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.

БЕРЕЗЕНЬ-КВІТЕНЬ
2016 ● Київ
ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 2

З М І С Т

ЮВІЛЕЇ

Живильне джерело любові. До 75-річчя Надії Олександрівни Горчакової … … … … … 3

З нагоди 70-річного ювілею видатного вченого, члена-кореспондента НАМН України Юрія Івановича Губського …… 8

ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

Рев'яцький І. Ю. Електронна онлайн-система «Лікипедія» …… 11

Кривов'яз О. В. Фармакоекономічна оцінка лікування глаукоми за методом «витрати–ефективність» …… 16

Дроздова А. О., Соловйов О. С. Спреї та аерозолі на вітчизняному фармацевтичному ринку …… 21

ОСВІТА

Кайдалова А. В., Посилкіна О. В. Оцінювання і рейтинґування науково-педагогічних працівників вищих навчальних закладів як складова системи якості вищої фармацевтичної освіти …… 28

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Іванченко Д. Г. Синтез та фізико-хімічні властивості похідних 8-бромо-3-метил-7-α-метилбензилксантину …… 37

Савченко М. А. Ізолювання гідазепаму та його метаболітів методом твердофазної екстракції …… 43

Давтян Л. Л., Рева Д. В., Чубенко О. В., Трохимчук В. В. Розроблення методики виявлення та визначення діючих речовин у складі стоматологічного гелю …… 48

Каплаушенко Т. М., Панасенко О. І., Самелюк Ю. Г. Синтез та встановлення фізико-хімічних констант 2-(5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-1,2,4-триазол-3-ілтіо) ацетатних кислот та їх естерів …… 53

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

Ярних Т. Г., Левачкова Ю. В., Чушенко В. М, Пушок С. М. Вивчення антибактеріальної активності комбінованих вагінальних песаріїв із флуконазолом та олією амаранту …… 60

Ал Нукарі Абдулкарім, Дроздов О. Л. Вивчення впливу основ-носіїв на біологічну активність вазопресину в назальних лікарських формах …… 65

Гуреєва С. М., Кондратова Ю. А. Вивчення стабільності лікарського засобу Антраль, таблетки, вкриті оболонкою …… 70

© Фармацевтичний журнал, 2016

Стадніченко О. В., Краснопольський Ю. М., Ярних Т. Г. Вивчення оптимальних параметрів екструзії у разі створення ліпосом із іринотеканом 77

ФАРМАКОГНОСТИЧНІ, ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Попова Я. В., Мазулін О. В., Мазулін Г. В., Опрошанська Т. В. Фітохімічне дослідження складу поліфенольних сполук трави *Cirsium arvense* (L.) Scop. флори України 83

Лукіна І. А., Мазулін О. В., Мазулін Г. В. Дослідження амінокислотного складу надземної частини гірчаку почечуйного (*Polygonum persicaria* L.) 88

ЗАГАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Данільченко Д. М., Парченко В. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Протитромлювальна дія алкілпохідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів 92

Сафонов А. А. Вивчення гострої токсичності 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів методом *in vivo* 98

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 № 2, березень-квітень, 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 16. 06. 2016 р. Підписано до друку 30. 06. 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. № 14014.
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

ЖИВИЛЬНЕ ДЖЕРЕЛО ЛЮБОВІ. ДО 75-РІЧЧЯ НАДІЇ ОЛЕКСАНДРІВНИ ГОРЧАКОВОЇ.

«Нравственность учит не тому, как стать счастливым, а тому, как стать достойным счастья»
Иммануил Кант



Ім'я Надії Олександрівни Горчакової, доктора медичних наук, професора кафедри фармакології НМУ імені О. О. Богомольця, лауреата Державної премії в галузі науки і техніки України широко відоме у фармакології не тільки в Україні, а й за її межами. Її глибинна інтелігентність, державність мислення, скромність і неймовірна делікатність вражають усіх, хто хоча б раз зустрівся з нею.

Кожного ранку зустрічає ця чарівна в усьому жінка-вчений свою *Alma mater*, яка подарувала їй здійснення мрії, відкрила дорогу у широкий світ науки, дала впевненість і віру в свої сили, подарувала щирих друзів і любов до життя.

«Я вдячна долі, що в житті обрала правильний професійний шлях, що мені зустрічалися талановиті, чутливі керівники, розуміючі інтелектуальні колеги», – ці слова з гордістю прозвучали від самої Надії Олександрівни під час нашої зустрічі.

Народилась Надія Олександрівна 8 березня 1941 р. в м. Харкові. Мама, Бєлогрудова Євгенія Павлівна, працювала інженером-економістом, керівником статистичного відділу ткацької фабрики. Батько, Горчаков Олександр Кирилович, – медик, пройшов трудовий шлях від сільського практичного лікаря (12 років працював) до доцента кафедри хірургії Харківського медичного інституту. Під час війни був військовим лікарем, головним хірургом одного із шпиталів Москви. Це не тільки талановитий експериментатор, відомий учений, Лауреат Державної премії України, практик-хірург від Бога, а й надзвичайно порядна та доброзичлива людина. Він любив свою роботу, своїх учнів, студентів, допомагав лікарям вступати до ординатури, аспірантури, готував їх як хірургів і науковців високого ґатунку. Три його учні працюють у нашому інституті – Чекман Іван Сергійович, завідувач кафедри фармакології НМУ імені О. О. Богомольця, член-кореспондент НАН України, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, доцент П. О. Огій, доцент О. Н. Люлько. В сім'ї панували любов, мир, спокій, злагода і довіра. Маленька Надійка цікавилась всім: музикою, балетом, театром, тому й не дивно, що у свої дитячі роки вона брала участь у деяких спектаклях Харківського оперного театру – була царевичем Гвідоном у «Казці про царя Салтана», арапченям у «Піковій дамі», вітала випускників шкіл міста. Навчаючись у Київській середній школі № 94, Надія Олександрівна не покинула свого захоплення театром, та й цьому сприяли батьки, які любили і цінували мистецтво. Зустрічі вдома за чашкою чаю з відомими письменниками як Ю. Збанацький, М. Стельмах, А. Шиян, Н. Ужвій назавжди залишились у її серці як спомин про магічну силу мистецтва, про силу і красу українського слова нашого народу. Адже за висловленням українського педагога В. Сухомлинського («Листи до сина») «най-

ISSN 0367-3057, Фармацевтичний журнал, 2016, № 2

головнішим засобом самовиховання душі є краса в широкому розумінні цього слова, виховання вразливої душі, чуйного делікатного серця», яким і було серце Н. О. Горчакової. І як відповідь цьому – її лекції, практичні заняття, конференції, семінари – це співпраця, співтворчість, спільне мислення, партнерство, у межах якого науковці, студенти за завданням або самостійно можуть висловити власну думку, свої судження, або сформувати свою гіпотезу. Відмінно закінчивши школу, Надія вже вибрала собі життєвий шлях – вступає до Київського медичного інституту на фармацевтичний факультет, щоби вивчившись, знайти цілющі серцево-судинні ліки та вилікувати рідну і дорогу людину, батька, який страждав ішемічною хворобою серця. Її працелюбність ніколи не підводить: навчаючись відмінно, відвідує англійський спецкурс по фармакології, організовує КВН, девізом якого стало висловлювання: «*Per pharmakologia ad astra*». Вона один із активних студентських гуртківців-фармакологів спочатку під керівництвом асистента В. А. Кременчуло, а надалі професора Н. М. Дмитрієвої.

У 1964 р. відмінно закінчивши інститут, вона одержує рекомендацію на науку. Її мрія поступово стає реальністю, темою кандидатської дисертації є «Вплив серцевих глікозидів на сумарний і фракційний вміст білків міокарда», яку вона виконувала під керівництвом О. І. Черкеса й успішно захистила в 1967 р. Нею було встановлено, що серцеві глікозиди в умовах серцевої недостатності та гемічної гіпоксії відновлюють фракційний склад скоротливих білків міокарда, передусім актоміозину, що опосередковано свідчить про безпосередній вплив серцевих глікозидів на скоротливі білки. Через кілька років це визначив грузинський учений Н. В. Карсанов. Окрім того, Н. О. Горчакова довела нормалізуючий ефект серцевих глікозидів у разі серцевої патології на вміст саркоплазматичних білків, рівень яких показує здатність глікозидів впливати на провідну систему міокарда. У подальших наукових роботах Надія Олександрівна підтвердила можливість глікозидів за серцевої недостатності та гемічної гіпоксії відновлювати вміст нуклеїнових кислот.

У 80-х роках Надія Олександрівна працює над докторською дисертацією під керівництвом член-кореспондента НАН України, член-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора Івана Сергійовича Чекмана, блискучого ерудита, дослідника-науковця, фармаколога, який продовжував розвивати науковий напрям свого вчителя академіка О. І. Черкеса – біохімічну фармакологію.

Експериментальну частину дисертації було виконано в Київському медичному інституті, інституті кардіології імені М. Д. Стражеско, фізико-хімічному НДІ.

Чесна, самовіддана дослідниця, мужня, цілеспрямована й послідовна особистість, здавна одержима ідеєю, справжній науковець, причому її наукова діяльність завжди органічно поєднувалась із духовним покликанням до громадської роботи, Надія Олександрівна Горчакова в 1986 р. захищає докторську дисертацію – «Фармакологічні аспекти комплексоутворення кардіотропних засобів з катіонами біометалів», яка була визнана кращою дисертацією серед фармакологів. Ця робота присвячена фізико-хімічним механізмам реалізації кардіотропного ефекту серцевих глікозидів завдяки їх комплексоутворенню з катіонами кальцію, що сприяє конформації їхніх молекул, а також з катіонами магнію, а це забезпечує взаємодію з рецептором – калій-магнієвою АТФ-азою. У подальшому Н. О. Горчакова отримала комплексні сполуки з кальцієм і магнієм, похідні глутамінової та сукцинової кислот, тобто були закладені основи створення та впровадження синтетичних комплексних сполук із біометалами. Здійснено доклінічні та клінічні випробування комплексної сполуки глютамінової кислоти з катіонами кальцію, магнію і калію з умовною назвою «Глутамакс». Визначено антигіпоксичні, кардіо- й органопротекторні властивості Глутамаксу, що мало неабияке значення для кардіологічної, терапевтичної клініки, кардіохірургії, спортивної медицини та космічних досліджень. Було також проведено клінічні до-

слідження в кардіологічних клініках та інститутах фізкультури України, Російської Федерації. Препарат Глутамакс вживали космонавти для забезпечення стабільності електролітного обміну в крові, м'язах і кістках. Досліджуючи сполуки, похідні сукцинової кислоти, Н. О. Горчакова визначила найактивнішу з них – суфан. В експерименті сполука зарекомендувала себе як м'який кардіотонік та антиаритмічний засіб. У клініці була підтверджена наявність у суфану кардіотонічних властивостей і можливість його застосування в разі гострої та хронічної серцевої недостатності, зокрема під час оперативних втручань.

Дослідження фізико-хімічних властивостей серцевих глікозидів Надія Олександрівна продовжила в напрямі з'ясування ролі процесів комплексоутворення в організмі катіонів біометалів із глікозидами. Показано, що введення серцевих глікозидів зумовляє перерозподіл концентрації вільних і зв'язаних катіонів біометалів. Константи стійкості серцевих глікозидів із катіонами магнію та кальцію визначають більшу лабільність їх біокомплексів в організмі. Завдяки ЕПР-дослідженням було показано, що, залежно від виявів терапевтичного і тканинного ефекту серцевих глікозидів, можуть формуватися різні координаційні структури глікозидів у взаємодії з біолігандами. Аналіз фазових станів біомембран саркоплазматичного ретикулуму серця кролів методом ЕПР із застосуванням спінових міток підтвердив, що глікозиди суттєво зменшують час обертальної кореляції спінової мітки в біомембрані, змінюючи її мікров'язкість. Цей факт, а також обчислені константи стійкості комплексів серцевих глікозидів із фосфатидилхоліном, свідчать про взаємодію кардіостероїдів із ліпідним компонентом біологічних мембран, що позначається на функціональних характеристиках останніх. Усе це дало змогу виділити комплекси глікозидів із біометалами як провідний чинник, що визначає їхню фармакодинаміку, а також прояснити трофічні ефекти кортикостероїдів за серцево-судинної недостатності гемодинамічного типу та гемічної гіпоксії. Підтвердилася теорія її шефа, академіка О. І. Черкеса, про трофічну дію серцевих глікозидів, який першим зустрів маленьку Надійку з пологового будинку, не відаючи, що перед ним у майбутньому буде його послідовниця і улюблена учениця. Оце і судьбоносна хвилина життєвої долі! Подальші дослідження похідних сукцинової кислоти було пов'язано з визначенням кардіо- та органопротекторних властивостей похідного сукцинової кислоти – яктону.

Чітка аргументація, вивіреність своїх досліджень, широка джерельна база, видатний хист до аналізу і синтезу, дохідливість викладу матеріалу, розрахованого не тільки на фахівців, а й на широке коло читачів, умінні подивитись на сьогоднішній день під новим, часом несподіваним кутом зору, а відтак зробити концептуальне відкриття – ось що забезпечило доскіпливому досліднику, Надії Олександрівні, оригінальний внесок у розвиток фармакології.

