківському районі наявні 2 екстемпоральні аптеки, 1 з яких комунальної форми власності та 1 – приватна.

Подальші дослідження були спрямовані на визначення кількості екстемпоральних аптек різної форми власності в районах м. Харкова (рис. 6).



Рис. 6. **Розподіл аптек із екстемпоральним виготовленням за формою власності в районах м. Харкова**

Як випливає з рис. 6, ситуація в м. Харкові значно відрізняється від ситуації в Харківській області, оскільки найбільша кількість екстемпоральних аптек має приватну форму власності (9 аптек із 17). Натомість, екстемпоральних аптек державної форми власності в м. Харкові налічується лише 2 (Дзержинський район), а комунальної форми власності – 6. Встановлено, що Дзержинський район м. Харкова налічує найбільшу кількість аптек з екстемпоральним виготовленням – 6 із 17 (2 аптеки державної форми власності, 2 аптеки комунальної форми власності та 2 аптеки приватної форми власності). У Київському районі м. Харкова розташовано 3 аптеки, які мають приватну форму власності. Також екстемпоральні аптеки з приватною формою власності наявні в Червонозаводському та Жовтневому районах (2 та 1 екстемпоральні аптеки відповідно). Московський район налічує 1 екстемпоральну аптеку приватної форми власності та 1 аптеку комунальної форми власності. Аптеки комунальної форми власності також розташовані в Орджонікідзевському та Комінтернівському районах (2 та 1 екстемпоральні аптеки відповідно). Ленінський та Фрунзівський райони м. Харкова зовсім не мають аптек з екстемпоральним виготовленням, тобто мешканцям цих районів потрібно звертатись до екстемпоральних аптек інших районів. Така ситуація значно ускладнює забезпечення ЕЛЗ громадян з обмеженими можливостями та пільгового контингенту.

Висновок

Виготовлення ЕЛЗ в умовах аптеки є джерелом якісних та економічно доступних ліків з урахуванням індивідуальних особливостей та потреб пацієнта. На думку авторів, основою розвитку ЕЛЗ в Україні є державна підтримка екстемпоральних аптек різної форми власності шляхом надання їм пільгових фінансових і товарних кредитів, зменшення тарифів на комунальні послуги тощо. З цією ціллю потрібно:

– розробити та реалізувати комплекс нормативно-методологічних рішень, орієнтованих на вдосконалення виготовлення ЛЗ в умовах аптеки, збільшення матеріально-технічної бази аптечних закладів, проведення реконструкцій та ремонту виробничих приміщень;

– створити при Держлікслужбі України окремий структурний підрозділ для координації взаємодії всіх ланок при вирішенні проблемних питань з обігу ЕЛЗ;

– внести зміни до податкового законодавства стосовно зняття 20% ПДВ на виробництво ЕЛЗ (перейти на єдину 7% ставку шляхом правового врегулювання протиріч);

– запровадити єдиний базовий прейскурант цін на виготовлення умовної одиниці різних екстемпоральних лікарських форм;

– створити електронну базу довідкової літератури з організації, технології та аналізу екстемпоральної рецептури;

– використовувати сучасні логістичні технології за індивідуальним замовленням та доставкою ЕЛЗ;

– постійно підвищувати кваліфікацію фармацевтичних працівників, які здійснюють виготовлення, контроль якості та відпуск ЕЛЗ, по питанням медичного та фармацевтичного права у системі «лікар–пацієнт–провізор» на курсах тематичного удосконалення, спеціалізації, стажування та ін.

Список використаної літератури

1. *Шаповалов В. В. (мл.).* Контрольно-дозвільна система встановлення статусу лікарського засобу // Управління закладом охорони здоров'я. – 2012. – № 12. – С. 34–42.

2. *Горбунова Е.* Аптечное производство: есть ли в Украине перспективы для его развития? [Электронный ресурс] // Еженедельник Аптека. – 02. 02. 2015. – Режим доступа: http://www.apteka.ua/article/321661

3. Авторське право 61616, Україна. Брошура «Організаційно-правові особливості медичної рецептури щодо обігу лікарських засобів для пільгового контингенту пацієнтів» / *В. В. Шаповалов (мол.), В. В. Шаповалов, В. О. Шаповалова, О. В. Рогожнікова* (Україна). – № 62119; заявл. 13. 07. 15; Опубл. 11. 09. 15.

4. *Шибаева А.* Лицензионные условия и аптечное производство в Украине [Электронный ресурс] // Еженедельник Аптека. – 04. 02. 2013. – Режим доступа: http://www.apteka.ua/article/206467

5. *Косяченко К. Л., Немченко А. С.* Аналіз сучасних організаційно-економічних проблем виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 2. – С. 34–39.

6. Наказ департаменту охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації № 559 від 09. 10. 2014 р. «Про створення постійно діючої робочої групи з розвитку та впровадження діяльності щодо виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://old.kharkivoda.gov.ua/uk

7. Авторське право 36817, Україна. Книга «Тимчасовий глосарій базових термінів і понять з фармацевтичної діяльності (поглиблений порівняльний аналіз чинного законодавства з охорони здоров'я)» / *Є. Г. Книш, М. С. Пономаренко, І. М. Алєксєєва, В. О. Шаповалова, О. А. Рижов, О. Г. Алексєєв, Т. М. Краснянська, А. А. Бабський* (Україна). – Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 36817 від 07 лютого 2011 р.

8. Авторське право 58853, Україна. Брошура «Уніфіковані програми з медичного та фармацевтичного права, судової фармації, організації і управління фармацією, загальної фармації, клінічної фармації» / *В. О. Шаповалова, В. В. Шаповалов, В. В. Шаповалов (мол.), О. В. Галацан, Н. Г. Малініна, Г. В. Бондарчук, В. О. Радіонова, Ю. В. Васіна, О. О. Рищенко, О. С. Абросимов, Н. М. Рязанцева, М. О. Хмелевський, О. В. Рогожнікова, Є. В. Капельнікова, М. Ю. Сухая* (Україна). – № 59393; Заявл. 05. 01. 15; Опубл. 02. 03. 15.

9. Авторське право 56401, Україна. Брошура «Медичне та фармацевтичне право: контент-аналіз обігу лікарських засобів в закладах охорони здоров'я на принципах формулярної системи» / *В. В. Шаповалов (мол.), О. О. Рищенко, В. В. Шаповалов, В. О. Шаповалова, Н. М. Рязанцева, М. О. Хмелевський* (Україна). – № 56817; Заявл. 10. 07. 14; Опубл. 09. 09. 14.

10. Авторське право 42189, Україна. Брошура «Особливості організаційно-правової процедури ліцензування діяльності з обігу лікарських засобів в Україні та країнах ЄС» / *В. В. Шаповалов, С. І. Зброжек, В. О. Шаповалова, Ю. В. Васіна* (Україна). – № 42661; Заявл. 12. 12. 11; Опубл. 13. 02. 12.

11. Авторське право 58295, Україна. Брошура «Організаційно-правові основи припинення фармацевтичної діяльності з обігу екстемпоральних лікарських засобів» / *Ю. В.Васіна, В. О. Шаповалова, В. В. Шаповалов, К. І. Ковальова* (Україна). – № 58715; Заявл. 27. 11. 14; Опубл. 26. 01. 15.

12. Авторське право 37234, Україна. Навчальний посібник «Фармацевтичне законодавство» / *В. О. Шаповалова, В. В. Шаповалов, М. М. Халін, В. В. Шаповалов (мол.), В. В. Бондаренко, М. М. Ніконов, Ю. В. Васіна, В. О. Петренко* (Україна). – № 37460; Заявл. 04. 01. 11; Опубл. 04. 03. 11.

13. *Немченко А. С., Котвіцька А. А., Панфілова Г. Л., та ін.* Організація фармацевтичного забезпечення населення: Навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / За ред. *А. С. Немченко*. – Харків: Авіста-ВЛТ, 2007. – 239 с.

14. *Тихонов О. І., Ярних Т. Г.* Сучасний стан і перспективи екстемпорального приготування ліків в умовах аптек // Фармац. журн. – 2004. – № 5. – С. 40–46.

15. Авторське право 39511, Україна. Навчальний посібник «Legislation in pharmacy, forensic pharmacy and evidence-based pharmacy» / *В. О. Шаповалова, В. В. Шаповалов (мол.), В. В. Шаповалов, Ю. В. Васіна, В. Ю. Конєва* (Україна). – № 39779; Заявл. 31. 05. 11; Опубл. 04. 08. 11.

Надійшла до редакції 15 грудня 2015 року.

В. А. Шаповалова[1], *Ю. В. Васина*[1], *В. В. Шаповалов*[2], *К. И. Ковалёва*[1]
[1] *Харьковская медицинская академия последипломного образования*
[2] *Департамент здравоохранения Харьковской областной государственной администрации*

ИЗУЧЕНИЕ СИСТЕМИ ОБОРОТА ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УКРАИНЕ НА ОСНОВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРАВА

Ключевые слова: экстемпоральные лекарственные средства, оборот, аптечные учреждения, фармацевтический сектор, обеспечение населения

АННОТАЦИЯ

Сегодня актуальным является вопрос совершенствования системы обращения экстемпоральных лекарственных средств в рамках правоотношений «врач–пациент–провизор» как составляющей стандартов надлежащей аптечной практики (Good Pharmaceutical Practice).

Целью работы было изучение системы обращения экстемпоральных лекарственных средств в Украине и на региональном уровне (на примере Харьковской области) путем распределения аптечных учреждений с экстемпоральным изготовлением лекарственных средств с учетом их формы собственности, месторасположения на основе фармацевтического права.