На кафедрі фармакології, яку очолює більше сорока років Чекман Іван Сергійович, член-кореспондент НАН України, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, людина величезної сили і таланту мислення, людина сьогодення розвитку нанотехнологій у фармакології, досліджували квантово-фармакологічні й антитоксичні властивості нікотинаміду і встановили, що цей метаболічний препарат значно зменшує токсичність антрациклінового антибіотика доксорубіцину. Результати цих досліджень були висвітлені в монографії «Нікотинамід» (2008 р.), співавторами якої є професор Н. О. Горчакова, доцент О. О. Нагорна, кандидат фармацевтичних наук Т. Ю. Небесна. В зв'язку з тим, що співробітники кафедри фармакології досліджують вплив лікарських засобів на серцево-судинну систему, Н. О. Горчакова була співавтором монографій «Сердечные гликозиды» (1982 р.), «Індивідуальна чутливість організму до ліків» (1991 р.), «Фармакодинамика и пути поиска кардиотонических лекарственных средств» (1999 р.).

Спільно з членом-кореспондентом Російської академії медичних наук, професором, завідувачем кафедри фармакології Кубанської медичної академії (Краснодар) Павлом Олександровичем Галенком-Ярошевським, член-кореспондентом НАН України, член-кореспондентом НАМН України, доктором медичних наук, професором, завідувачем кафедри фармакології Чекманом Іваном Сергійовичем та професором Н. О. Горчаковою була підготувлена та видана 2001 р. монографія «Очерки фармакологии средств метаболической терапии». У ній викладено сучасні уявлення про біохімічні, фізіологічні, фізико-хімічні, молекулярні механізми дії, застосування в клінічній практиці метаболічних препаратів. Описано основні принципи метаболічної фармакотерапії, проаналізовано порушення енергетичного та пластичного (білкового) обмінів за різних патологічних станів, показання до застосування субстратів і регуляторів метаболізму – ендогенних адаптогенів. Далі світ фармакології побачив у видавництві «Кардиопротекторы» (2005 р.), «Метаболітотропні препарати» (2007 р.), а також «Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции» (2009 р.), співавтором яких була і Горчакова Н. О. Роботи в галузі нанотехнологій сприяли її участі в монографії «Нанонаука, нанобіологія, нанофармація» (2012 р.). Разом зі співробітниками Інституту геронтології Надія Олександрівна була співавтором монографії «Спіруліна та здоров'я» (2000 р.), зі співробітниками Державного експертного центру – співавтором монографії «Нестероїдні протизапальні препарати: ефективність, доступність, прийнятність для пацієнта» (2011 р.), а зі співробітниками Запорізького державного медичного університету – «Нейропротекция и нейропластичность» (2015 р.). Певний цикл досліджень був виконаний Н. О. Горчаковою спільно з колегами Національного університету фізичного виховання та спорту України, внаслідок чого були видані такі книги з її участю: «Допинг и эргогенные средства в спорте» (2003 р.), «Спортивная фармакология и диетология» (2008 р.), «Фармакология спорта» (2010 р.), «Медико-биологическое обеспечение подготовки хоккеистов» (2013 р.).

Н. О. Горчакова брала участь в роботі над кількома підручниками фармакології. У 2011 р. підручник «Фармакологія» побачила світ у видавництві «Нова книга». Якщо перше видання підручника мало обсяг 456 сторінок, то третє містило 794 сторінки. У зв'язку з необхідністю викладання фармакології російськомовним студентам вирішили видати даний підручник і російською мовою. Він з'явився друком у цьому самому видавництві в 2013 році. В усіх підручниках приймала саму активну участь Н. О. Горчакова. Вона була співавтором «Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии» (1986 р.), «Термины в фармакологии и фармации» (1989 р.). Опануванню фармакології допомагають посібники, в написанні яких Н. О. Горчакова приймала активну участь. Це «Фармакология» (1993 р.), «Экспериментальная и клиническая фармакология» (1995 р.), «Фармакологія і клінічна фармакологія» (2007 р.), «Побічні реакції серцево-судинної системи» (2010 р.), «Фармакологія, посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету» (2010 р.), «Pharmacology» (2008 р.), «Общая рецептура» (Кишинев, 2008 р.), «Острые отравления лекарственными препаратами: диагностика, меры неотложной помощи» (2013 р.), «Практикум по фармакологии для студентов медицинского факультета» (2014 р.).

Н. О. Горчакова співавтор методичних рекомендацій Державного експертного центру МОЗ України, співавтор 4 методичних рекомендацій по доклінічному вивченню кардіотоніків, антиангінальтних, антигіпертензивних, гіполіпідемічних препаратів в збірнику «Доклинические исследования лекарственных средств, методические рекомендации» (2002 р.). Крім того, вона член Державного експертного центру МОЗ України та співавтор методичних рекомендацій по до- клінічному дослідженню лікарських засобів в окремих виданнях: «Методи кардіопротекторної дії лікарських

засобів у фармакологічному експерименті» (2005 р.), «Доклинические изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов» (2010 р.), «Доклинические изучение специфической активности эндотелиопротекторных препаратов» (2014 р.), «Доклінчне вивчення специфічної активності потенційних лікарських засобів первинної та вторинної нейропротекції» (2016 р.). Н. О. Горчакова є співавтором більше 60 патентів та більше 1 000 друкованих робіт.

Надія Олександрівна захоплюється архітектурою старовинних міст, любить життя, любить свою родину, своїх доньок, онуків. І буває та хвилина радості, коли за родинним столом збираються всі, коли мама-бабуся Надя готує найкращий у світі український борщ, коли ніжно, тепло і задушевно лунають експромтом написані кожному мамині вірші, коли спокійно ллється українська пісня, тоді це для родини справжнє свято – мама-бабуся дома! Її душа, за висловленням Родіона Щедріна, наповнена музикою, живописом, театром, книгами і дорогими та люблячими людьми. В її серці назавжди залишаться люди, хто був поруч із нею в дні її становлення, в радості, в скорботі. Вона уміє захопити співрозмовника поставленим завданням, оцінювати творчі можливості особистості. Вміла організаторка, наставниця для багатьох, вчитель і просто чудова Людина, яка цінує життя і любить свою роботу. То ж творчого довголіття Вам, вельмишановна Надіє Олександрівна! Хай життя приносить Вам радість, щастя і насолоду!

Вам, шановна Надія Олександрівна!
Я зичу любові, без неї життя не буває,
Я зичу здоров'я, хай силу й наснагу в життя добавляє!
Хай лише спокій в хату завітає,
Родинний затишок посяде у кутку.
Господь Вам довгі роки посилає,
На Вашому життєвому шляху!

Мисник О. Ф., доцент, НМУ імені О. О. Богомольця

З НАГОДИ 70-РІЧНОГО ЮВІЛЕЮ ВИДАТНОГО ВЧЕНОГО, ЧЛЕНА-КОРЕСПОНДЕНТА НАМН УКРАЇНИ ЮРІЯ ІВАНОВИЧА ГУБСЬКОГО



1 жовтня 2015 р. виповнилося 70 років від дня народження видатного українського вченого, члена-кореспондента НАМН України, заслуженого діяча науки і техніки України, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри паліативної та хоспісної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Юрія Івановича Губського.

Член-кореспондент НАМН України Губський Ю. І. – автор 668 наукових праць, 6 монографій, 51 винаходу, 5 підручників для вищих медичних та фармацевтичних навчальних закладів. Наукова школа Ю. І. Губського з фундаментальних та прикладних проблем фармакології, токсикології та медичної біохімії становить 17 докторів, 13 кандидатів наук.

Ю. І. Губський – головний вчений секретар та один із організаторів (під керівництвом академіка НАН та НАМН України О. Ф. Возіанова) Академії медичних наук України (1993–1997 рр.). Почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України» присвоєно проф. Ю. І. Губському у 1997 р. Указом Президента України за особистий внесок у створення національної системи підготовки наукових кадрів вищої кваліфікації. Лауреат Премії НАМН України з профілактичної (1997 р.) та теоретичної (2007 р.) медицини.

Ю. І. Губський народився у м. Харкові, навчався у Харківському медичному інституті, 2-му Московському медичному інституті імені М. І. Пирогова та Київському медичному інституті імені О. О. Богомольця, який закінчив у 1969 р. із відзнакою, його внесено до Золотої Книги пошани КМІ. Упродовж багатьох років науково-педагогічна діяльність Ю. І. Губського пов'язана саме з цим провідним вищим медичним навчальним закладом держави, де він пройшов шлях від аспіранта до професора, завідувача Центральної науково-дослідної лабораторії (1986–1987 рр.), а з 1997 по 2010 рік – завідувача кафедри біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії.

Із 1987 по 1992 рік Ю. І. Губський працював заступником директора з наукової роботи та в. о. директора Київського НДІ фармакології та токсикології МОЗ України (натепер – Інститут фармакології та токсикології НАМН України), де він заснував відділ біохімічної фармакології та розпочав розроблення фундаментальних питань фармакологічної корекції пошкодження клітин за дії токсичних сполук фосфорорганічного та хлорорганічного походження.

На початку 90-х років XX ст. проф. Ю. І. Губський разом з проф. І. С. Чекманом, д-ром мед. наук В. Й. Кондратюком та д-ром мед. наук Н. І. Шарикіною зробив значний внесок в організацію та початок діяльності першого в нашій державі Фармакологічного Комітету (у наш час – Державного експертного центру МОЗ України). У багатогранній експертній та науково-організаційній роботі цієї важливої державної установи Ю. І. Губський бере активну участь упродовж багатьох років як заступник голови Фармкомітету, член Науково-експертної ради ДЕЦ, голова експертної комісії з ЛЗ для паліативної та хоспісної медицини, член Центрального формулярного комітету МОЗ України.

Із 1992 р. Ю. І. Губський працює на адміністративній та науково-організаційній роботі в МОЗ, ВАК та НАМН України: заступник голови Вченої медичної ради МОЗ України, начальник управління та атестаційного відділу медичних, біологічних,

хімічних та аграрних наук ВАК (з 1992 по 2000 рік), член Президії ВАК України (1992–1997 рр.), член Колегії МОЗ України (2008–2010 рр.). Один з організаторів (під керівництвом акад. О. Ф. Возіанова) та перший Головний вчений секретарем і член Президії НАМН України (з 1993 по 1996 рік).

Губський Ю. І. – один із перших вітчизняних дослідників у галузі біохімічної фармакології та токсикології, що довів вільнорадикальну природу цитохром Р-450 (CYP450)-залежної біотрансформації хлоралканів біоцидної дії та порушень траспорту і компартменталізації іонів кальцію за вільнорадикальної патології клітини. Обґрунтував перекисно-кальцієву теорію пошкодження ДНК та загибелі клітини в разі ураження високотоксичними ксенобіотиками, зокрема хлорованими вуглеводнями та ФОС, зокрема в складі компонентів хімічної зброї.

Наукове та практичне значення багаторічних досліджень Ю. І. Губського та створеної ним наукової школи полягає у розробленні методології та вивченні молекулярних і клітинних механізмів токсичного ураження клітини у разі отруєння високотоксичними хлор- і фосфорорганічними сполуками та іонами важких металів, що стало науковою основою створення нових антидотів та лікарських засобів – N-гетероциклів та оксихроманів для фармакологічної корекції вільнорадикального пошкодження біомембран та ядерного геному клітини

На підставі вивчення мембранних механізмів фармакологічної дії лікарських засобів аналгетичної дії Ю. І. Губським разом з чл.-кор. НАН та НАМН України Ф. П. Тринусом та чл.-кор. НАМН України Т. А. Бухтіаровою була вперше встановлена роль Са-блокуючої активності ненаркотичних аналгетиків відносно потенціал-залежних кальцієвих каналів в умовах деполяризації в реалізації їхньої анальгетичної активності. Доведено модулювальну роль препаратів антиоксидантної дії за умов больового стресу як наукове підґрунтя для застосування природних та синтетичних антиоксидантів під час лікування хронічного больового синдрому. Під науковим керівництвом Ю. І. Губського вперше виконано квантово-хімічні дослідження структури фізіологічно активних сполук з аналгетичною та антиоксидантною дією з класів природних і синтетичних фенолів і похідних N-гетероциклів.

Незаперечним визнанням наукових заслуг Ю. І. Губського є його обрання в 1994 р. член-кореспондентом АМН України. Як один із засновників ВАК України, він багато зробив для формування нормативної бази присвоєння наукових ступенів доктора та кандидата наук, створення мережі спеціалізованих вчених рад у нашій державі. На пропозицію та за ініціативою Юрія Івановича в середині 90-х років на базі фармацевтичних кафедр КМАПО було засновано першу в м. Києві спеціалізовану вчену раду по захисту докторських та кандидатських дисертацій з фармацевтичних наук. За визначний особистий внесок у створення національної системи атестації наукових та науково-педагогічних кадрів вищої кваліфікації Ю. І. Губському в 1997 р. було присвоєне почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України».