Материалами исследования были статистические данные синдикативной базы данных Axioma и Государственной службы Украины по лекарственным средствам относительно распределения аптечной сети Украины, занимающейся оборотом экстемпоральных лекарственных средств, в 25 регионах Украины и в Харьковской области в частности. В качестве методов исследования использованы нормативно-правовой, документальный, сравнительный и графический анализ.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что сегодня существует проблема с обеспечением экстемпоральными лекарственными средствами пациентов, нуждающихся в качественных и безопасных лекарственных средствах, в том числе лиц с ограниченными возможностями и льготного контингента. Особенно актуальна эта проблема в сельской местности. По мнению авторов, основой для развития экстемпоральной рецептуры в Украине является государственная поддержка экстемпоральних аптек различной формы собственности путем предоставления им льготных финансовых и товарных кредитов, уменьшения тарифов на коммунальные услуги, внесения в Налоговый кодекс Украины изменений, касающихся уменьшения налогообложения экстемпоральных лекарственных средств.

V. O. Shapovalova [1], Yu. V. Vasina [1], V. V. Shapovalov [2], K. I. Kovalova [1]
[1] Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education
[2] Department of Health Kharkiv Regional State Administration

STUDY OF TURNOVER EXTEMPORANEOUS PREPARATIONS IN UKRAINE ON THE BASIS OF PHARMACEUTICAL LAW

Key words: extemporaneous drugs, trafficking, pharmacies, pharmaceutical sector, provision of the population

A B S T R A C T

In today's environment is a topical issue of improving the treatment system extemporaneous preparations in the framework of relations «doctor–patient–pharmacist» as part of the standards of good pharmacy practice (Good Pharmaceutical Practice).

The aim of the authors was to study the treatment of extemporaneous preparations in Ukraine and at the regional level (for example, the Kharkiv region) through the distribution of pharmacies with the extemporaneous preparation of a medicament in view of their form of ownership, location-based pharmaceutical law.

Materials research statistics were syndicated database Axioma and the State Service of Ukraine on Medicines with respect to the distribution network of pharmacies in Ukraine dealing with trafficking in extemporaneous preparations in 25 regions of Ukraine and in the Kharkiv region in particular. As an research methods used by regulatory, documentary, comparative and graphical analysis.

These findings suggest that today there is a problem with providing extemporaneous preparations of patients in need of high quality and safe medicines, including persons with disabilities and privileged contingent. Especially is relevant the problem in rural areas. According to the authors, the basis for the development of extemporaneous formulations in Ukraine is a state support extemporaneous pharmacies various forms of ownership by providing concessional financial and commodity loans, reduction of tariffs for communal services, making the Tax Code of Ukraine changes concerning tax reduction extemporaneous preparations.

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

УДК 615.322:582.998.16].099-047.37

О. О. МАЛЮГІНА, здобувач, О. В. МАЗУЛІН, д-р фарм. наук, проф.,
І. Ф. БЄЛЕНІЧЕВ, д-р мед. наук, проф.,
Г. П. СМОЙЛОВСЬКА, канд. фарм. наук
Запорізький державний медичний університет

ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЛІПОФІЛЬНИХ ЕКСТРАКТІВ КАРОТИНОЇДОВМІСНИХ СОРТІВ РОДУ ЧОРНОБРИВЦІ (*TAGETES* L.*)*

Ключові слова: *Tagetes erecta* L., *Tagetes patula* L., гостра токсичність, ліпофільні екстракти

Вивчення гострої токсичності є першим етапом дослідження, який надає інформацію про небезпечність лікарської речовини для здоров'я людини в умовах короткотривалої дії. Ці дані можуть бути використані для визначення класу токсичності, а також як первинна інформація під час встановлення підгострої, хронічної, специфічної токсичності, токсикодинаміки, визначенні співвідношення між дозою та негативним ефектом, видової та статевої чутливості та ін. [1, 2].

Чорнобривці розлогі (*Tagetes patula* L.) та чорнобривці прямостоячі (*Tagetes erecta* L.) належать до роду *Tagetes* L. триби *Tageteae* родини *Asteraceae*, до якого входить близько 56 однорічних та багаторічних видів і більш ніж 600 форм та сортів рослин [3, 4]. Вони широко відомі як декоративні рослини. У народній медицині настої та відвари з різних частин чорнобривців використовують для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, інфекційних захворювань, як жовчогінні та сечогінні засоби [4, 5, 6].

Останні роки рослини роду *Tagetes* L. привертають увагу світової наукової спільноти завдяки вмісту біологічно активних речовин широкого спектра, серед яких виділяють каротиноїди лютеїн, β-каротин, зеаксантин, неоксантин, віолаксантин, флавоноїди патулетин, рутин, кверцетин, кверцетогетин та їхні глікозиди, амінокислоти, органічні кислоти, дубильні речовини, ефірні олії. Екстракти та біологічно активні речовини, отримані з чорнобривців, є перспективними для застосування у медицині та виявляють в експерименті антиоксидантні, протигрибкові, протимікробні, гепатопротекторні, протипаразитарні та ранозагоювальні властивості [4, 6, 7].

Виходячи з вищенаведеного, дослідження гострої токсичності ліпофільних екстрактів із суцвіть чорнобривців розлогих та чорнобривців прямостоячих має велике наукове та практичне значення.

Метою дослідження є встановлення гострої токсичності ліпофільних екстрактів чорнобривців розлогих низькорослої форми сорту Голдкопфен **(***Tagetes patula* L. *nana var. Goldkopfen)* та чорнобривців прямостоячих високорослої форми сорту Гаваї (*Tagetes erecta* L. *plena var. Hawaji).*

Матеріали та методи дослідження

Ліпофільні екстракти отримували з суцвіть чорнобривців розлогих низькорослої форми сорту Голдкопфен та чорнобривців прямостоячих високорослої форми сорту Гаваї, зібраних протягом вегетаційного періоду (червень–вересень) 2012–2013 рр. на території України. Повітряно-суху сировину піддавали вичерпній екстракції олією кукурудзяною рафінованою дезодорованою на водяній бані, екстракт відділяли, відстоювали та стандартизували за вмістом каротиноїдів і флавоноїдів.

© Колектив авторів, 2016

Дослідження гострої токсичності здійснювали на білих нелінійних щурах обох статей віком 3,5 міс та масою 160–180 г, отриманих із розплідника ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» (м. Київ). Тривалість карантину становила 14 діб. Упродовж цього терміну двічі на день робили спостереження за поведінкою та загальним станом тварин. Перед початком експерименту тварин було розподілено за групами методом рандомізації. За критерій прийнятності рандомізації приймали відсутність зовнішніх ознак захворювання та гомогенність груп за масою тіла (± 20%). Тварин, що не відповідали критеріям, було виключено з експерименту.

Тварин утримували у клітках по 6 голів у кожній в окремих кімнатах зі світловим режимом 12 годин – світло, 12 годин – темрява, температурою повітря 19–25 °С, відносною вологістю – 50–70% [8, 9].

Статистичне оброблення результатів здійснювали з використанням стандартного пакету аналізу програм статистичної обробки результатів версії Microsoft Office Excell 2003. Достовірність відмінностей між експериментальними групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента та U-критерію Уітні-Манна комп'ютерної програми «STATISTICA for Windows 6.0» (StatSoft Inc., №AXXR712D833214FAN5).

Для визначення токсичності у разі нашкірного нанесення зразків дослідним тваринам вистригали ділянки шкіри на спині – першій групі розміром 2 х 2 см, другій – 4 х 4 см, третій – 8 х 8 см. На ці ділянки за допомогою піпетки-дозатора однократно наносили досліджувані зразки в об'ємах – 3,0 мл, 6,0 мл и 12,0 мл відповідно. Після нанесення зразків тварин спостерігали протягом 48 год та реєстрували випадки загибелі, зміни з боку серцево-судинної, дихальної, центральної нервової систем, поведінки та рухової активності [1, 2, 9].

Для визначення показників гострої токсичності у разі внутрішньошлункового введення використовували 3 однорідні групи по 6 тварин, у тому числі контрольна, сформовані як зазначено вище. Досліджувані рослинні екстракти вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду у зростаючих дозах за Літчфілдом–Уілкоксоном. Для досягнення великих доз екстракти вводили тваринам повторно з інтервалами 30 хв протягом 2–3 год. Період спостереження становив 14 діб. При цьому реєстрували наявність симптомів інтоксикації, показники загального стану. До початку експерименту, а також на 2, 7 та 14 добу виконували зважування та облік вживання корму та води. Через 14 діб тварин всіх експериментальних груп піддавали евтаназії тіопенталом натрію та патоморфологічному дослідженню [8, 9].

Результати дослідження та обговорення

Результати дослідження гострої токсичності за нашкірного нанесення наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Результати дослідження гострої токсичності ліпофільних екстрактів чорнобривців за нашкірного нанесення, *n* = 6

Досліджуваний екстракт	Площа тіла, на яку наносили зразок, см	Доза, яку наносили, мл	Доза, яку наносили, мл/см^2	Кількість летальних випадків
Tagetes patula L. *nana var. Goldkopfen*	2 х 2	3,0	0,7500	0
	4 х 4	6,0	0,3750	0
	8 х 8	12,0	0,1875	0
Tagetes erecta L. *plena var. Hawaji*	2 х 2	3,0	0,7500	0
	4 х 4	6,0	0,3750	0
	8 х 8	12,0	0,1875	0

Як свідчать дослідження, одноразове нанесення різних доз досліджуваних ліпофільних екстрактів не спричинювало загибелі тварин у жодній експериментальній групі, також не були зафіксовані зміни з боку серцево-судинної, дихальної системи, ЦНС та активності тварин. Шкіра та підшкірна клітковина у місці нанесення не були видозмінені; інфільтратів, подразнення або некрозу тканин у місці нанесення не спостерігали.

У зв'язку з відсутністю токсичного ефекту за нашкірного нанесення досліджуваних екстрактів, було виконано дослідження гострої токсичності за внутрішньошлункового введення. Встановлено, що у разі внутрішньошлункового введення досліджуваних ліпофільних екстрактів летальний ефект не був зафіксований у жодному випадку, у тому числі за введення максимально можливої (лімітуючої) дози – 20 мл/кг (табл. 2).

Таблиця 2

Результати дослідження гострої токсичності ліпофільних екстрактів чорнобривців за внутрішньошлункового введення лімітуючої дози, *n* = 6

Досліджуваний ліпофільний екстракт	Лімітуюча доза, мл/кг	Кількість летальних випадків
Tagetes patula L. *nana var. Goldkopfen*	20	0
Tagetes erecta L. *plena var. Hawaji*	20	0

Упродовж усього терміну спостереження у експериментальних групах не спостерігали значущих порушень загального стану та поведінки тварин. З першої по четверту добу фіксували певне зниження активності та вживання корму, інколи – діарею. Щоб виключити цей ефект, спричинений стресом через вміщення тварин у незнайому обстановку, виконували дослідження зміни маси тіла відносно фонових показників. Динаміка маси тіла в усіх експериментальних групах була у межах норми (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка маси тіла щурів, що перенесли інтоксикацію після внутрішньошлункового введення ліпофільних екстрактів чорнобривців (г, *M* ± *m*), *n* = 6

Термін спостереження	Контроль	*Tagetes patula* L. *nana var. Goldkopfen*	*Tagetes erecta* L. *plena var. Hawaji*
На початку експерименту	172,0 ± 3,0	175,0 ± 4,0	173,0 ± 4,0
2 доба	173,0 ± 4,0	171,0 ± 5,0	169,0 ± 3,0
7 доба	181,0 ± 3,0	175,0 ± 3,0	173,0 ± 4,0
14 доба	187,0 ± 4,0	183,0 ± 4,0	182,0 ± 3,0

Із табл. 3 випливає, що на другий день дослідження відмічали певну втрату ваги у тварин усіх груп, яким вводили рослинні екстракти. Аналіз даних не виявив достовірної різниці у динаміці маси тіла дослідних та контрольних тварин.

Після евтаназії тіопенталом натрію дослідні тварини було піддано патоморфологічному дослідженню.

Під час макроскопічного дослідженні видових та статевих відмінностей, а також впливу внутрішньошлункового введення на стан внутрішніх органів не встановлено. Шерсть усіх тварин мала охайний вигляд, ділянок облисіння не було. Під час огляду грудної та черевної порожнини порушень у розміщенні внутрішніх органів не виявили. Підщелепні лімфатичні вузли та слинні залози мали овальну або округлу форму, однорідний рожевуватий або жовтуватий колір та помірну щільність. Щитоподібна залоза щільно прилежала до гортані та мала нормальні розміри та щільність, рожевувато-червонуватий колір. Тимус був трикутної форми, білуватого кольору та помірно

щільної консистенції. Змін у розмірах, формі та структурі серцевого м'яза не встановлено. Легені мали блідо-рожеве забарвлення, спадалися при розтині грудної клітини. Тканини легень у розрізі мали однорідне блідо-рожеве забарвлення. Слизова оболонка бронхів – гладка, блискуча, блідо-рожева. Під час дослідження шлунково-кишкового тракту також не виявлено патологічних змін. Шлунок мав нормальну форму та розміри, просвіт був заповнений щільним харчовим вмістом, слизова оболонка мала блідо-рожеве забарвлення, була блискучою та складчастою. У слизовій тонкого та товстого кишечника змін не було. Величина та форма печінки – без змін, капсула тонка та прозора. Тканина печінки мала нормальний колір та консистенцію. Підшлункова залоза забарвлена у блідо-рожевий колір, мала нормальну дольчасту структуру. Розміри та форма нирок не відрізнялися від контролю, капсула легко знімалася, поверхня органу гладка, однорідна, рівномірного коричнево-сірого забарвлення, нормальної будови. Форма, розміри, щільність наднирників та статевих залоз – у нормі. Селезінка забарвлена у темно-вишневий колір, змін у структурі та щільності не зафіксовано. Оболонки головного мозку тонкі, прозорі, речовина мозку мала помірну щільність. Не спостерігали розширення шлуночків мозку або інших анатомічних та морфологічних змін. Масові коефіцієнти внутрішніх органів тварин, що отримували рослинні екстракти, та контрольних груп тварин статистично не відрізнялись.

Таким чином, тварини, що отримували максимально допустимі для введення дози рослинних екстрактів, не відрізнялися згідно з патоморфологічним дослідженням за показниками від контрольних тварин. Із вищенаведеного випливає, що досліджувані екстракти не токсичні та можуть бути віднесені до VI групи токсичності – «Відносно нешкідливі».

Висновки

1. Під час вивчення гострої токсичності ліпофільних екстрактів чорнобривців розлогих та чорнобривців прямостоячих встановлено, що за нашкірного нанесення у дозі до 0,75 мл/см^2 та внутрішньошлункового введення лімітуючої дози 20 мл/кг маси тіла досліджувані екстракти не спричинювали загибелі тварин, а також не виявлено патологій під час патоморфологічного дослідження тварин.

2. На підставі дослідження гострої токсичності ліпофільні екстракти з суцвіть чорнобривців розлогих сорту Голдкопфен та чорнобривців прямостоячих сорту Гаваї віднесено до VI групи токсичності – «Відносно нешкідливі».

Список використаної літератури

1. *Кукес В. Г., Булоев В. М., Колхир В. К.* Методические указания по доклиническому изучению новых препаратов, разрабатываемых из природного сырья / Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Минздрав РФ, 2005. – 348 с.

2. *Стефанов А. В.* Доклинические исследования лекарственных средств. – К.: Авиценна, 2002. – 568 с.

3. *Третьяков М. Ю., Сорокопудов В. Н., Дейнека В. И.* Накопление ксантофиллов у некоторых видов рода *Tagetes* L. в условиях Белгородской области // С-х биол. – 2010. – № 4. – С. 105–109.

4. *Priyanka D., Shalini T., Kumar Navneet V.* A brief study on marigold (Tagetes species): a review // Inter. Res. J. Pharmacy. – 2013. – N 4 (1). – P. 43–48.

5. *Zhang P., Zeng L., Su X. Y. et al.* Karyotype studies on *Tagetes erecta* L. and *Tagetes patula* L. // African J. Biotechnol. – 2011. – V. 10 (72). – P. 16138–16144.

6. *Xu L. W., Juan C., Huan-yang Q. I., Shi Y. P.* Phytochemicals and Their Biological Activities of Plants in *Tagetes* L. // Chin. Herbal Med. – 2012. – N 4 (2). – P. 103–117.

7. *Ramya R., Mahna S., Bhanumathi S. P., Bhat S. K.* Analysis of Phytochemical Composition and Bacteriostatic Activity of *Tagetes* sp. // Inter. Res. J. Pharmacy. – 2012. – N 3 (11). – P. 114–115.

8. Лікарські засоби: Належна лабораторна практика: СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. - СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008 [Чинний від 16. 02. 2009]. – К.: МОЗ України, 2009. – 27 с. – (Національні стандарти України).

9. *Кожемякін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А. та ін.* Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. – К.: Авіцена, 2002. – 155 с.

Надійшла до редакції 11 грудня 2015 року.

Е. А. Малюгина, А. В. Мазулин, И. Ф. Беленичев, Г. П. Смойловская
Запорожский государственный медицинский университет

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЛИПОФИЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ КАРОТИНОИДОСОДЕРЖАЩИХ СОРТОВ РОДА БАРХАТЦЫ (*TAGETES* L.)

Ключевые слова: *Tagetes erecta* L., *Tagetes patula* L., острая токсичность, липофильные экстракты

А Н Н О Т А Ц И Я

Бархатцы – распространенный по всему миру вид растений, который используется в народной медицине для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и инфекционных болезней. Многокомпонентный химический состав обеспечивает широту терапевтического действия получаемых из них лекарственных средств. Экстракты и биологически активные вещества бархатцев привлекают внимание научного сообщества как перспективный источник новых фитопрепаратов. Поэтому исследование острой токсичности липофильных экстрактов бархатцев имеет большое научное и практическое значение. Целью работы было исследование острой токсичности липофильных экстрактов бархатцев распростертых низкорослой формы сорта Голдкопфен и бархатцев прямостоячих высокорослой формы сорта Гаваи при накожном нанесении и внутрижелудочном введении. Образцы для исследования были получены из сухого сырья бархатцев экстракцией маслом кукурузным рафинированным дезодорированным. Исследование проводили на белых нелинейных крысах в соответствии с требованиями законодательства Украины. Для определения токсичности при наружном нанесении образец наносили однократно в дозах 0,7500 мл/см^2, 0,3750 мл/см^2, 0,1875 мл/см^2. Исследование острой токсичности при внутрижелудочном введении осуществляли по методу Литчфилда–Уилкоксона на трех однородных группах животных. Для достижения больших доз образцы вводили повторно с интервалами 30 минут в течение 2–3 часов. В ходе эксперимента у животных не отмечали статистически достоверных изменений поведения и общего состоянии. При патоморфологическом исследовании не было выявлено отклонений в строении, структуре и массовых коэффициентах внутренних органов. Установлено, что исследуемые липофильные экстракты из соцветий бархатцев распростертых низкорослой формы сорта Голдкопфен и бархатцев прямостоячих высокорослой формы сорта Гавайи не токсичны при внутрижелудочном введении в лимитирующей дозе и при накожном нанесении, относятся к VI классу токсичности и могут быть использованы для получения фитопрепаратов.