Як завідувач кафедри біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії Національного медичного університета імені О. О. Богомольця, Ю. І. Губський зробив незаперечний внесок у підвищення рівня наукової і навчальної роботи на кафедрі, він є одним із фундаторів (під керівництвом академіка Є. Г. Гончарука) фармацевтичного факультету НМУ, створивши разом з очоленим ним педагогічним колективом методичну базу та розпочавши викладання таких дисциплін як органічна хімія, фармацевтична хімія, токсикологічна хімія, активну підготовку кадрів спеціалістів та магістрів із фармації. Професор Ю. І. Губський є автором перших україномовних підручників для студентів вищих медичних та фармацевтичних навчальних закладів III–IV рівнів акредитації – «Біологічна хімія» (2000, 2007, 2011 рр.), «Біоорганічна

хімія» (2004 р.), Bioorganic Chemistry (2010 р.) та навчальних програм для вищих навчальних закладів держави з цих дисциплін.

Член-кореспондент НАМН України Ю. І. Губський є автором широко відомих наукових монографій та довідників, зокрема «Коррекция химического поражения печени» (К., 1989 р.), «Химические катастрофы и экология» (К., 1993 р.), «Лекарственные средства в психофармакологии» (у співавт., К., 1997 р.). Багаторічні дослідження члена-кореспондента НАМН України Ю. І. Губського та його наукової школи в галузі молекулярної фармакології та токсикології стали підґрунтям новітньої біомедичної концепції хімічної загибелі клітини, викладеної в фундаментальній монографії «Смерть клетки. Свободные радикалы, некроз, апоптоз» – Винница: Нова книга, 2015. – 360 с.

Найбільш актуальні розробки проф. Ю. І. Губського в галузі фармакологічної корекції больового синдрому у паліативних пацієнтів стали за основу його монографії «Фармакотерапія в паліативній та хоспісній медицині» – К., 2011 р..

Ю. І. Губський веде значну науково-організаційну та видавничу діяльність – Голова створеної за його ініціативою Експертної проблемної комісії МОЗ та НАМН України «Біологічна та медична хімія», член Наукової Ради з теоретичної та профілактичної медицини НАМН України, член Комісії з медицини науково-методичної ради МОН України, Президії та Вченої ради Фармакологічного центру МОЗ України, Центральної ради Українського біохімічного товариства. Він є головним редактором започаткованого ним журналу «Медична та клінічна хімія», членом редакційних колегій «Фармацевтичного журналу», «Українського біохімічного журналу», журналів «Клінічна фармація», «Современные проблемы токсикологи», науковим редактором журналу «Реабілітація та паліативна допомога».

Редакційна колегія «Фармацевтичного журналу» від усього серця вітає Юрія Івановича з його ювілеєм, бажає йому міцного здоров'я та подальших творчих успіхів у його багатогранній науково-педагогічній та громадській діяльності.

ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

УДК 615.2:004.65

І. Ю. РЕВ'ЯЦЬКИЙ, канд. фарм. наук
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ЕЛЕКТРОННА ОНЛАЙН-СИСТЕМА «ЛІКИПЕДІЯ»

Ключові слова: інформація у фармації, реляційна база даних, онлайн-система

Через відсутність в Україні доступних, постійно оновлюваних інформаційних електронних баз одним із основних завдань розвитку фармацевтичного сектору, з метою поліпшення інформаційного забезпечення функціонування галузі, є створення єдиного інформаційного поля для працівників у сферах виробництва ліків і їх забезпечення та науково-педагогічної діяльності в медицині та фармації. Це передбачає запровадження процедури створення централізованої бази інформації про дослідження нових лікарських засобів (ЛЗ), неефективну фармакотерапію існуючими ЛЗ, наявні побічні реакції ЛЗ [1]. Такі бази інформації, відповідно до стандартів ефективності функціонування, вже тривалий час формують на основі реляційної моделі. Ця модель являє собою централізоване сховище таблиць, що забезпечує безпечний одночасний доступ до інформації з боку багатьох користувачів [2, 3].

У напрямі шляхів реалізації завдань працюють провідні науковці України. Так, деякі фахівці звертають увагу на відсутність та доцільність створення, з метою підвищення рівня кваліфікації фармацевтів, електронної бази довідкової літератури з організації, технології та аналізу екстемпоральної рецептури. А на основі «Довідника екстемпоральної рецептури» – створення електронної, інформаційно-пошукової системи (ІПС), бази даних з онлайн-доступом [4].

Інші – підкреслюють нагальну потребу створення ІПС, які не дублюють матеріал з інструкцій чи підручників, а містять актуальну інформацію щодо наявних доказових даних про ефективність, побічні реакції, взаємодії ЛЗ [5].

Мета дослідження – розробити структуру загальнодоступної електронної реляційної бази даних (ЕРБД) з онлайн-доступом для зберігання інформації, яку можуть використовувати практичні працівники та науковці фармацевтичної сфери в Україні, із забезпеченням можливості кожному користувачеві самостійно вносити нову актуальну інформацію.

Матеріали та методи дослідження

Об'єкти – інформація у фармацевтичній сфері; ІПС на доменах: drlz.com.ua, mozdocs.kiev.ua, moz.gov.ua, portal.diklz.gov.ua/PublicSite/PUB/VMList.aspx, pharmencyclopedia.com.ua. Методи – візуального порівняння інформації, структуризації інформації для побудови та побудова ЕРБД з онлайн-доступом.

Результати дослідження та обговорення

У результаті виконаного на початковому етапі роботи візуального порівняння даних із наведених у матеріалах досліджень ІПС, а також враховуючи специфікації і стандарти розміщення інформації та одержання до неї онлайн-доступу, ми припускаємо, що інформацію, якою оперують зазначені ІПС, відбирають з однієї ЕРБД або її копій. Підтвердженням цього судження є спільне для цих ІПС некоректне зазначення літери «Н» у торговій назві «ЕНАП®-HL» (номер реєстраційного посвідчення UA/2872/01/02) – замість латинської літери до ЕРБД було введено українську літеру, що безпосередньо впливає на результати пошуку інформації [2]. Це зафіксовано при копіюванні назви препарату до програми «MO Word» і трансформації великих літер у

© І. Ю. Рев'яцький, 2016

малі (комбінація клавіш «Shift+F3»), очікуваний результат – «енап®-hl», одержаний результат – «енап®-нl».

Також, на цьому етапі роботи ми зафіксували зміну онлайн-доступу до ІПС «Державний реєстр ЛЗ України» з drlz.kiev.ua на drlz.com.ua. Врахувавши, що у інформаційному інтернет-просторі актуальною проблемою є наявність некоректних гіперпосилань (URL) [6], ми проаналізували термінологічні визначення і описи деяких понять, які стосуються нашої роботи, та досить узагальнено і доступно для провізорів без знання комп'ютерної термінології сформували їх основні тезиси. Хостинг – сервіс, що дає змогу розташовувати інформацію на жорсткому диску сервера з онлайн-доступом «24/7». Користувачі одержують доступ до інформації з сервера через сайт за допомогою веб-оглядачів. Веб-оглядач надає доступ до інформації тільки при зазначенні адреси сайта. Адреса сайта формується із доменів різних рівнів. Домени верхнього рівня видаються, здебільшого, на основі разової оплати та існують протягом певного періоду, який може продовжуватися на засадах арендної плати. Тобто, поширення некоректності гіперпосилань часто пов'язано із припиненням дії домену, видаленням на сервері хостера інформації або її перенесенням на сервер іншого хостера без редагування доступу домену. Щоб підтвердити актуальність цієї проблеми у інформаційних онлайн-ресурсах фармацевтичної сфери ми здійснили аналіз статті «Інтернет-ресурси для фармації» з фармацевтичної енциклопедії [7]. Встановлено, що із наявних у статті 118 гіперпосилань 99 (83,9%) діючих, 4 (3,4%) змінили власника (за гіперпосиланням розташовується відмінна від зазначеної у статті інформація), 3 (2,5%) – переадресовують користувача. Тобто, майже кожне шосте гіперпосилання (≈ 16,1%) за п'ять років (із 2010 р. до 2015 р.) стало некоректним. Також, використовуючи у дослідженні розширення «Flagfox» для браузера «Mozilla Firefox», встановлено, що із 99 сайтів організацій (на які вказують діючі гіперпосилання) 12 знаходяться на хостингах інших країн (не в тій, де розташована сама організація – власник сайта). Із кожним роком ця проблема стає більш актуальною і у наукових публікаціях, в яких дослідники посилаються на інформацію з онлайн-доступом, особливо у списку використаних джерел («режим доступу»).

Враховуючи результати попередніх досліджень щодо структури інформації про ЛЗ для ЕРБД, стану та перспектив впровадження електронних рецептів (ЕР) [8, 9], інформаційного забезпечення і алгоритму виписування ЕР та їх відповідності чинному законодавству [10, 11], комп'ютеризації інформаційного забезпечення екстемпорального виготовлення лікарських засобів в аптеках України, специфіки заповнення електронного медикаментозного паспорта хворого у аптечних закладах та медичних стаціонарах, а також оптимізації процесів фармацевтичної діагностики при використанні ЕР, ми розробили власну структуру ЕРБД для зберігання інформації про ЛЗ, підприємства фармацевтичної сфери та медичні заклади, з реалізованим одночасним онлайн-доступом для багатьох користувачів у режимі додавання та одержання інформації. Режим редагування інформації користувачами на цьому етапі свідомо не реалізовано, оскільки здійснення ними такої дії потребує проведення детальнішого аналізу її можливих наслідків щодо коректності інформативності ЕРБД. Редагування інформації можливе виконавцями науково-дослідного проекту у разі одержання на електронну пошту листа від користувача з відповідним проханням. Також передбачено можливість подальшого розширення структури ЕРБД для додавання до неї іншої інформації, яку використовують працівники фармацевтичної сфери. Наприклад інформації, необхідної для проведення автоматизованого маркетингового аналізу відповідно до вимог сучасного фармацевтичного ринку в Україні.

Для роботи з ЕРБД реалізовано електронну онлайн-систему (ЕОС) «Лікипедія», яка забезпечує доступ до ЕРБД з допомогою веб-оглядача (протестовано у Chrome

та та FireFox). Назва «Лікипедія» сформована за аналогією до назви «Вікіпедія». На цей час доступ до ЕОС відбувається за адресою likypedia.zzz.com.ua. Оскільки, як вищезазначено, адреси можуть змінюватися, ми створили постійну сторінку «Лікипедія» у соціальній мережі за адресою facebook.com/likypedia з метою висвітлювання актуальної інформації про ЕОС та одержання відгуків, коментарів і пропозицій від її користувачів.

Користувачем ЕОС може стати будь-хто з охочих, проте в основу реалізованого нами процесу реєстрації в ЕОС покладено механізм багаторівневого маркетингу. Тобто, самовільна реєстрація в ЕОС повністю відсутня, але будь-хто з користувачів за власним бажанням може зареєструвати необмежену кількість нових користувачів. Також на етапі впровадження ЕОС на сторінці авторизації зазначено e-mail, на який можуть звернутися всі охочі, що бажають зареєструватися у системі.

В ЕОС передбачена функція зміни паролю доступу, завдяки якій реєструючий втрачає можливість заходити від імені користувачів, яких він зареєстрував. Перед початком використання ЕОС кожний користувач має зазначити своє прізвище, ім'я, по-батькові, дату народження та місце роботи. Він у будь-який момент може змінити пароль та свою контактну (робочу) інформацію.

Кожний користувач самостійно може додавати інформацію, тип якої передбачено структурою ЕРБД, за допомогою відповідних форм ЕОС. Тобто, повнота та достовірність інформації в ЕОС залежить виключно від користувачів, які з нею працюють.

При сторонньому виявленні некоректної інформації, вона буде зредагована або видалена, а користувачу, який її вніс, будуть нараховуватися штрафні бали (бали недовіри). За впровадженим механізмом багаторівневого маркетингу вони будуть нараховуватися і користувачу, який зареєстрував даного. Поряд із кожною інформацією можна відображати загальну суму штрафних балів користувача, який її вніс. Тобто, формування рівня доказовості інформації в ЕОС покладено безпосередньо на користувачів. Також опрацьовується можливість реалізації альтернативного механізму оцінювання достовірності інформації, який може використовуватися паралельно із механізмом «штрафних балів». Згідно з ним кожен користувач може проставити іншим «ідентифікатор довіри»: 1 – довіряю інформації користувача, 0 – ще не визначився (за замовчуванням), -1 – користувач розміщує некоректну інформацію. Рівень достовірності інформації користувача відображатиметься у відсотковому форматі в межах від -100% до 100% і розраховується за такою формулою:

$$\text{Рівень достовірності інформації користувача} = \frac{\text{сума всіх призначених користувачеві «ідентифікаторів довіри»}}{\text{кількість користувачів}} \cdot 100\%$$

Для більш точного відображення інформації можна використовувати не показник загальної кількості користувачів ЕОС, а показник активних реальних користувачів (які б один раз протягом останнього часу користувалися ЕОС).

Наступний етап дослідження передбачав реалізацію можливості розширення структури ЕРБД. В ЕОС, враховуючи результати попередніх досліджень [8], вже частково реалізовано модуль «електронний рецепт», який, на цей час, функціонує лише для готових ЛЗ. Використання цього модуля дасть змогу в подальшому здійснити дослідження в плані готовності провізорів та лікарів не лише до застосування комп'ютерних технологій, а й до спільного їх використання.