E. A. Malugina, A. V. Mazulin, I. F. Belenichev, G. P. Smoylovskaya
Zaporizhzhia State Medical University

STUDYING ACUTE TOXICITY OF THE LIPOPHILIC EXTRACTIONS FROM *TAGETES* L. CONTAINING CAROTENOIDS

Key words: *Tagetes erecta* L., *Tagetes patula* L., acute toxicity, lipophilic extractions

A B S T R A C T

Marigold (*Tagetes* L.) is species of plants widely spread all over the world which is used in folk medicine for treating gastro-intestinal and infectious diseases. Multicomponent chemical composition assures large-scaled therapeutic action for the medicines obtained. Extractions and biological active substances from Marigold (*Tagetes* L.) as a promising source for new vegetable medicines attract attention of scientific community. Therefore, studying acute toxicity in lipophilic extractions from *Tagetes* L. is of great scientific and practical significance. The aim of this research was studying acute toxicity in lipophilic extractions from *Tagetes patula* L., undersized, *brand Goldkopfen* and *Tagetes erecta* L., high-sized, *brand Hawaji* in epicutaneous application and intragastric administration. The samples for research have been obtained from *Tagetes* dried raw material by extraction with corn oil refined and deodorized. The research has been carried out on white non-standard rats according to the Ukrainian legislation. Single external application of the sample in dosages 0.7500ml/cm², 0.3750ml/cm², 0.1875ml/cm² was used to assess toxicity. Studying acute toxicity in intragastric administration has been performed by Litchfield–Wilcoxony technique on three linear groups of animals. To attain higher dosages the samples have been introduced repeatedly at intervals 30 minutes within 120–180 minutes. During experiment no statistically reliable changes in behavior and general condition in animals have been noted. Pathomorphologic examination revealed no deviations in structure and mass indices for internal organs. It has been determined that lipophilic extractions from inflorescences of *Tagetes patula* L., undersized, *brand Goldkopfen* and *Tagetes erecta* L., high-sized, *brand Hawaji* are nontoxic both in intragastric administration in limiting dosage and in epicutaneous application, therefore they can be attributed to the VI class of toxicity and they are suitable for obtaining vegetable medicines.

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

УДК 615.273.55:616-039.811/814
Н. М. СЕРЕДИНСЬКА, д-р мед. наук, А. А. СУШИНСЬКА,
В. С. ХОМЕНКО, канд. мед. наук, З. П. ОМЕЛЬЯНЕНКО, канд. мед. наук,
Т. А. БЕРШОВА
ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

КАРДІОТРОПНА ДІЯ ЦЕЛЕКОКСИБУ ЗА КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ З АМЛОДИПІНОМ У ЩУРІВ НА ТЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ, ПОЄДНАНОГО З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Ключові слова: целекоксиб, амлодипін, комбіноване застосування, ревматоїдний артрит, артеріальна гіпертензія

Лікування ревматичних захворювань, зокрема ревматоїдного артриту (РА), є одним із найактуальніших завдань сучасної медицини. Терапія РА базується на патогенетичному підході, що передбачає застосування хворобомодифікуючих препаратів різних фармакологічних груп, серед яких цитостатики, амінохінолінові препарати, препарати золота, сульфаніламіди, D-пеніциламін, біологічні агенти [1]. Однак досягнути потрібного терапевтичного ефекту, що супроводжується полегшенням стану та страждань хворого, послабленням больового синдрому, уповільненням темпів деструкції та дегенерації суглобів, застосовуючи базисні препарати для лікування РА, не завжди можливо через побічну дію цих препаратів, через поступовий вияв їхньої активності, через непереносимість тощо. Крім того, суттєвого ефекту можна досягти, якщо розпочати лікування у ранній період захворювання. На жаль, більшість хворих звертається до лікаря тоді, коли РА має вже хронічний перебіг, що супроводжується виразним больовим синдромом, набряками кінцівок, деформацією суглобів, і нерідко призводить до інвалідизації. За такої ситуації лікарі змушені призначати препарати з протизапальною та знеболювальною дією – глюкокортикоїди та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП) для усунення найсуттєвіших клінічних виявів хвороби та полегшення страждань пацієнта.

НПЗП отримали, фактично, найширше застосування за ревматичних захворювань. Саме препарати цього класу відносять до переліку найбільш важливих симптоматичних засобів, вони є препаратами «першої лінії» у разі ревматичних захворювань. Обґрунтуванням для їх призначення є ефективність щодо усунення болю та запалення, яка зумовлена здатністю пригнічувати активність циклооксигенази – ключового ферменту перетворення арахідонової кислоти у простагландини [2].

Як свідчать дані літератури, слід вважати, що НПЗП (фактично, всі препарати цієї групи) у терапевтичних дозах порівняно еквівалентні за знеболювальним, протизапальним та жарознижувальним ефектами, але можуть суттєво відрізнятися за переносимістю та ризиком розвитку серйозних ускладнень, зокрема у функціонуванні серцево-судинної системи [1, 2, 3].

Найважливіший критерій вибору НПЗП – безпечність, яку мають оцінювати, зокрема за РА, першочергово за ризиком розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Саме ці ускладнення (а також НПЗП-асоційовані гастропатії) мають принципове значення і становлять реальну загрозу життю хворого на РА [3, 4]. Слід пам'ятати, що фактично кожний із НПЗП має особливості специфічної фармакологічної дії, а також особливості вияву побічних ефектів за різних патологічних станів. Наприклад, різні НПЗП неоднаково впливають на ниркову регуляцію артеріального тиску у хворих із гіпертонічною хворобою, поєднаною з остеоартритом. Так, ібупрофен, індометацин,

© Колектив авторів, 2016

диклофенак натрію і піроксикам у терапевтичних дозах спричинювали різноспрямований вплив на фільтраційну функцію нирок у хворих на РА. Диклофенак змінював добовий профіль артеріального тиску крові (АТ) тільки у хворих із артеріальною гіпертензією (АГ), функція нирок у яких є простагландинзалежною, підвищуючи середній добовий рівень АТ, зменшуючи ступінь його нічного зниження та збільшуючи зміни нічного рівня діастолічного тиску. Лікування ревматичних захворювань інгібіторами циклооксигенази (зокрема німесулідом та лорноксикамом) ускладнюється підвищенням артеріального тиску крові [5].

У більшості випадків ревматичні захворювання, в тому числі РА, супроводжуються розвитком різних патологічних станів серцево-судинної системи: атеросклерозу, серцевої недостатності, гіпертензії, ішемічної хвороби. Хворі на РА мають підвищений ризик захворюваності та смертності від серцево-судинних катастроф та серцевої недостатності [2, 6, 7].

Більш ніж у половини хворих на РА спостерігається артеріальна гіпертензія [8]. Вона має мультифакторний генез, що зумовлений традиційними факторами ризику для АГ, а також застосуванням власне НПЗП. Суттєву роль у розвитку АГ може відігравати біль, що розвивається за РА. Взагалі, АГ є небезпечним прогностичним фактором відносно інших кардіваскулярних захворювань та смерті від серцево-судинних причин [9, 10, 11]. Рівень АТ крові не корелює з активністю РА, а пов'язаний із різними характеристиками болю, що потребує уваги клініцистів та, незаперечно, відповідної фармакологічної корекції. Прогресування та обтяження ревматичних захворювань, в тому числі РА, також значною мірою залежить від серцево-судинних супутніх захворювань, зокрема АГ [6, 12]. Власне РА може спричинювати АГ, що доведено як клінічними, так і експериментальними дослідженнями [7, 13]. Водночас, РА може розвиватися на тлі АГ і відомо, що НПЗП призначають третині людей, які вже страждають на гіпертонічну хворобу.

Таким чином, за умов поєднаної патології – РА та АГ, клініцисти змушені застосовувати як НПЗП, так і антигіпертензивні препарати. Однак відомо, що застосування деяких груп препаратів із гіпотензивною дією, наприклад бета-блокаторів, інгібіторів АПФ, діуретиків, є недостатньо ефективним і, навіть, у деяких випадках шкідливим через суттєве зниження їхньої ефективності та вияв побічної дії за комбінованого використання з НПЗП [5]. Водночас, недостатньо вивченим є питання щодо можливості та доцільності комбінованого застосування НПЗП та антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду на тлі поєднаної патології – РА з АГ. Саме блокатори повільного трансмембранного потенціалокерованого транспорту кальцію цього хімічного ряду позиціонують як ефективні гіпотензивні засоби.

Наукові дискусії також ведуть щодо кардіотоксичності НПЗП групи коксибів. Відомі високі аналгетична та протизапальна дії коксибів, однак суттєві побічні ефекти (перш за все, кардіотоксичні) препаратів цього класу зумовлюють дозові обмеження у застосуванні [1, 8]. Особливий інтерес набуває питання щодо прогіпертензивного впливу коксибів, зокрема целекоксибу (ЦК) на тлі РА, поєднаного з АГ. Не визначено особливості фармакодинамічної взаємодії ЦК та антагоністів кальцію на тлі РА.

Мета роботи – вивчення кардіотропного впливу целекоксибу за умов комбінованого застосування з амлодипіном (АМ) на тлі експериментального РА, поєднаного з АГ.

Матеріали та методи дослідження

Модель РА – ад'ювантний артрит (АА) – відтворювали субплантарним уведенням повного ад'юванта Фрейнда (АФ) білим статевозрілим нелінійним щурам. Тривалість спостереження за тваринами має становити, як мінімум, 60 діб після індукції запалення [14]. Модель АГ відтворювали у цих самих тварин згідно зі загальноприйнятим методом за умов сольового навантаження шляхом вільного доступу тварин до

пиття сольового розчину [15]. Як свідчать дані літератури, есенціальна гіпертензія виникає у білих щурів через 21 добу щоденного вжитку розчину натрію хлориду. Зважаючи на те, що метою дослідження було встановлення ефективності НПЗП та АМ за АА, що розвивається тлі АГ, вважали за доцільне продовжити сольове навантаження у щурів на час розвитку РА – від індукції запалення (введення патогенного агента АФ) на тлі вже сформованої АГ до згасання виявів патологічного процесу. Фактично це потребує продовження терміну спостереження за тваринами до 81 доби (21 доба – формування власне моделі АГ і 60 діб – термін, що характеризує різні стадії розвитку експериментального ревматоїдного артриту, викликаного АФ). Коморбідну патологію моделювали таким чином: на тлі АГ (на 21 добу після початку формування моделі АГ) тваринам одноразово вводили повний АФ.

Досліджувані лікарські засоби: ЦК (Ревмоксиб), капсули по 100 мг; АМ, таблетки по 10 мг. Зазначені лікарські засоби у терапевтично ефективних дозах (для ЦК – 15 мг/кг, для АМ – 1,5 мг/кг маси тіла тварини) вводили через спеціальний металевий зонд у шлунок у 1%-му крохмальному зависі. Препарати за умов монотерапії вводили через 60 хв після застосування АФ, а далі – щоденно, 1 раз на добу. За умов комбінованої терапії з використанням препаратів різних фармакотерапевтичних груп (АМ із ЦК) лікарські засоби вводили по черзі з інтервалом у 60 хв. Тривалість спостереження за тваринами становила 81 добу після початку моделювання АГ, із них 60 діб – після введення АФ.

До першої групи входили щури (група інтактних тварин), яких утримували в лабораторному приміщенні у клітках на звичайному режимі харчування за умов вільного доступу до їжі та пиття впродовж того самого терміну, як і тварин інших груп. У досить великої кількості тварин сольове навантаження (сольове пиття з вільним доступом до нього впродовж 21 доби) спричинювало артеріальну гіпертензію. Після моделювання АГ (через 21 добу) було відібрано щурів, у яких зареєстровано зростання артеріального тиску крові (АТ) на 8–25%. Саме цих тварин розподілено на групи, серед яких одна група (друга) – тварини з АГ (33 щури, контроль на АГ). Третя група – тварини, яким на тлі АГ (на 21 день сольового навантаження) уводили повний АФ, спричинюючи таким чином коморбідний стан – АГ із РА. До четвертої та п'ятої груп входили тварини, яким на тлі розвитку РА, поєднаного з АГ, вводили ЦК та АМ відповідно. До шостої групи входили тварини, яким на тлі РА, поєднаного з АГ, вводили ЦК із АМ. Кількість тварин зазначено у кожному конкретному випадку на кожний термін спостереження і наведено у відповідній таблиці.

Артеріальний тиск крові та частоту серцевих скорочень (ЧСС) реєстрували сфигмоманометричним методом (Ugo Basile, Італія).

Статистичне оброблення одержаних даних здійснювали з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та обговорення

Суттєве відносно значень у тварин інтактної групи підвищення АТ крові спостерігали у щурів зі сформованою АГ упродовж 81 доби за щоденного вживання 1%-го розчину натрію хлориду як пиття. Водночас, посилення гіпертензії за продовження сольового навантаження (із 21 до 81 доби спостереження) у щурів не відбувалося (табл. 1).

Експериментальний РА, поєднаний з АГ, супроводжувався розвитком гіпертензії у гострий період АА та у період маніфестації АА. Однак, за умов уведення АФ на тлі АГ не спостерігали більш суттєвого зростання ступеня АГ, ніж за умов лише сольового навантаження, а, навпаки, відзначали зниження АТ крові на 5–13% порівняно з даними, що реєстрували у тварин із АГ (табл. 1).

Таким чином, зазначений запальний процес не призводив до зростання АТ крові на тлі вже розвинутої гіпертензії у щурів (тобто, АФ не посилює гіпертензію). Вод-

ночас, впродовж гострого періоду розвитку АА та періоду маніфестації АА (до 42 доби) на тлі АГ, АТ крові залишався суттєво вищим, ніж у інтактних тварин, після чого він відновлювався до вихідних значень і був значно нижчим, ніж у тварин з АГ на 21 добу спостереження.

Застосування ЦК на тлі АГ, асоційованої з АА, не призводило до підвищення АТ крові у щурів, порівняно з тваринами контрольної групи з коморбідним станом, однак рівень АТ крові залишався суттєво вищим, ніж у тварин інтактної групи, у гострий період АА (7 доба) та з 35-ї до 45-ї доби після введення АФ. Важливо, що з 14-ї до 28-ї доби та у період згасання АА (56–60 доба) спостерігали зниження АТ крові, суттєве відносно значень у тварин з АГ та у щурів із коморбідним станом.

Антагоніст кальцію дигідропіридинового ряду АМ виявляв специфічну фармакологічну активність як антигіпертензивний засіб за умов поєднаної патології (АГ+АА), про що свідчило суттєве зниження АТ крові відносно такого, що реєстрували у тварин лише з АГ та у щурів із коморбідним станом.

Таблиця 1

Динаміка змін артеріального тиску крові у щурів ($M \pm m$, мм рт. ст.) на тлі експериментального ревматоїдного артриту, поєднаного з артеріальною гіпертензією, за умов застосування целекоксибу з амлодипіном

Група	Термін спостереження після введення АФ та засобів терапії, доба							
	вихідні дані‴	7	14	21	28	35	42–45	56–60
Інтактні тварини	95,5 ± 1,6	96,4 ± 1,3	96,7 ± 1,2	97,1 ± 1,1	95,2 ± 1,4	96,2 ± 1,2	96,5 ± 1,8	97,7 ± 1,2
n	130	20	20	20	20	20	20	20
АГ	107,5 ± 1,9* (21доба)‴	107,0 ± 1,4*	119,0 ± 11,4*	109,4 ± 1,9*	102,2 ± 2,4*	107,3 ± 1,5*	104,2 ± 2,0*	100,3 ± 2,7*
n	33	33	33	33	33	33	33	33
АГ+АФ	104,1 ± 0,92*	100,2 ± 1,0*	100,7 ± 1,1*	98,0 ± $1,7^{\lambda\Delta}$	99,1 ± $2,1^{\#}$	100,7 ± $1,4^{*\lambda\Delta}$	97,0 ± $2,2^{\lambda\Delta}$	97,8 ± $1,3^{\#}$
n	25	25	25	19	19	19	19	19
АГ+АФ+ЦК	107,5 ± 1,9*	105,5 ± 2,5*	94,4 ± $2,5^{\#\Delta\sigma}$	95,7 ± $2,2^{\#\Delta}$	100,9 ± $2,2^{\#}$	104,5 ± 3,3*	102,2 ± 2,1*	91,4 ± $2,6^{*\#\Delta\sigma}$
n	15	15	15	15	15	15	15	15
АГ+АФ+АМ	109,4 ± 2,4*	96,7 ± $1,2^{\#\Delta\sigma}$	96,2 ± $3,1^{\#\Delta\sigma}$	–	93,0 ± $2,5^{\#\Delta\sigma}$	–	97,3 ± $3,0^{\#\Delta}$	94,1 ± $0,8^{\#\Delta}$
n	15	15	15		15		15	15
АГ+АФ+ЦК+АМ	107,5 ± 1,9*	101,5 ± $2,3^{\#\Delta}$	100,1 ± $2,1^{\#\Delta}$	94,7 ± $2,0^{\#\Delta}$	94,8 ± $1,5^{\#\Delta}$	104,3 ± $1,9^{\#\Delta}$	97,1 ± $2,0^{\#\Delta}$	95,2 ± 3,6
n	15	15	15	15	15	15	15	15

Примітки:

1. * – $p \leq 0,05$ у даний термін спостереження відмінності показника порівняно з його значенням у інтактних тварин;

2. ‴ – вихідні значення АТ крові відповідають виміру на 21 добу сольового навантаження (окрім тварин інтактної групи);

3. # – $p \leq 0,05$ у даний термін спостереження відмінності показника порівняно зі значенням у тварин із АГ на 21 добу;

4. Δ – $p \leq 0,05$ у даний термін спостереження відмінності показника порівняно зі значенням у тварин із АГ на відповідний термін;

5. λ – $p \leq 0,05$ у даний термін спостереження відмінності показника порівняно з вихідним значенням у тварин цієї самої групи;

6. σ – $p \leq 0,05$ у даний термін спостереження відмінності показника порівняно зі значенням у тварин із поєднаною патологією (АГ+АФ).

Посилення антигіпертензивної дії за умов комбінованого застосування антагоніста кальцію з ЦК на тлі коморбідного стану не виявили.

Динаміку змін частоти серцевих скорочень на тлі експериментального РА, поєднаного з АГ, за умов застосування НПЗП з антагоністами кальцію дигідропіридинового ряду зареєстровано у тварин тих самих груп, у яких вимірювали АТ крові (табл. 2).

Протягом формування моделі АГ (21 доба) не спостерігали суттєвих змін частоти та ритму серцевих скорочень.