Наступним завданням цього етапу дослідження була реалізація в ЕОС «Лікипедія» модуля «бібліографічний опис». Передбачається, що користувачі ЕОС зможуть самостійно заносити інформацію про (не лише свої) наукові публікації. Інформація, внесена до ЕРБД за допомогою форм ЕОС, буде доступною для перегляду всім користувачам у

вигляді автоматично сформованого до чинних вимог бібліографічного опису у текстовому форматі на сторінці веб-оглядача. Ключовим моментом відмінності від вже наявних аналогічних систем в Україні різних вищих навчальних закладів (ВНЗ), приватних і державних підприємств та організацій буде можливість відбору інформації не лише за автором роботи, її назвою чи частиною назви, а й за часовим періодом, кількома авторами та установою або її структурним підрозділом. Тобто, за таким принципом будуть відібрані бібліографічні описи публікацій науковців, які у зазначений період працювали в установі / структурному підрозділі. При цьому, наприклад, якщо на одній кафедрі ВНЗ працюють два співавтори, записи бібліографічних посилань не будуть дублюватися.

Ще однією ключовою особливістю цього бібліографічного переліку буде можливість оцінювання користувачами кожної окремої публікації за класичною п'ятибальною системою. Такий підхід дасть змогу з часом здійснити дослідження в плані аналізу тем, які найбільше цікавлять працівників практичної фармації, а які – наукової.

Висновки

1. Розроблено структуру ЕРБД для зберігання інформації, яка використовується у фармацевтичній сфері в Україні. Для роботи з ЕРБД розроблено ЕОС «Лікипедія» з умовно вільним доступом, в основу якого покладено механізм багаторівневого маркетингу. Її відмінністю від інших ЕРБД є те, що додавати нову інформацію може кожний користувач.

2. В ЕОС «Лікипедія» рівень повноти та достовірності інформації покладено безпосередньо на її користувачів. Для оцінки достовірності інформації запропоновано два механізми, які можуть функціонувати одночасно та незалежно один від одного – «штрафних балів» та «ідентифікаторів довіри».

3. В ЕОС «Лікипедія» реалізовано діючий модуль «електронний рецепт» для готових ЛЗ.

4. Передбачено розширення структури ЕРБД за рахунок впровадження блоку даних «бібліографічний опис» із можливістю відбору інформації за часовим періодом, кількома авторами та/чи установою (або її структурним підрозділом), де працював автор на момент публікації.

Список використаної літератури

1. Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 рр.: Наказ МОЗ України від 13. 09. 2010 р. № 769.

2. *Булах І. Є., Войтененко Л. П., Кухар Л. О. та ін.* Інформаційні технології у фармації: підручник. – К.: Медицина, 2008. – 222 с.

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

4. Аптечное производство: есть ли в Украине перспективы для его развития? // Щотижневик «Аптека». – 2015 – № 4. – С. 4–5.

5. *Парновський Б. Л., Заліська О. М.* Актуальні проблеми післядипломної неперервної освіти провізорів під час реформування системи охорони здоров'я // Там само. – 2015. – № 1. – С. 17.

6. *Солов'яненко Д.* Цифровий ідентифікатор об'єкта (DOI): «ISBN суспільства знань» // Бібліотечний вісн. – 2009. – № 4. – С. 3–15.

7. Фармацевтична енциклопедія. Вид. друге, перероб. і допов. – К.: Моріон, 2010. – 1632 с. [Електронний ресурс.] – Режим доступу: pharmencyclopedia.com.ua

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

9. *Заліська О. М., Бойко А. І.* Комп'ютеризація і рецепти: стан і перспективи в Україні // Фармацевт практик. – 2015. – № 11. – С. 12–13.

10. *Рев'яцький І. Ю.* Інформаційне забезпечення системи виписування електронних рецептів // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2013. – № 4. – С. 48–52.

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

Надійшла до редакції 19 лютого 2016 року.

И. Ю. Ревяцкий
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого
ЭЛЕКТРОННАЯ ОНЛАЙН-СИСТЕМА «ЛІКИПЕДІЯ»

Ключевые слова: информация в фармации, реляционная база данных, онлайн-система

А Н Н О Т А Ц И Я

В направлении путей реализации создания централизованной базы информации работают ведущие ученые Украины. Так, некоторые специалисты обращают внимание на отсутствие и целесообразность создания электронной базы справочной литературы по организации, технологии и анализу экстемпоральной рецептуры. Другие – подчеркивают острую необходимость создания информационных поисковых систем, которые не дублируют материал из инструкций или учебников, а содержат актуальную информацию о имеющихся доказательных данных об эффективности, побочных реакциях и взаимодействии лекарственных средств.

Целью исследования была разработка структуры общедоступной электронной реляционной базы данных с онлайн-доступом для сохранения информации, которая может использоваться практическими и научными работниками фармацевтической сферы в Украине, с обеспечением возможности каждому пользователю самостоятельно вносить новую актуальную информацию.

Объекты исследования: фармацевтическая информация, государственные информационно-поисковые системы, база данных «MySQL». Использованы методы визуального сравнения информации, компьютерной обработки и формирования информации с использованием «PHP» и «JavaScript», структуризации информации для построения и построение электронной реляционной базы данных с онлайн-доступом.

Обоснована целесообразность наличия и возможность построения специализированной электронной реляционной базы данных с возможностью хранения информации, используемой в фармацевтической сфере. Для работы с этой базой данных реализован прототип тестовой рабочей модели электронной онлайн-системы «Лікипедія». Особенностью этой системы является наличие для пользователей условно свободного доступа, в основу которого положен механизм многоуровневого маркетинга. Еще одна особенность этой системы – возможность каждого пользователя свободно добавлять в реляционную базу данных новую информацию, тип которой ограничивается общепринятыми стандартами занесения информации в реляционные базы данных и их структурой построения. То есть, уровни полноты имеющейся наличной информации и ее достоверности зависят только от ее пользователей. Предложены два варианта оценки и контроля достоверности внесенной информации, один из которых может осуществляться непосредственно самими пользователями системы, другой – исключительно организаторами научного проекта. В системе реализован действующий модуль «электронный рецепт» для готовых лекарственных средств и предусмотрено внедрение модуля «библиографическое описание».

I. Yu. Revyatskyy
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
ELECTRONIC ONLINE SYSTEM «LIKIPEDIA»

Key words: information in pharmacy, relational database, online system

A B S T R A C T

According to the position of leading Ukrainian scientists they are developing the centralized database according to the directions of its implementation. Due to the literature review some specialists focus on the absence of electronic database on the topics of management in pharmacy, drug technology and analysis of extemporal medicines and another ones outline the creation of data search systems, that don't duplicate the information, but contain actual information about evidence on the effectiveness, adverse events and interactions between drugs.

The aim of the research was to elaborate the structure of generally available electronic relational database with online access for information storage. The system can be used by practitioners and scientists of pharmaceutical branch in Ukraine, which will permit all users to add new relative information themselves. The objects of investigation were pharmaceutical information, state information searching systems, database «MySQL». Methods of visual comparison of information, computer processing and formation of information using «PHP» and «JavaScript», structuring information for electronic relational database formation with online access were used. Expediency of presence and possibility of formation of a specialized electronic relational database with information storage, used in pharmaceutical branch, was justified. Prototype of a test-working model of electronic online system «Likipedia» was implemented for work with this database. The peculiarity of this system is the presence of a conditionally free access for users, based on the mechanism of multilevel marketing. Another peculiarity of this system is possibility of each user to add freely new information, type of which is limited to generally accepted standards of adding information to relational databases and structure of their composition, to electronic relational database. Thus, levels of completeness of available information in electronic relational database and its reliability depend only on its users. Two options of evaluation and control of reliability of given information have been suggested, one of them may be performed by the users of the system, the another – only by organizers of scientific project. Existing module «electronic prescription» has been implemented in the system for ready-to-use medicines; implementation of module «bibliographic description» is regarded.

Електронна адреса для листування з автором: iwan.revyatskyy@i.ua

УДК 617.7-007.681:615.036.8:616-08-039.78
О. В. КРИВОВ'ЯЗ, канд. фарм. наук
Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА ЛІКУВАННЯ ГЛАУКОМИ ЗА МЕТОДОМ «ВИТРАТИ–ЕФЕКТИВНІСТЬ»

Ключові слова: первинна відкритокутова глаукома, протиглаукомні препарати, фармакотерапія, аналіз «витрати–ефективність»

Первинна відкритокутова глаукома залишається однією з найпоширеніших офтальмологічних патологій, які за відсутності раціонального лікування призводять до незворотної втрати зору [1–3]. Це захворювання характеризується високим ступенем інвалідізації та суттєвим погіршенням якості життя хворих [4]. Тому раціональне призначення протиглаукомних лікарських препаратів та наукове обґрунтування їх економічно ефективного використання є однією з актуальних проблем сучасної медицини та фармації. Поставлене завдання можна вирішити за допомогою таких методів фармакоекономічного аналізу, як «витрати–ефективність» та «мінімізація витрат» [5].

Одним з пріоритетних напрямів фармакотерапії первинної відкритокутової глаукоми залишається застосування протиглаукомних препаратів, що знижують внутрішньоочний тиск (ВОТ) [6–7]. Незважаючи на численність оригінальних та ґенеричних препаратів цієї групи на фармацевтичному ринку України, залишаються невирішеними питання їх раціонального призначення, а фармакоекономічним дослідженням захворювання приділяють недостатньо уваги.

За результатами інформаційного пошуку [1–3, 7–8] було встановлено недостатність іноземних досліджень та відсутність інформації у вітчизняних джерелах щодо фармакоекономічного порівняльного аналізу та обґрунтування призначення протиглаукомних лікарських препаратів, що і стало **метою** нашого дослідження.

Матеріали та методи дослідження

Для обґрунтування вибору найбільш раціональної схеми лікування первинної відкритокутової глаукоми використовували метод «витрати–ефективність», який містить оцінку як економічних (вартість препарату), так і клінічних показників ефективності застосування протиглаукомних препаратів (ПГП), встановлених на основі даних, отриманих під час оброблення амбулаторних карт 534 пацієнтів віком від 37 до 92 років (середній вік становив 71,45 років) із діагнозом «первинна відкритокутова глаукома».

Для встановлення економічної складової використовували середньозважену роздрібну ціну препаратів станом на травень 2015 р. [9] та показник визначеної добової дози (*DDD*) [10], на основі яких розраховували вартість призначеної фармакотерапії на один місяць лікування одного пацієнта. Показником ефективності вважали зниження внутрішньоочного тиску через 1 місяць від початку застосування призначеної схеми лікування глаукоми.

Фармакоекономічний аналіз методом «вартість–ефективність» було виконано для 5 найчастіше призначуваних схем моно- та комбінованої фармакотерапії первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ), які виявили ефективність у досягненні цільового ВОТ, що встановлено, базуючись на даних попереднього дослідження [11]:

- азот + тафлотан;
- арутимол 0,5% + тафлотан;

© О. В. Кривов'яз, 2016

- арутимол 0,5% + ланотан;
- азопт;
- арутимол 0,5%.

Коефіцієнт «витрати–ефективність» (*CER*) розраховували, виходячи з витрат на фармакотерапію (*Cost*) та клінічної ефективності препаратів – ступеня зниження внутрішньоочного тиску (*Ef*) за формулою (1):

$$CER = \frac{Cost}{Ef}\ , \qquad (1)$$

де *CER* – коефіцієнт «витрати–ефективність»;

Cost – вартість призначеної фармакотерапії на один місяць лікування одного пацієнта, грн.;

Ef – ступінь зниження внутрішньоочного тиску, %.

Витрати на фармакотерапію (*Cost*) розраховували за формулою (2) на 1 пацієнта на 1 місяць лікування, базуючись на вартості *DDD* для кожного ПГП, що входить до схеми лікування:

$$Cost = \left(\sum_{i=1}^{n} C_{DDD_i}\right) * 30, \qquad (2)$$

де *Cost* – вартість призначеної фармакотерапії на один місяць лікування одного пацієнта, грн.;

C_{DDDi} – вартість *DDD i*-го препарату, що входить до схеми лікування ПВКГ, грн.;

30 – тривалість місяця, днів.

Статистичне оброблення результатів здійснювали в пакеті програм Statistika 10.0 та Microsoft Office Excel 2013.

Результати дослідження та обговорення

Одержані результати порівняльної оцінки ефективності зі зниження ВОТ, вартості лікування ПВКГ обраними препаратами групи S01E «Протиглаукомні засоби та міотики» та показників «вартість–ефективність» подано на рисунку.

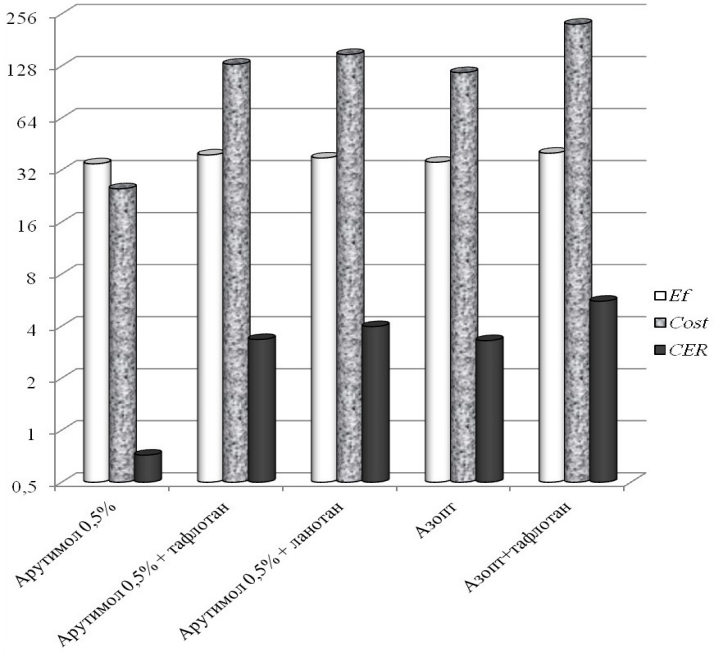


Рис. **Результати аналізу «вартість–ефективність» для досліджуваних схем фармакотерапії первинної відкритокутової глаукоми**

Із наведених даних випливає, що під час порівняння досліджуваних схем фармакотерапії ПВКГ неможливо визначити таку, яка б забезпечувала мінімізацію витрат за однакової, чи навіть вищої ефективності. Щодо аналізу «вартість–ефективність», то найменшим показником *CER* характеризується монотерапія арутимолом 0,5%. Проте для цього препарату найнижчою порівняно з іншими досліджуваними схемами фармакотерапії ПВКГ є не тільки вартість, а й ефективність. Максимально ефективного зниження ВОТ дає змогу досягти застосування комбінації азопту з тафлотаном, що потребує і максимальних фінансових витрат, тому має найбільший показник *CER*. Оптимальне ж значення коефіцієнту «вартість–ефективність» відзначено для поєднання арутимолу 0,5% з тафлотаном, що забезпечує другий за показником зниження ВОТ ефект (39,09%) за помірних витрат (130,91 грн./міс/пацієнта).

На користь визначеної оптимальною схеми «арутимол 0,5% + тафлотан» свідчать також результати інкрементального аналізу (таблиця) із розрахунком показника *ICER*, що відображає приріст витрат (вартість) на кожну додаткову одиницю ефективності, за формулою (3):

$$ICER = \frac{Cost_1 - Cost_2}{Ef_1 - Ef_2}, \quad (3)$$

де *ICER* – вартість додаткової одиниці ефективності;

$Cost_1$ та $Cost_2$ – вартість порівнюваних призначених схем фармакотерапії на один місяць лікування одного пацієнта, грн.;

Ef_1 та Ef_2 – ефективність порівнюваних призначених схем фармакотерапії (зниження ВОТ, %).

Таблиця

Інкрементальний аналіз досліджуваних схем фармакотерапії первинної відкритокутової глаукоми

Схема фармакотерапії ПВКГ	Арутимол 0,5%	Арутимол 0,5% + тафлотан	Арутимол 0,5% + ланотан	Азопт	Азопт + тафлотан
Арутимол 0,5%		24,42	44,37	122,91	37,46
Арутимол 0,5% + тафлотан	24,42		-11,86	3,84	97,04
Арутимол 0,5% + ланотан	44,37	-11,86		15,64	29,69
Азопт	122,91	3,84	15,64		23,34
Азопт + тафлотан	37,46	97,04	29,69	23,34	

Від'ємне значення показника *ICER* для схеми «арутимол 0,5% + тафлотан» свідчить про можливість заощадження фінансових витрат для досягнення одиниці ефективності порівняно зі схемою лікування ПВКГ, що передбачає сумісне застосування арутимолу 0,5% із ланотаном (*ICER* = –11,86 грн./од. ефект.). Порівняння з іншими досліджуваними схемами лікування ПВКГ також доводять перевагу поєднання «арутимол 0,5% + тафлотан», оскільки інкрементальний показник *ICER* для нього є одним із найнижчих, а отже додаткова вартість одиниці ефективності є порівняно невисокою.

Одержані дані можуть бути використані під час побудови ефективних моделей реімбурсації вартості наданої фармацевтичної допомоги хворим на ПВКГ за умов впровадження обов'язкового соціального медичного страхування в Україні.

Висновок

Результати виконаного аналізу «витрати–ефективність» дали змогу визначити, що вибір схеми протиглаукомної фармакотерапії «Арутимол краплі очні 0,5%, 5 мл (Chauvin ankerpharm, Німеччина) + Тафлотан краплі очні 15 мкг/мл, 2,5 мл, № 1 (Santen, Фінляндія)» є найбільш економічно обґрунтованим із позиції виправданих фінансових витрат на раціональну ефективну фармакотерапію, яка забезпечує досягнення цільового ВОТ.

Список використаної літератури

1. *Збітнєва С. В.* Захворюваність населення України на хвороби ока та його придаткового апарату // Вісн. соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2010. – № 3.– С. 14–18.

2. *Damji K. F., Freedman S., Moroi S. E.* Shields' Textbook of Glaucoma. 6-th ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2010. – 656 p.

3. Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness: action plan 2006–2011 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.who.int /blindness/Vision2020_report.pdf

4. *Макаренко О. В., Кривов'яз О. В.* Оценка качества жизни больных первичной открытоугольной глаукомой // Мат. научн. конф. «Современная фармацевтика: теория, практика, эксперименты». Россия, г. Москва, 26–28 ноября 2014 г. – С. 48–53.

5. *Воробьев П. А., Авксентьева М. В., Юрьев А. С. и др.* Клинико-экономический анализ. – М.: Ньюдиамед, 2004. – 404 с.

6. Наказ МОЗ України від 23. 11. 2011 № 816 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги на засадах доказової медицини» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20111123_816.html

7. *Риков С. О., Шпак Г. В., Лаврик Н. С. та ін.* Організація офтальмологічної допомоги. Нормативно-правове забезпечення. Довідник лікаря «Офтальмолог»: Навч.-метод. посібник / За ред. *С. О. Рикова*. Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – К.: Бібліотека «Здоров'я України», 2013. – 498 с.

8. Глаукома первинна відкритокутова. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/816/816dod4_2.doc

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

10. *Макаренко О. В., Кривов'яз О. В., Кривов'яз С. О.* Порівняння курсових доз протиглаукомних препаратів у DDD /на рік/ на 1 хворого та їх вартості для вибору ефективного та економічно доступного лікування // Клін. фармація. – 2014. – № 3. – С. 25–30.

11. *Kryvoviaz O.* Antiglaucoma pharmacotherapy: analysis of treatment regimens and efficacy indicators // Science Rise. – 2016. – N 3/4 (20). – P. 46–50.

Надійшла до редакції 26 березня 2016 року.

Е. В. Кривовяз

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕЧЕНИЯ ГЛАУКОМЫ ПО МЕТОДУ «ЗАТРАТЫ–ЭФФЕКТИВНОСТЬ»

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, противоглаукомные препараты, фармакотерапия, анализ «затраты–эффективность»

АННОТАЦИЯ

Первичная открытоугольная глаукома остается одной из наиболее распространенных офтальмологических патологий, которые при отсутствии рационального лечения приводят к необратимой потере зрения. Это заболевание характеризуется высокой степенью инвалидизации и существенным ухудшением качества жизни больных. Поэтому рациональное назначение противоглаукомных лекарственных препаратов и научное обоснование их экономически эффективного использования является одной из актуальных проблем современной медицины и фармации.

По результатам информационного поиска было установлено недостаточное количество иностранных исследований и отсутствие информации в отечественных источниках относительно фармакоэкономического сравнительного анализа и обоснования назначения противоглаукомных препаратов, что и стало целью исследования.

Для обоснования выбора наиболее рациональной схемы лечения первичной открытоугольной глаукомы использовали метод «затраты–эффективность», который включает оценку как экономических (стоимость препарата), так и клинических показателей эффективности применения противоглаукомных препаратов.

Для определения экономической составляющей использовали средневзвешенную розничную цену препаратов и показатель *DDD*, на основании которых рассчитывали стоимость назначенной фармакотерапии на один месяц лечения одного пациента. Показателем эффективности считали понижение внутриглазного давления через 1 месяц от начала применения назначенной схемы лечения глаукомы.

Фармакоэкономический анализ методом «затраты–эффективность» был проведен для 5 наиболее часто назначаемых схем моно- и комбинированной фармакотерапии первичной открытоугольной глаукомы, которые проявили эффективность в достижении целевого внутриглазного давления, что было установлено в предыдущем исследовании.

Результаты проведенного анализа «затраты–эффективность» дали возможность определить, что выбор схемы противоглаукомной фармакотерапии «Арутимол капли глазные 0,5%, 5 мл (Chauvin ankerpharm, Германия) + Тафлотан капли глазные 15 мкг/мл, 2,5 мл, № 1 (Santen, Финляндия)» является наиболее экономически обоснованным с позиции оправданных финансовых затрат на рациональную эффективную фармакотерапию, обеспечивающую достижение целевого внутриглазного давления.

Полученные данные могут быть использованы при построении эффективных моделей реимбурсации стоимости оказанной фармацевтической помощи пациентам с первичной открытоугольной глаукомой в условиях внедрения обязательного социального медицинского страхования в Украине.

O. V. Kryvoviaz
Vinnytsia National Pyrogov Memorial Medical University

PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF GLAUCOMA TREATMENT BY THE «COST–EFFECTIVENESS» METHOD

Key words: primary open-angle glaucoma, antiglaucoma drugs, pharmacotherapy, «cost–effectiveness» analysis

A B S T R A C T

Primary open-angle glaucoma is one of the most common ocular pathologies that leads to irreversible vision loss in the absence of rational treatment. The disease is characterized by a high degree of disability and a significant deterioration in the patients' quality of life. Therefore, the rational purpose of antiglaucoma medications and scientific basis of their cost-effective use is one of the urgent problems of modern medicine and pharmacy.

Insufficient number of foreign research and the lack of information in the domestic sources for comparative pharmacoeconomic analysis and justification destination of antiglaucoma drugs has been found as the result of information search. So this problem became the purpose of the study.

The «cost–effectiveness» method was used to justify the choice of the most rational scheme of primary open-angle glaucoma treatment. This method includes an assessment of both economic (cost of the drug), and clinical effectiveness of antiglaucoma drugs.

The weighted average retail price index of products and *DDD* had been used to determine the economic component. The effectiveness indicator was the decrease level of intraocular pressure after 1 month from the beginning of glaucoma treatment regimen.

Pharmacoeconomic analysis by the «cost–effectiveness» method was held for the 5 most commonly prescribed mono- and combined primary open-angle glaucoma pharmacotherapy schemes which were effective in achieving the target intraocular pressure that was found in a previous study.

The results of the «cost–effectiveness» analysis have made it possible to determine the choice of pharmacotherapy antiglaucoma scheme «Arutimol eye drops 0,5% 5 ml (Chauvin ankerpharm, Germany) + Taflotan eye drops 15 mkg/ml 2.5 ml N 1 (Santen, Finland)» as the most economically justified by the perspective of financial costs for rational pharmacotherapy efficient ensuring the achievement of the target intraocular pressure.

The obtained data can be used in building effective models of reimbursement costs of pharmaceutical care provided to patients with primary open-angle glaucoma in the conditions of the of social health insurance introduction in Ukraine.

Електронна адреса для листування з автором: sk16124@rambler.ru

УДК 615.21/26.451.35
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

СПРЕЇ ТА АЕРОЗОЛІ НА ВІТЧИЗНЯНОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ

Ключові слова: аерозоль, спреї, фармацевтичний ринок, лікарський засіб

Сьогодні спреї та аерозолі широко використовують у медичній практиці. Лікарські засоби (ЛЗ) для місцевого застосування у формі спреїв та аерозолів призначені для нанесення лікарських речовин на шкіру, рани, слизові оболонки тощо. Крім того, останні застосовують для доставки препаратів системної дії – інтраназально та сублінгвально [1, 2].

У спреях та аерозолях подача активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) відбувається у вигляді диспергованих в газовому середовищі рідких та твердих частинок [1].

Основною принциповою відмінністю між аерозолем та спреєм є те, що подача препарата із балона відбувається за рахунок надлишкового тиску, що утворюється, а витяг відбувається за допомогою відкривання клапана. Під час використання спрея подача препарату відбувається за рахунок його механічного видавлювання поршнем мікронасоса. При цьому тиск у флаконі дорівнюється атмосферному. Важливим моментом у конструкції є те, що у разі переміщення поршня у вихідне положення порожнину, з якої видавлюють АФІ, заповнюється новою порцією. Це слугує рідинним затвором, що перешкоджає попаданню повітря всередину флакона, тобто ЛЗ у флаконі не контактують зі зовнішнім середовищем, флакон герметично закрито [3].

По характеристикам спреї та аерозолі досить близькі й відрізняються в основному мінімальним розміром частинок. Аерозоль має значні недоліки і є більш «жорсткою» формою відносно побічних ефектів, ніж спрей. Однак важливою особливістю аерозолів є генерація частинок оптимального розміру, що робить їх практично безальтернативним засобом у разі лікування бронхіальної астми і хронічних обструктивних хвороб легенів.

Метою цього дослідження є вивчення фармацевтичного ринку України на наявність лікарських засобів у формі аерозолів та спреїв.

Матеріали та методи дослідження

Аналіз вітчизняного ринку здійснювали за допомогою таких методів: маркетингового, системно-оглядового. Під час виконання дослідження використовували дані Державного реєстру лікарських засобів України та Компендіума – лікарські препарати [4, 5, 7].

Результати дослідження та обговорення

Аналіз вітчизняного ринку ЛЗ станом на 01. 03. 2015 р. свідчить, що загальна кількість спреїв та аерозолів становить 158 найменувань, які виробляють у 20 країнах світу [6, 7, 8].