Таблиця 2

Частота серцевих скорочень (*M* ± *m*, уд/хв) у щурів за умов моно- та комбінованого застосування целекоксибу з амлодипіном на тлі коморбідної патології

Група	Термін спостереження після введення АФ та засобів терапії, доба							
	вихідні дані^	7	14	21	28	35	42–45	56–60
Інтактні тварини	368,3 ± 3,3	370,7 ± 4,3	365,1 ± 11,4	364,1 ± 11,4	368,4 ± 14,1	369,1 ± 9,7	363,3 ± 13,7	372,3 ± 11,2
n	130	57	10	10	10	10	10	10
АГ	370,5 ± 7,1	357,3 ± 10,8	358,0 ± 11,3	355,5 ±13,3	376,3 ± 9,8	387,3 ± 8,3	370,8± 9,5	359,9 ± 19,9
n	116	13	13	13	13	13	10	10
АГ+АФ	351,6 ± 6,7	366,6 ± 11,2	379,8 ± 11,5$^{\lambda}$	345,4 ± 12,4	361,3 ± 6,7	374,5 ± 5,3$^{\lambda}$	397,3± 4,7*$^{\lambda}$	376,0 ± 6,6$^{\lambda}$
n	15	15	15	15	15	15	10	6
АГ+АФ+ЦК	350,2 ± 4,4	378,7 ± 8,4$^{\lambda}$	376,2 ± 12,9	382,6 ± 9,9$^{\Delta\lambda}$	383,3 ± 9,5*$^{\Delta\lambda}$	386,1 ±9,9$^{*\Delta\lambda}$	385,9± 10,5$^{\lambda}$	364,0 ± 11,8
n	15	15	15	15	15	15	15	6
АГ+АФ+АМ	353,8 ± 11,6	344,8 ± 8,6$^{\Delta}$*	359,1 ± 15,5	–	339,4 ± 15,7*$^{\Delta\lambda}$	–	417,3± 11,6*$^{\lambda}$	353,4 ± 15,4
n	13	13	9		9		6	6
АФ+АФ+ЦК+АМ	350,2 ± 4,4	389,7 ± 8,0*$^{\Delta\lambda}$	371,1 ± 9,8$^{\lambda}$	376,9 ± 14$^{\lambda\Delta}$	395,0± 7,6*$^{\Delta\lambda}$	357,3 ± 5,1$^{\Delta}$	393,6± 8,4*$^{\lambda}$	407,5 ± 9,5*$^{\Delta\lambda}$
n	15	15	15	15	15	15	15	15

Примітки:

1. ^ – дані відповідають значенню на 21 добу після сольового навантаження (формування АГ), за винятком тварин інтактної групи;
2. λ – $p \leq 0{,}05$ відносно вихідних даних у тварин цієї самої групи;
3. Δ – $p \leq 0{,}05$ відносно даних у тварин із поєднаною патологією;
4. * – $p \leq 0{,}05$ відносно даних у інтактних тварин.

За умов коморбідної патології у гострий період розвитку АА на тлі АГ (14 доба) та у період згасання АА реєстрували суттєві зміни ЧСС відносно тварин з монопатологією (АГ), які визначали як тахіаритмія, а на 42 добу спостереження вони були достовірними ще й відносно ЧСС, зареєстрованих в інтактних тварин.

Застосування ЦК призводило до значного зростання ЧСС на тлі коморбідної патології порівняно з даними, що реєстрували на 21 добу сольового навантаження, зі значеннями цього показника в інтактних тварин, а також у нелікованих тварин із поєднаною патологією.

Незакономірні зміни ЧСС спричинював АМ на тлі коморбідної патології, значно зменшуючи цей показник на 7-му та 28-му добу після введення АФ, і суттєво підвищуючи його на 42 добу.

Комбіноване застосування ЦК з АМ не призводило до усунення тахіаритмії порівняно з тваринами, які отримували лише ЦК, а також із нелікованими щурами на тлі поєднаної патології. У період згасання АА на тлі АГ спостерігали значне підвищення ступеня тахіаритмії за застосування ЦК з АМ.

Висновки

1. Експериментально встановлено, що на тлі ревматоїдного артриту, поєднаного з артеріальною гіпертензією, целекоксиб не спричинює зростання ступеня гіпертензії у щурів.

2. Амлодипін виявляє специфічну фармакологічну активність як антигіпертензивний засіб на тлі коморбідної патології у щурів, водночас посилення антигіпертензивного ефекту за умов комбінованого застосування антагоніста кальцію з целекоксибом не реєстрували.

3. Целекоксиб призводить до значного зростання ЧСС на тлі коморбідної патології у щурів. Амлодипін не виявляє антиаритмічної дії за комбінованого застосування з целекоксибом.

Список використаної літератури

1. Ревматология: Клин. рекомендации / Под ред. *Е. Л. Насонова*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

2. *Каратеев А. Е.* Применение нимесулида в ревматологии // Трудный пациент. – 2010. – № 6–7. – С. 24–29.

3. *Каратеев А. Е., Яхно Н. Н., Лазебник Л. Б. и др.* Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Клин. рекомендации. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. – 167 с.

4. *Fosbol E. L., Folke F., Jacobsen S. et al.* Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs among healthy individuals // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. – 2010. – V. 3, N 4. – P. 395–405.

5. *Березняков И. Г., Корж И. В.* Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблема коморбидности // Междунар. мед. журн. – 2012. – № 4. – С. 78–81.

6. *Nikitina N. M., Rebrov A. P.* Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis // Ter. Arkh. – 2009. – V. 81, N 6. – P. 29–34.

7. *Wojciechowska M., Wątroba M., Ciużyńska G. et al.* Ischaemic heart preconditioning in rats with adjuvant-induced arthritis // Kardiol. Pol. – 2013. – V. 71, N 8. – P. 839–844.

8. *Каратеев А. Е.* Целекоксиб, эторикоксиб, мелоксикам и нимесулид: достоинства и недостатки // ЭФ. Ревматология. Травматология. Ортопедия. – 2011. – № 1. – С. 28–36.

9. *Мясоедова С. Е.* Распространенность и факторы риска артериальной гипертензии при ревматоидном артрите // Научно-практ. ревматол. – 2012. – № 2. – С. 31–34.

10. *Громова М. А., Мясоедова С. Е.* Артериальная гипертензия, состояние сердечно-сосудистой системы и характеристика боли у больных ревматоидным артритом // Фунд. исследов. – 2014. – № 10, Ч. 4. – С. 651–653.

11. *Atar D., Birkeland K. I., Uhlig T.* «Treat to target»: moving targets from hypertension, hyperlipidaemia and diabetes to rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – N 69. – P. 629–630.

12. *Antivalle M., Chevallard M., Battellino M. et al.* Reduced response to biologic treatments in rheumatoid argritis patients affected by arterial hyperthension // Arthr. Rheum. – 2013. – V. 65, N 10. – P. 462–465.

13. *Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al.* Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis // BMJ. – 2011. – P. 342:S7086.

14. *Darren L. A., Ashley M. M., Iain B. Mc., Foo Y. L.* Animal models of rheumatoid arthritis // Eur. J. Immunol. – 2013. – V. 39, N 8. – P. 2040–2044.

15. *Dornas W. C., Silva M. E.* Animal models for study of arterial hypertension // J. Biosci. – 2011. – V. 36, N 4. – P. 731–737.

Надійшла до редакції 11 лютого 2016 року.

Н. Н. Серединская, А. А. Сушинская, В. С. Хоменко, З. П. Омельяненко, Т. А. Бершова
ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев

КАРДИОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЦЕЛЕКОКСИБА ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ПРИМЕНЕНИИ С АМЛОДИПИНОМ У КРЫС НА ФОНЕ АДЪЮВАНТНОГО АРТРИТА, СОЧЕТАННОГО С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Ключевые слова: целекоксиб, амлодипин, комбинированное применение, ревматоидный артрит, артериальная гипертензия

А Н Н О Т А Ц И Я

Фармакотерапия ревматоидного артрита, сочетанного с артериальной гипертензией, является одной из актуальных задач медицины. Сложность фармакологической коррекции коморбидного состояния обусловлена не только тяжестью патологического процесса, недостаточной эффективностью и побочными эффектами болезньмодифицирующих и симптоматических средств, а и тем, что нестероидные противовоспалительные препараты способны усугублять уже имеющуюся артериальную гипертензию у больных ревматоидным артритом, либо вызывать повышение давления у пациентов. Многие гипотензивные средства утрачивают (или не проявляют) свою активность при сочетанном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами. Высокий риск кардиотоксического действия регистрируется у нестероидных противовоспалительных препаратов группы коксибов. Недостаточно изучены вопросы кардиобезопасности при комбинированном применении коксибов с гипотензивными препаратами на фоне коморбидной патологии.

Эти аспекты предопределили цель работы – изучить кардиотропное действие целекоксиба при комбинированном применении с амлодипином на фоне экспериментального ревматоидного артрита, сочетанного с артериальной гипертензией.

Артериальную гипертензию у крыс моделировали путем солевой нагрузки. На фоне артериальной гипертензии вызывали ревматоидный артрит введением полного адъюванта Фрейнда. Артериальное давление крови и частоту сердечных сокращений регистрировали сфигмоманометрическим методом. Определено, что коморбидное состояние сопровождается артериальной гипертензией и тахиаритмией. Целекоксиб не способствует усилению гипертензивной реакции, но приводит к учащению сердечних сокращений. Амлодипин проявляет специфическую фармакологическую активность как гипотензивный препарат. Полученные результаты свидетельствуют о возможности комбинированного применения целекоксиба и амлодипина на фоне ревматоидного артрита, сочетанного с артериальной гипертензией.

N. N. Seredinskaya, A. A. Sushinskaya, V. S. Chomenko, Z. P. Omelyanenko, T. A. Bershova
State Institution «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

CARDIOTROPIC ACTION OF COMBINED USE OF CELECOXIB AND AMLODIPINE IN RATS SICKED ON ADJUVANT ARTHRITIS COUPLED WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Key words: celecoxib, amlodipine, combined use, rheumatoid arthritis, arterial hypertension

A B S T RA CT

Drug therapy of rheumatoid arthritis combined with arterial hypertension is among actual medical objectives. The complexity of pharmacological treatment of comorbid state is due to not only pathological process severity, insufficient efficacy and side effects of disease modifying and symptomatic drugs but also property of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) to aggravate already existed arterial hypertension in patients with rheumatoid arthritis or to increase pressure. Many hypotensive drugs loose or don't manifest their activity when used in combination with NSAIDs. High risk of cardio toxicity is registered for one of NSAIDs group – coxibs. The cardio safety of combined use of coxibs and hypotensive drugs on the ground of comorbid pathology is studied not enough.