В Україні виробляють 64 найменування препаратів, що становить 40,51% від загального асортименту зареєстрованих ЛЗ – аерозолів та спреїв (рис. 1).

А. О. Дроздова, О. С. Соловйов, 2016

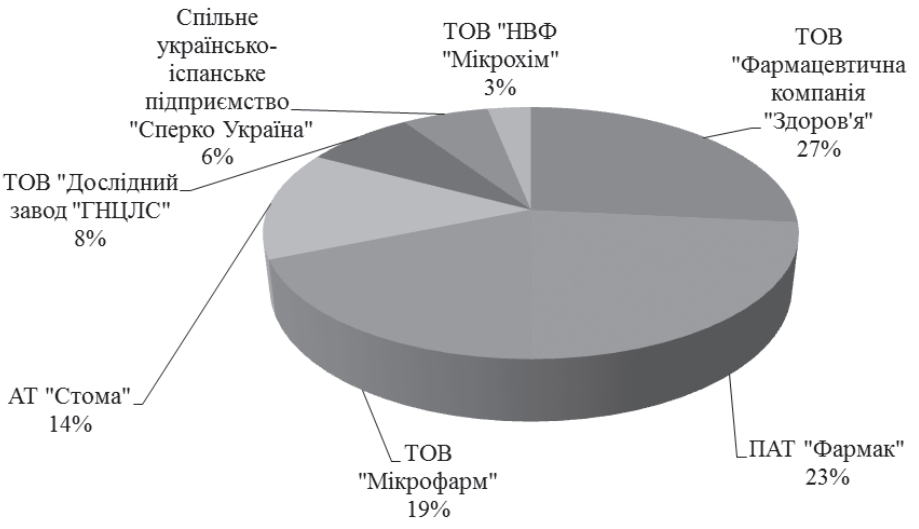


Рис. 1. **Аналіз ринку аерозолів та спреїв за українськими фірмами-виробниками**

Іноземні виробники постачають 94 ЛЗ (59,49%). Лідером є Франція, там виробляють 18 препаратів, на другому місці знаходиться Німеччина (16 ЛЗ), третє місце займає Іспанія (14 ЛЗ), в інших країнах виробляють менше 10 найменувань аерозолів та спреїв (рис. 2).

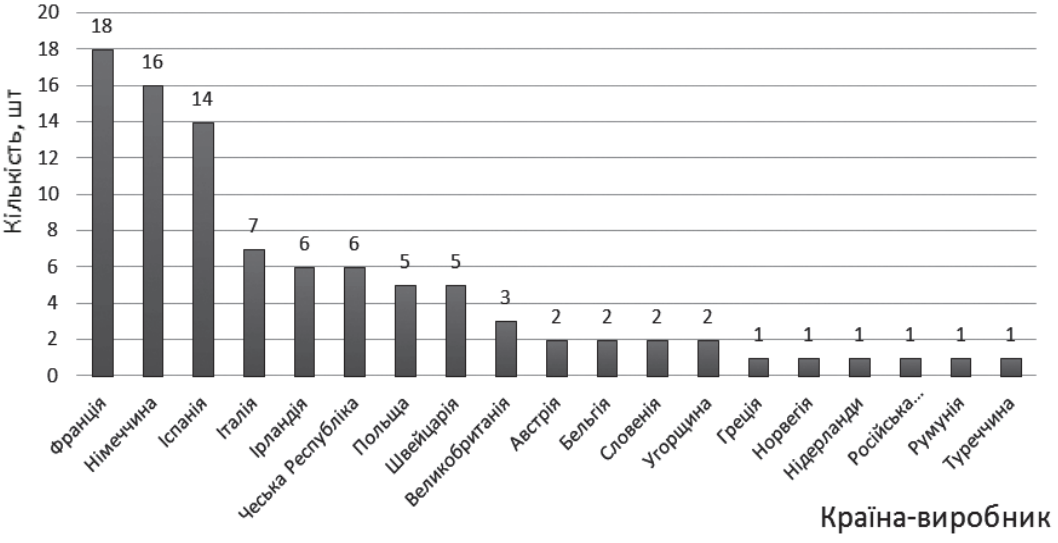


Рис. 2. **Аналіз ринку аерозолів та спреїв за країнами-виробниками**

Також було зроблено аналіз зазначених ЛЗ за фармакотерапевтичними групами (рис. 3) та встановлено, що найбільший асортимент налічують протинабрякові та інші препарати для місцевого використання у разі захворювань порожнини носа (63 ЛЗ), препарати, які використовують при захворюваннях горла (25 ЛЗ), третє місце займають адренергічні препарати для інгаляційного використання (22 ЛЗ), інші групи налічують від 1 до 10 найменувань препаратів.

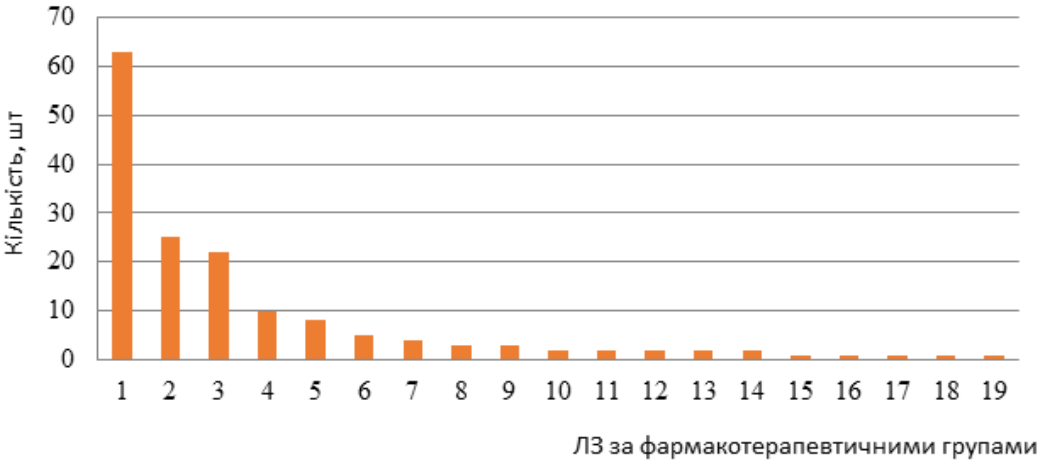


Рис. 3. **Розподіл аерозолів за фармакотерапевтичними групами:**

1 – Протинабрякові і інші препарати для місцевого використання при захворюваннях поржнини носа; 2 – Препарати, які використовують при захворюваннях горла; 3 – Адренергічні препарати для інгаляційного використання; 4 – Препарати, які сприяють заживленню ран; 5 – Засоби, які використовують у стоматології; 6 – Протигрибкові препарати для місцевого використання; 7 – Вазодилататори, які використовують у кардіології; 8 – Засоби, які використовують місцево при суглобному та м'язевому болю; 9 – Засоби, які впливають на паразитів, включаючи коростяного кліща; 10 – Антигістамінні препарати для системного використання; 11 – Антисептичні та дезінфекувальні засоби; 12 – Гормони задньої долі гіпофіза; 13 – Кортикостероїди в комбінації з антибіотиками; 14 – Хіміотерапевтичні засоби для місцевого використання; 15 – Гормони та гормоноподібні речовини; 16 – Інші дерматологічні препарати; 17 – Контрацептиви для місцевого використання; 18 – Протизапальні засоби, які використовують при захворюваннях кишечника; 19 – Протизудні препарати

Аналізуючи зазначені ЛЗ за міжнародними непатентованими назвами, було встановлено, що найбільшу кількість спреїв та аерозолів налічують препарати групи Oxymetazoline (R01AA05) – 20 препаратів, Dexpanthenol (D03AX03) та Xylometazoline (R01AA07) мають по 9 ЛЗ у вигляді спреїв та аерозолів, 8 найменувань налічує Seawater (R01AX10), 7 – Beclometasone (R03BA01), по 6 – Fluticasone (R01AD08) та Salbutamol (R03AC02), групи Propolis (A01AB11) та Terbinafine (D01AE15) містять по 5 та 4 ЛЗ відповідно. Інші групи препаратів відповідно до міжнародної непатентованої назви містять від 1 до 3 ЛЗ (таблиця).

Таблиця

Спреї та аерозолі за міжнародною непатентованою назвою

Міжнародна непатентована назва	Спреї	Аерозолі	Разом	Міжнародна непатентована назва	Спреї	Аерозолі	Разом
Azelastine	1		1	Fluticasone	2	4	6
Beclometasone	1	6	7	Fluticasone furoate	2		2
Benzydamine	1		1	Framycetin	1		1
Biclotymol	1		1	Fusafungine	1		1
Budesonide	1	3	4	Glyceryl trinitrate	3		3
Chlorophyllipt	2		2	Glycyrrhizinic acid	2		2
Dekametoxin		1	1	Hexetidine	2		2
Cromoglicic acid	3		3	Interferon α	1		1
Desmopressin	2		2	Isosorbide dinitrate	1		1

Продовження табл.

Міжнародна непатентована назва	Спреї	Аерозолі	Разом	Міжнародна непатентована назва	Спреї	Аерозолі	Разом
Desloratadine	2		2	Lidocaine	1		1
Dexpanthenol		9	9	Mometasone	2		2
Diclofenac	2		2	Naphazoline	1		1
Fenoterol		3	3	Oxymetazoline	20		20
Permethrin	1		1	Pyrithione zinc		1	1
Povidone-iodine	1		1	Salbutamol		6	6
Phenol	1		1	Seawater	8		8
Propolis	4	1	5	Sodium chloride	2		2
Terbinafine	4		4	Xylometazoline	9		9
Tramazoline	1		1	Comb drug	23	14	37
Undecylenic acid	1		1				
Разом	**110**	**48**	**158**				

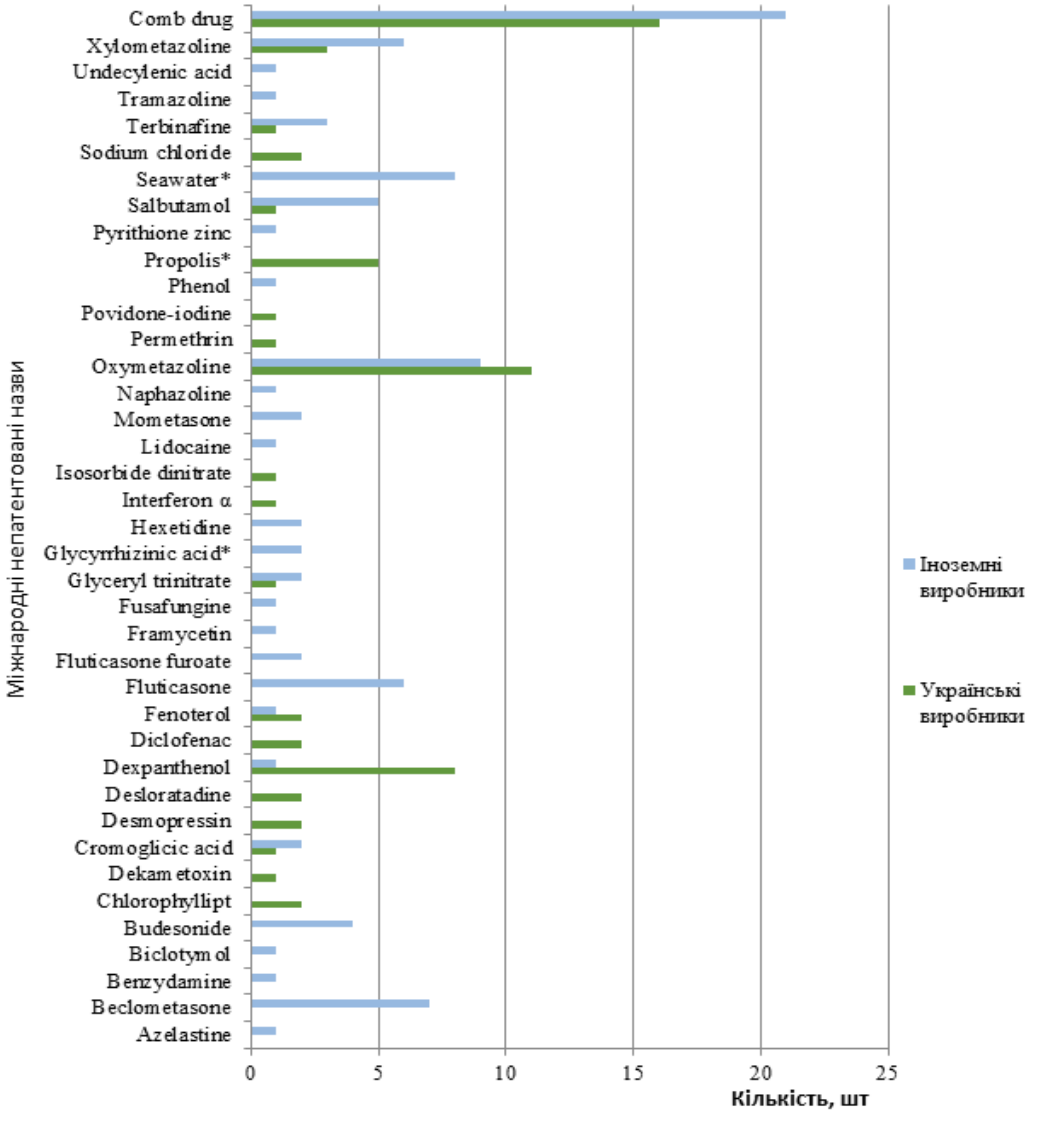


Рис. 4. **Аналіз асортименту спреїв та аерозолів за міжнародними непатентованими назвами та країнами-виробниками**

Під час дослідженя ринку (рис. 4) аерозолів та спреїв (за країнами-виробниками) встановлено, що український фармацевтичний ринок повністю залежить від імпорту ЛЗ, які містять такі АФІ як Azelastine, Beclometasone, Benzydamine, Biclotymol, Budesonide, Fluticasone, Fluticasone furoate, Framycetin, Fusafungine, Glycyrrhizinic acid, Hexetidine, Lidocaine, Mometasone, Naphazoline, Phenol, Pyrithione zinc, Seawater, Tramazoline та Undecylenic acid.