These aspects had predefined the aim of this study – to investigate cardiotropic effects of celecoxib when administered in combinations with amlodipine on the ground of experimental rheumatoid arthritis coupled with arterial hypertension.

Arterial hypertension was modeled in rats by method of salt load. On the basis of arterial hypertension rheumatoid arthritis was caused by full Freund adjuvant injection. Arterial blood pressure and heart rate registered on sphygmomanometer.

It was found that comorbid state is followed by arterial hypertension and tachyarrhythmia. Celecoxib does not facilitate hypertension enhancing but leads to increasing heart rate. Amlodipine manifests specific pharmacological activity as hypotensive drug. The results obtained predefined opportunity of combined use of celecoxib with amlodipine on the ground of rheumatoid arthritis coupled with arterial hypertension.

Електронна адреса для листування з авторами: vivalna@mail.ru

ПАМ'ЯТІ ВИДАТНОГО ВЧЕНОГО ТА ПЕДАГОГА ПЕТЮНІНА ГЕННАДІЯ ПАВЛОВИЧА



Вітчизняна фармація зазнала тяжкої, непоправної втрати. 10 січня 2016 р. на 68 році життя перестало битися серце видатного вченого, автора численних наукових праць, щирої, чуйної людини, яскравої та непересічної особистості, Заслуженого винахідника України, члена Міждународної асоціації судових токсикологів (TIAFT), завідувача кафедри клінічної біохімії, судово-медичної токсикології і фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктора фармацевтичних наук, професора Петюніна Геннадія Павловича.

Геннадій Павлович Петюнін народився 24 січня 1948 р. у м. Пермь (Росія). У 1970 р. після закінчення Харківського фармацевтичного інституту вступив до аспірантуру, яку закінчив в 1972 р.

Петюнин Г. П. із 1970 по 1973 рік працював експертом-криміналістом Харківського науково-дослідницького інституту судових експертиз ім. проф. Бокаріуса. А з 1973 р. – у Харківському фармацевтичному інституті (ХФІ), спочатку на посаді асистента, а з 1980 р. – доцента кафедри фармацевтичної хімії. З 1977 р. по 1979 р. Петюнін Г. П. одночасно був заступником проректора по науковій роботі ХФІ.

З 1980 р. Г. П. Петюнін завідував кафедрою фармацевтичної хімії Харківської медичної академії післядипломної освіти (ХМАПО). Геннадій Павлович здобув широку популярність і наукове визнання після запропонованого ним наукового підходу конструювання нових лікарських засобів – катіонно-аніонних біологічних сполук. У 1982 р. у 34-річному віці захистив докторську дисертацію на тему «Синтез, превращения и биологическая активность оксаминовых кислот и их производных». У 1983 р. йому було присвоєно звання професора. З 1988 по 1992 рік професор Г. П. Петюнін – проректор по учбовій роботі ХМАПО.

У 1992 р. Геннадій Павлович у ХМАПО створив першу і єдину в Україні кафедру судово-медичної токсикології, яку очолював до 2016 р. Під керівництвом професора Г. П. Петюніна вперше в Україні було організовано підготовку судово-медичних експертів-токсикологів для бюро судово-медичних експертиз і лікарів-лаборантів для токсикологічних і наркологічних відділень лікарень і центрів.

На запрошення Міністерства охорони здоров'я Арабської Республіки Йемен з 2002 по 2007 рік Геннадій Павлович періодично працював у Національному університеті м. Сана'а, де організував підготовку національних кадрів судових токсикологів і викладачів по цій спеціальності.

Важко, коли з життя йде Вчений, Учитель, Наставник, Фахівець. Геннадій Павлович Петюнін назавжди залишатиметься в нашій пам'яті непересічною людиною, здатною об'єднати колектив, скерувати, націлити на єдино вірний результат спільної справи; мудрим керівником, який умів у кожному розгледіти особистість.

Світла пам’ять про Петюніна Геннадія Павловича зігріватиме душу кожного, хто мав щастя навчатися, працювати, спілкуватися з талановитим науковцем і визначною людиною.

Висловлюємо найщиріші співчуття рідним та близьким Геннадія Павловича.

Колектив Харківської медичної академії післядипломної освіти
Колектив фармацевтичних кафедр НМАПО імені П. Л. Шупика
Колектив Головного бюро судово-медичної експертизи МОЗ України
Колектив Харківського обласного бюро судово-медичної експертизи
Редколегія «Фармацевтичного журналу»
Колеги, учні, друзі

ПАМ'ЯТІ ВИДАТНОГО ВЧЕНОГО ОРИДОРОГИ ВАЛЕНТИНА ОЛЕКСАНДРОВИЧА



28 лютого 2016 р. фармацевтична спільнота, науковці понесли незамінну втрату для вітчизняної науки та фармації – після тривалої хвороби пішов з життя Валентин Олександрович Оридорога, видатний український вчений у галузі військової фармації та медицини, доктор фармацевтичних наук, професор.

Оридорога В. О. народився 20 липня 1939 р. у селі Варварівка Луганської області.

У 1962 р. закінчив Харківський фармацевтичний інститут за спеціальністю «фармація». У 1962–1963 рр. працював завідуючим аптекою № 201 м. Харкова. Завдяки наполегливому і відмінному навчанню в інституті та бажанню присвітити свою діяльність науковим дослідженням у галузі фармації, у 1963 р. Оридорога В. О. вступає до аспірантури Харківського фармацевтичного інституту. Початковим етапом наукової діяльності Валентина Олександровича після успішного закінчення аспірантури стає праця молодшим, потім старшим науковим співробітником Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту – з 1967 по 1979 рік. У 1972 р. Валентин Олександрович Оридорога захищає дисертаційну роботу на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук на тему «Изучение окисления целлюлозы двуокисью азота. Разработка метода получения гемостатических средств», а у 1976 р. отримує вчене звання – старший науковий співробітник.

Оридорога В. О. був чудовим організатором науки, з 1979 р. він очолював лабораторію природних і високомолекулярних допоміжних речовин Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту.

У 1990 р. Оридорога В. О. захищає дисертаційну роботу на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук на тему «Рассасывающиеся местные гемостатики и шовно-хирургические материалы на основе монокарбоксилцеллюлозы».

З 1990 по 1999 рік Валентин Олександрович очолює лабораторію хімічної технології лікарських засобів Державного наукового центру лікарських засобів (м. Харків).

З 1999 по 2005 рік працює провідним науковим співробітником Центральної науково-дослідної лабораторії Національної фармацевтичної академії (м. Харків).

З 2000 р. поряд із науковою діяльністю Оридорога В. О. починає здійснювати й викладацьку діяльність на посаді професора кафедри медицини катастроф та військової медицини Національного фармацевтичного університету м. Харкова, де працював до 2006 р.

З 2006 р. і до останнього дня Валентин Олександрович Оридорога працював професором кафедри військової фармації Української військово-медичної академії. У 2007 р. отримав вчене звання «професор» по кафедрі військової фармації.

За активною участю професора Валентина Олександровича Оридороги виконували наукові дослідження за напрямами: вдосконалення контролю якості лікарських засобів, наукове обґрунтування та удосконалення технології виготовлення, аналізу і дослідження стабільності лікарських препаратів у стаціонарних і польових умовах.

За роки активної роботи Оридорогою В. О. у співавторстві були отримані 24 патенти та 14 авторських свідоцтв. Він є автором та співавтором близько 200 наукових

та навчально-методичних праць. У співавторстві Оридорога В. О. розробив 10 лікарських засобів та виробів медичного призначення, деякі з них відмічено золотими медалями ВДНГ.

Оридорога В. О. мав глибокі професійні знання, великий досвід практичної роботи, відзначався високою лекторською майстерністю, новаторською ініціативою у роботі. Йому були притаманна щира самовідданість праці.

Валентин Олександрович брав активну участь у підготовці науково-педагогічних кадрів для військової фармації МО України. Під його керівництвом виконана та успішно захищена кандидатська дисертація Новіка І. І. на тему «Хімічні методи отримання лікарських засобів на основі аспарагінової кислоти».

У науковій, педагогічній роботі та в особистих стосунках Валентин Олександрович завжди був розумним, гідним, надійним, щирим й чесним. Працювати та спілкуватися з ним було завжди конструктивно та цікаво.

Відійшов у вічність вчений, педагог, працелюбна, розумна, наполеглива, добра, чесна, чуйна та шанована людина. Втрата Валентина Олександровича – це непоправна втрата для нашої науки, всіх його рідних, друзів та співробітників. Вічна йому пам'ять, вдячність і пошана.

Пам'ять про Валентина Олександровича назавжди збережеться в серцях тих, хто з ним працював, хто у нього вчився і всіх, хто його знав.

Командування Української військово-медичної академії
Кафедра військової фармації
Редакція «Фармацевтичного журналу»
Рідні, колеги, друзі

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ

«Фармацевтичний журнал» (далі Видання), що виходить 6 разів на рік, належить до фахових видань, внесених до переліків Вищої атестаційної комісії України. Видання друкує наукові статті в галузі фармацевтичної технології, контролю якості та стандартизації лікарських засобів, фармацевтичної хімії, клінічної фармації, фармакотерапії й фармакології, які є завершеними роботами, містять суттєво нові результати і становлять достатньо широкий науковий інтерес.

Згідно з Постановою Вищої атестаційної комісії України № 7-05/1 від 15. 01. 2003 р. «Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків ВАК України», наукові статті, які подають у редакцію для публікації, повинні мати такі ознаки наукової праці: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок з важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень із публікацій, в яких започатковано розв'язання проблеми і на які спирається автор; виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, яким присвячується зазначена стаття; формулювання мети статті (постановка завдання); виклад основного матеріалу дослідження з новим обґрунтуванням одержання наукових результатів; висновки з дослідження та перспективи подальших пошуку та розробок у цьому напрямі.