Спреї та аерозолі такі як Chlorophyllipt, Dekametoxin, Desmopressin, Desloratadine, Diclofenac, Interferonα, Isosorbidedinitrate, Permethrin, Povidone-iodine, Propolis iSodiumchloride постачають на український ринок лише вітчизняні виробники.

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

Висновки

1. Встановлено, що на фармацевтичному ринку України станом на 01.05.2015 р. зареєстровано 158 найменувань ЛЗ у формі аерозолів та спреїв, які виробляють у 20 країнах світу. Визначено, що 158 найменувань спреїв та аерозолів налічують більш ніж 50 міжнародних непатентованих назв, які включають 19 фармакотерапевтичних груп.

Українські фармацевтичні підприємства виробляють 64 найменування препаратів.

2. Встановлено, що за фармакотерапевтичними групами найбільший асортимент налічують протинабрякові засоби для місцевого застосування порожнини носа (63 ЛЗ). Препарати, що застосовують при захворюваннях горла налічують 25 найменувань ЛЗ, адренергічні препарати для інгаляційного використання – 22 ЛЗ.

Список використаної літератури

1. Фармацевтична енциклопедія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.pharmency-clopedia.com.ua/article/2647/aerozoli

2. *Xueting Li, Min Xue, Otto G. Raabe et al.* 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.

3. *Губин М. М., Азметова Г. В.* Сравнительный анализ лекарственных форм: спрей и аэрозоль. Конструктивные и технологические особенности, преимущества и недостатки // Фармация. – 2008. – № 7. – С. 40–48.

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

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

6. Бриф-анализ фармрынка: итоги августа 2013 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.apteka.ua/article/251331

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

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

Надійшла до редакції 7 квітня 2016 року.

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

СПРЕИ И АЭРОЗОЛИ НА ОТЕЧЕСТВЕННОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

Ключевые слова: аэрозоль, спрей, фармацевтический рынок, лекарственное средство

А Н Н О Т А Ц И Я

Лекарственные препараты для местного применения в форме спреев и аэрозолей широко используют во всех областях медицины.

Принципиальным отличием между аэрозолем и спреем является то, что подача препарата из баллона производится за счет создания в нем избыточного давления, а извлечение лекарственного средства происходит посредством открывания клапана. При использовании спрея подача препарата производится за счет его механического выдавливания поршнем микронасоса. При этом давление во флаконе равно атмосферному.

Цель исследования – изучение фармацевтического рынка Украины на наличие лекарственных средств в форме аэрозолей и спреев.

Анализ отечественного рынка осуществляли при помощи таких методов: маркетингового, системно-поискового. При выполнении исследования использовали данные Государственного реестра лекарственных средств Украины и Компендиума – лекарственные препараты.

Установлено, что на фармацевтическом рынке Украины (на 01. 05. 2015 г.) зарегистрированы 158 наименований препаратов в форме аэрозолей и спреев, которые производят в 20 странах мира. Украинские фармацевтические предприятия производят 64 наименования препаратов. Анализ лекарственных средств в виде аэрозолей и спреев по фармакотерапевтическим группам показал, что наибольший ассортимент насчитывают противоотечные средства для местного применения для полости носа (63 лекарственных средств). Препараты для лечения заболеваний горла представлены 25 лекарственными средствами, адренэргические препараты для ингаляционного применения – 22 препарата, другие группы– от 1 до 10 наименований препаратов.

Украинскими производителями представлены лекарственные средства в виде аэрозолей и спреев, содержащих Chlorophyllipt, Dekametoxin, Desmopressin, Desloratadine, Diclofenac, Interferonα, Isosorbidedinitrate, Permethrin, Povidone-iodine, Propolis и Sodiumchloride.

Иностранные фармацевтические компаниимпортируют на украинский рынок лекарственные средства, содержащие Azelastine, Beclometasone, Benzydamine, Biclotymol, Budesonide, Fluticasone, Fluticasone furoate, Framycetin, Fusafungine, Glycyrrhizinic acid, Hexetidine, Lidocaine, Mometasone, Naphazoline, Phenol, Pyrithione zinc, Seawater, Tramazoline и Undecylenic acid.

Перспективой исследования является создание лекарственных средств в виде пенного аэрозоля для профилактики и лечения гинекологических заболеваний.

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

SPRAY AEROZOLI THE DOMESTIC PHARMACEUTICAL MARKET

Key words: aerozol, sprey, pharmaceutical market, medicinal means

A B S T R A C T

Medications in form of sprays and aerosols for local administration are widely used in all areas of the medicine.

There is a difference between aerosols and sprays. Excessive pressure is used in aerosols and medical product is delivered after opening of the valve.

Medical product in sprays is delivered in result of mechanical pushing by micro-pump plunger. During this process the pressure in the spray is equal to atmospheric one.

The purpose of research – the study of the pharmaceutical market of Ukraine for the presence of drugs in the form of aerosol and spray.

Analysis of the domestic market was carried out using the following methods: marketing and system-search. The study used data from the State Register of Medicinal Products of Ukraine and the Compendium – drugs.

It was found out that 158 names of medical products in form of aerosols and sprays manufactured by 20 countries around the world were registered at pharmaceutical market of Ukraine (as of 01. 05. 2015). In Ukraine manufactured 64 names on aerosols and sprays.

Analysis of medicinal products in form of aerosols and sprays divided by pharmaceutical groups showed that most of them are antihydropics used for local administration for nasal cavities (64 items).

There are 25 medicinal products for treatment of throat diseases and 22 adrenergic medicinal products for pulmonary administration. Other groups are presented by 1 to 10 names of medical products.

The medical products containing Chlorophyllipt, Dekametoxin, Desmopressin, Desloratadine, Diclofenac, Interferonα, Isosorbidedinitrate, Permethrin, Povidone-iodine, PropolisandSodiumchloride in form of sprays and aerosols are presented by Ukrainian manufacturers.

Medical products containing Azelastine, Beclometasone, Benzydamine, Biclotymol, Budesonide, Fluticasone, Fluticasone furoate, Framycetin, Fusafungine, Glycyrrhizinic acid, Hexetidine, Lidocaine, Mometasone, Naphazoline, Phenol, Pyrithione zinc, Seawater, Tramazoline та Undecylenic acid are imported to Ukrainian market by foreign companies.

Prospective researches are related to creating of medical products in form of foam aerosols for treatment and prophylactic of gynecological diseases.

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

ОСВІТА

УДК 651.1:378:00

А. В. КАЙДАЛОВА, канд. фарм. наук, доцент,
О. В. ПОСИЛКІНА, д-р фарм. наук, проф.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ОЦІНЮВАННЯ І РЕЙТИНҐУВАННЯ НАУКОВО-ПЕДАГОГІЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ ВИЩИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ ЯК СКЛАДОВА СИСТЕМИ ЯКОСТІ ВИЩОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОСВІТИ

Ключові слова: рейтинг вищих навчальних закладів, рейтинг науково-педагогічних працівників, оцінювання діяльності науково-педагогічних працівників, рейтингові критерії

Інтеграція вищої фармацевтичної освіти в світовий освітній та науковий простір активізує формування належної системи забезпечення якості надання освітніх послуг майбутнім фахівцям фармацевтичної галузі, тим самим посилює вимоги до науково-педагогічних працівників (НПП) вищих навчальних закладів (ВНЗ). Однією із ключових складових системи забезпечення якості вищої освіти є моніторинг діяльності ВНЗ та НПП. Необхідність побудови ефективної системи оцінювання діяльності НПП набуває важливого значення та потребує дослідження вітчизняного і зарубіжного досвіду для формування наукової методології цього процесу.

Створення належної системи оцінювання та мотивації НПП є важливим інструментом системи управління якістю вищої освіти, у т. ч. фармацевтичної. Одним із методів оцінювання є рейтинґування НПП. Основним завданнням проведення рейтинґування НПП є покращення кількісних і якісних показників діяльності як викладача, так і кафедри для досягнення загальних цілей ВНЗ у підготовці фахівців та конкурентоспроможності на ринку освітніх послуг.

Впровадження рейтингового оцінювання НПП надасть можливості з одного боку сформувати базу даних результатів рейтинґування НПП та кафедр для підготовки необхідної статистичної та аналітичної інформації для планування та підвищення ефективності кадрової політики ВНЗ, а з другого боку – створити конкурентні умови для НПП всередині навчального закладу та стимулювати активність викладачів у навчальній, методичній та науковій діяльності для забезпечення належної якості підготовки фахівців фармацевтичної галузі. Мотивацією участі НПП у рейтинґуванні та самооцінці має бути бажання до покращення якості своєї діяльності та участі у реалізації стратегічних цілей ВНЗ. Для підвищення рівня мотивації та самомотивації НПП необхідно запровадження відповідних методів матеріального (грошове та негрошове) та нематеріального (соціальне, моральне, соціальне-психологічне, творче) стимулювання.

Вирішення цих та інших завдань на шляху визнання фармацевтичної освіти у світових рейтингах неможливе без обґрунтування методичних засад та реалізації першочергових заходів щодо рейтингування НПП.

Дослідження питання рейтингування ВНЗ закладів на світому рівні відображено у наукових працях таких авторів, як О. Балакірєва, Т. Васильєва, Віткін, М. Гжегоцький, М. Головатий, О. Горпинич, В. Гуменюк, М. Загірняк, І. Зварич, Т. Лумпієва, В. Марценюк, І. Станкевич, С. Стрілець, Г. Хімічева та ін. [1–5]. У працях вчених обґрунтовано та розкрито принципи та методологію формування світових рейтингів ВНЗ, досліджено участь вітчизняних навчальних закладів у цих рейтингах тощо.

© А. В. Кайдалова, О. В. Посилкіна, 2016

Важливим аспектом дослідження багатьох вітчизняних вчених є питання моніторингу освітнього процесу та рейтинґування НПП, проте дослідження, присвячені проблемі організації і створення належного методичного забезпечення рейтинґового оцінювання НПП в системі фармацевтичної освіти практично відсутні.

Виконаний аналіз свідчить, що на цей час відсутні науково-обґрунтовані методики рейтинґового оцінювання діяльності НПП. У багатьох ВНЗ діяльність викладача визначається тільки на підставі окремих кількісних характеристик, які не охоплюють всіх видів науково-педагогічної діяльності. До того ж, існуючі підходи до рейтинґового оцінювання викладачів не враховують оцінку викладача з боку колег та студентів. Також існує проблема узгодження і критеріїв відповідності вітчизняних рейтинґів НПП до світових тенденцій.

Отже, розроблення науково-обґрунтованої методології організації рейтинґування НПП вищих фармацевтичних (медичних) закладів, яка б базувалась на врахуванні найкращого вітчизняного і зарубіжного досвіду і створювала умови для підвищення якості навчального процесу і впровадження компетентнісного підходу і принципів Болонської системи, є актуальним.

Метою роботи є дослідження й узагальнення досвіду організації впровадження рейтинґування науково-педагогічних працівників у вітчизняних та зарубіжних ВНЗ та напрацювання методичних підходів до оцінювання роботи викладача вищого навчального закладу як складової системи забезпечення якості вищої фармацевтичної освіти.

Матеріали та методи дослідження

Для виконання поставленої мети використовували такі методи дослідження: системний підхід, інформаційноаналітичний, порівняльний аналіз та узагальнення. Об'єкт дослідження – інформація щодо принципів побудови та методології системи рейтингування ВНЗ та НПП на світовому та національному рівні. Інформаційну базу досліджень становили нормативноправові документи України, міжнародні директиви, рекомендації, дані джерел літератури та всесвітньої мережі інтернет.

Результати дослідження та обговорення

Актуалізація питань інтеграції вітчизняної системи вищої освіти у світовий простір зумовлює ВНЗ робити послідовні кроки на шляху до гармонізації та реформування вітчизняної системи вищої освіти. Особливої актуальності ця проблема набуває для системи вищої фармацевтичної (медичної) освіти. Фармацевтична освіта сьогодні вимагає постійного поліпшення якості підготовки майбутніх фахівців з урахуванням динамічних змін на ринку праці та відповідно до вимог споживачів освітніх послуг. Це потребує удосконалення освітньої політики на підставі впровадження компетентнісного підходу та безперервного підвищення компетентності НПП; розроблення та впровадження системи менеджменту якості; участі в світових освітніх та наукових програмах; постійного оновлення навчально-методичного забезпечення; покращення матеріально-технічної бази; впровадження сучасних інформаційних технологій тощо [6]. Для ефективного функціонування системи забезпечення якості вищої фармацевтичної освіти потрібне зовнішнє та внутрішнє оцінювання (самооцінювання) діяльності ВНЗ. Одним із методів оцінювання діяльності ВНЗ є рейтинґування. Важливою складовою підвищення рейтинґу ВНЗ є впровадження системи рейтинґування НПП.