У статті мають буди розділи та відповідні заголовки: вступ та актуальність (без зазначення розділу), матеріали та методи дослідження, результати дослідження та обговорення, висновки. Згідно з етичними зобов'язаннями науковці мають надавати достовірні результати наукової роботи для публікації. Стаття має бути аргументованою, а також оформленою належним чином. У разі недотримання зазначених вимог статті не прийматимуть до публікації.

Не можна направляти в редакцію Видання надруковані роботи, або подані до друку в інші видання. «Фармацевтичний журнал» не є засобом для публікації патентів, авторських свідоцтв, винаходів, предметів інтелектуальної власності, ідейних пропозицій та заміток, науково-популярних статей тощо.

Видання є рецензованим журналом. Кожну зі статей рецензує фахівець (або декілька фахівців) із відповідної тематики, потім її розглядає один із представників редакційної колегії, після чого її приймають або відхиляють на загальних зборах редколегії. Причиною відхилення може бути негативна рецензія, невідповідність статті профілю журналу, відсутність новизни тощо. Якщо рецензія на статтю позитивна, але містить зауваження, то статтю направляють автору для доопрацювання. Датою подання статті вважають час подання кінцевого (доопрацьованого) варіанта. Якщо стаття не відповідає профілю журналу, не відповідає вимогам до фахових видань або оформлена неналежним чином, вона може бути відхилена на попередньому етапі відповідальним секретарем Видання. Після прийняття/відхилення статті рішення повідомляють автору. Внутрішнє рецензування здійснюють конфіденційно. Автору статті надають можливість ознайомитися з текстом рецензії.

У разі надсилання статей до редакції «Фармацевтичного журналу» необхідно дотримуватися таких правил.

1. Приймають статті, написані українською мовою (англійською у разі подання статті іноземними громадянами). Текст статті друкують кеглем № 14 через 1,5 інтервали на аркуші формату А4 (поля аркуша: ліве – 2,5 см, праве – 1,5 см, верхнє та нижнє – по 2 см) і починають із таких даних: індексу УДК (універсальної десяткової класифікації), ініціалів та прізвищ усіх авторів (рівняти по лівому краю), назви організацій, в яких виконана робота (якщо авторів декілька, відомості про кожного подають окремими рядками, курсивом, рівняти по лівому краю), назви статті (жирним шрифтом, рівняти по лівому краю), із нового рядка – ключові слова, перелік ключових слів (понять) у кількості 3–8. Далі з абзацу (через пустий рядок) текст статті, анотації російською та англійською мовами. Автоматичне перенесення слів не дозволяється. Сторінки статті нумерують, нумерацію починають із другої сторінки.

2. Обсяг наукових статей – 6–12 сторінок, включаючи 2–3 таблиці, 2–3 рисунки та список літератури, який не має перевищувати 15 джерел; короткі повідомлення та рецензії – до 3 сторінок. Огляди мають містити матеріали не більше п'ятирічної давнини (до 100 джерел).

3. Рисунки необхідно подавати чорно-білими у комп'ютерному варіанті та виконані з використанням сучасних графічних та фотопрограм. Таблиці подають відповідно до тексту статті. Заголовки в таблиці мають точно відповідати змісту граф. Рисунки та таблиці мають бути розташовані в тексті.

4. Лікарські засоби мають бути наведені у міжнародній непатентованій назві, яку зазначають першою, потім у разі необхідності наводять торгові назви, що зареєстровані в Україні.

5. Окрім загальноприйнятних скорочень одиниць виміру, фізичних, хімічних і математичних величин і термінів (наприклад, ДНК) допускаються абревіатури словосполучень, що часто повторюються в тексті та мають бути розшифровані при їх першій згадці. Дози лікарських засобів, одиниці виміру та інші чисельні величини мають бути зазначені в Міжнародній системі одиниць (SI).

6. Список джерел літератури має містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках – більш ранні публікації. Нумерація має відповідати порядку появи посилань у тексті статті. Номери посилань в тексті статті подають у квадратних дужках. Список джерел літератури оформляють відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006.

7. До всіх статей мають бути додані анотації російською та англійською мовами (рекомендовано середній об'єм анотації 1 500–1 800 друкованих знаків, без пробілів). Анотація – коротка характеристика наукової статті з точки зору її призначення, змісту, виду, форми та інших особливостей. Анотація виконує такі функції: дає можливість встановити основний зміст наукової статті й вирішити, чи слід звертатися до повного тексту статті. Анотація призначена для використання в інформаційних, зокрема автоматизованих, системах для пошуку інформації. Анотація має містити ініціали, прізвища авторів, установу, назву статті, ключові слова і слово «АННОТАЦИЯ», а далі: 1) характеристику та актуальність теми статті; 2) мету роботи; 3) матеріали та методи дослідження; 4) результати; 5) висновки (без зазначення назв розділів). В анотації вказують, що нового несе в собі ця стаття порівняно з іншими, схожими за тематикою та цільовим призначенням статтями. Англійська мова має бути «Good English» (тобто відредагована спеціалістом).

8. У статті не має бути автоматичних посилань на перелік джерел інформації.

9. Статтю подають до редакції на паперовому та електронному носіях. Друкований примірник статті оформлюють згідно з правилами та підписують всі автори. Підписами автори підтверджують, що передають редакції журналу такі права:

– згоду на ведення редакцією обліку для оброблення особистих даних авторів статті (ПІБ, учене звання, науковий ступінь, посада та місце роботи, адреса для листування, робочий телефон, електронна пошта) з метою забезпечення відносин у сфері права інтелектуальної власності, зокрема й авторського права;

– дозвіл на публікацію особистих даних авторів (ПІБ, учене звання, науковий ступінь, місце роботи, робочий телефон, електронна пошта) у журналі разом зі статтею;

– згоду на оприлюднення повної електронної версії статті (або рефератів статті) на сайтах Національної бібліотеки України ім. В. І. Вернадського та на інших порталах наукової періодики з обов'язковим зазначенням і збереженням особистих немайнових авторських прав;

– згоду на передачу, зберігання та оброблення персональних даних без обмеження терміну з метою включення їх до бази даних відповідно до Закону України № 2297-УІ від 01. 06. 2010 р. «Про захист персональних даних» (зі змінами, внесеними згідно із Законами України): прізвище, ім'я, по батькові; відомості про наукову кваліфікацію (науковий ступінь, вчене звання); відомості про місце роботи та посаду; контактні дані авторів; відомості про наявність друкованих творів у загальнодержавних та міжнародних базах даних наукової літератури з метою їх подальшого оброблення для здійснення пошукових операцій у цих базах даних.

Персональні дані і метадані статті надаються для їх зберігання і оброблення в різноманітних базах даних й інформаційних системах, включення їх в аналітичні і статистичні звітності, створення обґрунтованих взаємозв'язків об'єктів творів науки, літератури і мистецтва з персональними даними і т. п. на території, яка не обмежена. Редакція має право передати зазначені дані для оброблення та зберігання третім особам за умови повідомлення про такий

факт із наданням відомостей про третю особу (найменування та адреса) автору. Відкликання згоди на зберігання та оброблення персональних даних автори можуть здійснити шляхом направлення відповідного письмового повідомлення редакції.

10. До статті на окремому аркуші додають авторську довідку та в електронному вигляді додають відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь; прізвище, ім'я та по батькові (повністю); місце роботи та посаду, яку обіймає автор; адресу для листування, номери телефонів і факсів, адресу електронної пошти. Редакція залишає за собою право редакційної правки статті.

11. Статті, відіслані авторам на виправлення, мають бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 7 діб після отримання. В авторській коректурі допускається виправлення лише помилок набору.

12. Статті подають до редакції у двох примірниках і супроводжують експертним висновком про можливість опублікування у відкритій пресі, рецензією та направленням від організації, а також розпорядження «До друку» на друкованому варіанті статті з підписом відповідальної особи та засвідченою печаткою. Другий примірник статті підписують всі автори. У направленні на ім'я головного редактора вказують таку інформацію: робота має наукове та практичне значення; стаття правильно оформлена, написана науковою мовою та відповідає вимогам, які пред'являє редакція «Фармацевтичного журналу» до статей; матеріали, які надсилають для розгляду в редакцію, не були раніше опубліковані та їх не надсилали у редакції інших журналів; матеріали статті не містять відомостей, що заборонені для опублікування у відкритій пресі.

13. До статті автори додають письмову згоду («Авторський договір» про передачу невиключних майнових прав на наукову статтю) на її розміщення у відкритому доступі наукометричних баз.

14. До друкованого варіанту статті (2 прим.) додають електронну копія мовою оригіналу. Електронні варіанти статті та відомості про авторів обов'язково надсилають електронною поштою (pharmjournal@dec.gov.ua).

Електронні варіанти статті та авторська довідка обов'язково вводяться до системи *Open Journal Systems.*

Вищезазначені документи (оригінал) необхідно надіслати на адресу редакції:

03680, м. Київ-680, вул. Ежена Потьє, 14, кімната 205. Тел./факс (044) 536-13-37.

Рукописи авторам не повертають.

Редакція «Фармацевтичного журналу»

УТОЧНЕННЯ

У номері 6 «Фармацевтичного журналу» за 2015 рік на сторінці 78 слід читати:

А. В. ГУДЗЕНКО[1], д-р фарм. наук, Т. М. КУРАПОВА[2], канд. біол. наук,
С. О. ВЛАСЕНКО[2]
[1] ВНЗ «Київський міжнародний університет»
[2] ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

Редакція журналу