Сьогодні все більше вітчизняних ВНЗ заради участі у світових та національних рейтингах впроваджують у свою діяльність рейтинґи НПП, кафедр і факультетів. Але на теперішній час в Україні відсутні науково-обґрунтовані методичні підходи до формування та впровадження рейтинґів у діяльність ВНЗ. Для ефективної організації системи рейтинґування слід дослідити її місце в забезпеченні якості вищої фармацевтичної (медичної) освіти (рисунок).

Рейтинґування НПП, кафедр чи факультетів дає змогу ВНЗ, перш за все, своєчасно виявляти резерви щодо підвищення ефективності їх діяльності і удосконалювати систему управління навчальним закладом. Високі позиції ВНЗ у національних рейтингах надають можливість ВНЗ приймати участь у світових рейтингах, розвивати міжнародні програми, а також визначати напрями підвищення конкурентоспроможності на ринку праці тощо.

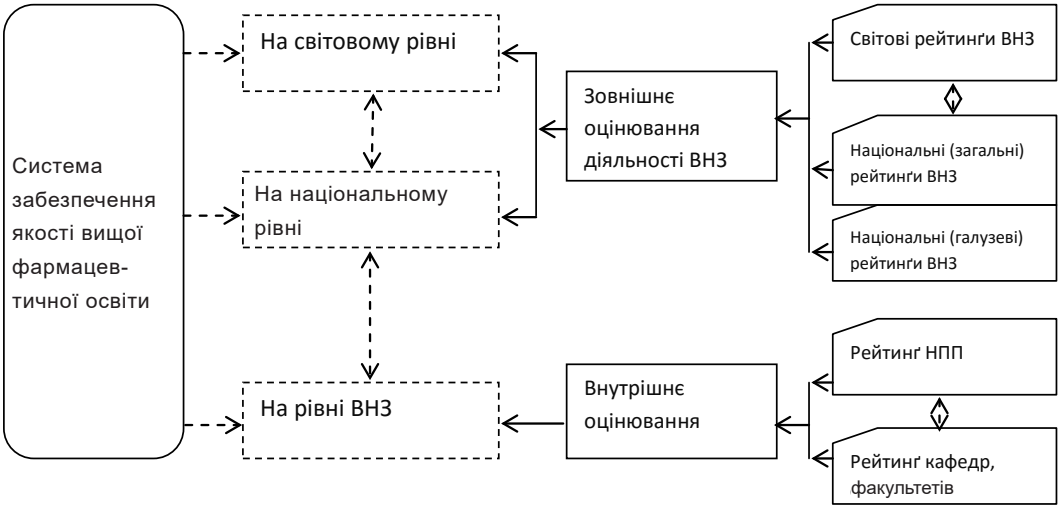


Рис. **Місце системи рейтингування в забезпеченні якості вищої фармацевтичної освіти**

Для розроблення методичних підходів щодо організації системи рейтинґування НПП у ВНЗ фармацевтичного (медичного) профілю нами було проаналізовано зарубіжний та вітчизняний досвід, методологію світових та національних рейтинґів та ін.

Виконаний аналіз свідчить, що професійна поведінка викладачів у США реґламентується Кодексом професійної поведінки викладачів вищої школи. Головною ідеєю Кодексу є повага індивідуальності студента та визнання загального характеру праці викладача і студента у процесі навчання та виховання. До критеріїв оцінювання професійної діяльності викладачів США відносять: уміння зацікавити студентів вивчати навчальну дисципліну, науковий рівень і майстерність викладання, широка обізнаність із навчальної дисципліни, менталітет і світогляд, якість викладання і вміння організувати навчальний процес, ораторські здібності, уміння пояснити новий навчальний матеріал, об’єктивність і вимогливість у процесі навчання, чесність і справедливість у процесі діагностування рівня якості знань студентів, наявність організаторських здібностей та ін. [2].

Слід зауважити, що викладачі університетів США знаходяться в умовах постійної конкуренції та оцінювання як із боку колег, адміністрації, так і з боку студентів та громадськості. Оцінювання здійснюють на засадах комплексного вивчення педагогічної діяльності викладача, де джерелами його оцінки є систематичний формальний та неформальний рейтинґ у студентів; оцінка з боку керівника; рейтинґ серед колег; оцінювання комітету викладачів; зміст конспектів курсу, що викладається; участь викладача в робочих семінарах; залишкові знання студентів; результати іспитів; популярність елективних курсів; думка союзу студентів-випускників; самооцінка [7].

У Великій Британії, поряд з об’єктивними показниками (науковий ступінь, тривалий педагогічний стаж, список наукових публікацій та ін.), велике значення має орієнтованість викладача на вдосконалення якості своєї роботи, особистісне зростан-

ня, перспективність його наукової діяльності, а також вибір осіб, що дають письмову характеристику кандидатам, суб'єктивна думка спеціалізованого комітету, складена за результатами співбесіди [8].

У Німеччині ж рейтингування викладачів ВНЗ здійснюють органи управління освітою і оцінюють наукову та педагогічну діяльність. Суб'єктами оцінювання є абітурієнти, студенти, викладачі тощо. Оцінювання діяльності НПП розглядається як складова системи управління якістю вищої освіти. В професійній діяльності викладачів використовують такі види оцінювання: атестація один раз у 6 років, оцінювання «за необхідністю», оцінювання педагогічної діяльності викладачів із підвищенням заробітної плати один раз у 2 роки [8].

В Україні питання рейтинґування та оцінки НПП на законодавчому рівні були започатковані у Концептуальних засадах розвитку педагогічної освіти України та її інтеграції в європейський освітній простір (2004 р.), проекті Закону України «Про вищу освіту» (2011 р.) і відображені у Законі України «Про вищу освіту» (2015 р.), Національній стратегії розвитку освіти в Україні на 2012–2021 рр. (2012 р.). Але до сих пір не розроблені науково-методичні засади до формування рейтинґового оцінювання ННП у ВНЗ. [5].

Визначення рейтингу сприяє об'єктивному аналізу якості НПП, активізації та стимулюванню їхньої професійної діяльності, усуненню наявних недоліків і спрямуванню діяльності НПП на розв'язання актуальних для ВНЗ завдань. Запровадження системи визначення рейтингу НПП спрямовано на підвищення мотивації викладачів до продуктивної праці, створення умов змагальності та здорової конкуренції в колективі [9–11].

Метою впровадження рейтингу НПП вищого навчального закладу є оцінювання якості діяльності викладачів. Серед основних завдань рейтингового оцінювання НПП слід визначити:

– удосконалення та підвищення результативності діяльності НПП;

– стимулювання розвитку та професійного зростання шляхом виконання об'єктивного і всебічного аналізу;

– оцінювання та контроль рівня й ефективності діяльності НПП;

– забезпечення прозорості та об'єктивності оцінювання діяльності кожного НПП;

– створення можливостей для самоконтролю та самооцінки НПП;

– забезпечення змагальності та здорової конкуренції;

– підвищення мотивації та самомотивації НПП.

У процесі дослідження також з'ясовано, що відповідно до критерію «якість науково-педагогічного потенціалу» у Національній системі рейтинґового оцінювання діяльності ВНЗ оцінюються кадрові ресурси університету, які забезпечують якість освітніх послуг. Критерій оцінюється за допомогою 19 рейтинґових індикаторів. Ці індикатори визначають якість НПП через оцінювання штатних викладачів, що мають наукові ступені (доктор наук, кандидат наук) або вчені звання (професор, доцент) і працюють на повну ставку та характеризують результативність їхньої науково-методичної роботи (написання підручників та навчальних посібників) [11].

З метою визначення науково-методичних підходів до формування та запровадження рейтингів НПП авторами був досліджений досвід вітчизняних ВНЗ щодо існуючих методик рейтингування. Так, у Київському національному університеті ім. Т. Шевченка запропоновано оцінювання ефективності роботи НПП на підставі показників, за допомогою яких можна охарактеризувати якість проведення навчальних занять, якість оцінювання успішності студентів, рівень навчально-методичних розробок, підвищення кваліфікації, участь у методичній, науковій, організаційній, профорієнтаційній та інших видах робіт [12].

У роботі [13] представлено інформаційну систему рейтинґового оцінювання діяльності викладачів вищих медичних (фармацевтичних) навчальних закладів (ВМ(Ф) НЗ), в основу якої покладено систему рейтингових індикаторів та коефіцієнтів пріоритетності, які ґрунтуються на оцінюванні внеску викладача в діяльність навчального закладу. Систему реалізовано у вигляді інтернет-проекту на основі технологій Java Servlet, JSP.

Аналіз основних підходів рейтингового оцінювання НПП у Запорізькому державному медичному університеті продемонстрував, що рейтингова система оцінювання діяльності структурних підрозділів університету та його професорсько-викладацького складу навчального закладу має на меті належну організацію узагальнення результатів різних аспектів діяльності та визначення шляхів удосконалення роботи кафедр і викладачів, підвищення їхньої творчої активності, порівняння та аналізу результатів роботи факультетів і кафедр одного напряму діяльності, формування пріоритетних напрямів у навчальній, методичній і науковій сферах, а також є об'єктивним критерієм системи матеріального стимулювання праці викладачів. Рейтингова оцінка діяльності кожного викладача цього ВНЗ є об'єктивним підґрунтям роботи атестаційної комісії в період оформлення або продовження особистого контракту. Об'єктом оцінювання є навчальна, навчально-методична, наукова, лікувально-діагностична робота; міжнародне, державне визнання та соціально-громадська активність та виховна робота та інші види діяльності. Кращі викладачі представлені у рейтингу «ТОП-20» ЗДМУ [14].

Як свідчить аналіз, окремі ВНЗ під час визначення рейтингу НПП поділяють їх на категорії: доктор наук із ученим званням професора, доктор наук із ученим званням доцента, кандидат наук із ученим званням професора, кандидат наук із ученим званням доцента, кандидат наук без ученого звання, викладач без наукового ступеня [11, 12, 14–17].

З метою поліпшення якості освітніх послуг та визначення рейтингу ВНЗ медичного та фармацевтичного профілю на законодавчому рівні було видано Наказ МОЗ України від 22. 11. 2013 р. № 1000 «Про рейтингове оцінювання діяльності вищих навчальних закладів IV рівня акредитації та закладів післядипломної освіти МОЗ України» [8]. Реалізація відповідних заходів у ВНЗ, підпорядкованих МОЗ України, зумовила впровадження рейтингової системи оцінювання викладачів у Буковинському державному медичному університеті, Запорізькому державному медичному університеті, Харківському національному медичному університеті, Тернопільському державному медичному університеті ім. І. Горбачевського та ін.

Аналіз систем рейтингування викладачів вітчизняних ВНЗ дав змогу з'ясувати, що його здійснюють переважно за такими напрямами: навчально-методична; наукова, науково-технічна та інноваційна; міжнародна, організаційна (у тому числі профорієнтаційна); державне та галузеве визнання та інші види діяльності. Також встановлено, що напрямом рейтингування у медичних та фармацевтичних ВНЗ є лікувально-діагностична робота. У процесі наукового пошуку доведено, що у вітчизняних та зарубіжних ВНЗ не існує єдиних методичних підходів до організації рейтингового оцінювання НПП.

Вищевикладене дає підстави зробити висновок, що переважна більшість вітчизняних ВНЗ розробляє власні положення про рейтинґи та здійснює оцінювання якості діяльності НПП відповідно до визначених критеріїв.

Аналіз методології формування світових рейтингів (ARWU, QS, THE, Webometrics, 4ICU, PRSPWU, CWTS, URAP, CWUR, RUR, GWC, U-Multirank, SCImago Institutions) свідчить, що вони визначають такі групи ранжування: наукова діяльність, якість освіти, компетентність викладачів, академічна продуктивність, міжнародна діяльність [19].

Аналіз методології національних рейтингів України (ЮНЕСКО «Топ 200», «КОМПАС», «Консолідований рейтинґ ВНЗ України», «Рейтинґ ВНЗ України» (журнал «Кореспондент»), Рейтинґ ВНЗ (журнал «Деньги»), Рейтинґ МОН України, Рейтинґ МОЗ України) свідчить, що вони формують рейтинґ за такими показниками: якість НПП, наукова діяльність, якість навчання, міжнародна діяльність та визнання, рівень задоволеності наданням освітніх послуг ВНЗ, виховна робота, лікувальна робота, матеріально-технічне забезпечення, фінансова і господарська діяльність та ін. [11].

Таким чином, вищезазначене дає змогу аргументовано стверджувати, що для впровадження рейтингового оцінювання НПП у фармацевтичному ВНЗ необхідно реалізувати такі першочергові заходи:

– розробити наукові принципи рейтинґування викладачів на основі узагальнення найкращого вітчизняного та зарубіжного досвіду;

– оцінити готовність керівництва до впровадження рейтинґового оцінювання НПП та вироблення управлінських рішень з метою забезпечення якісної освітньої діяльності;

– розробити відповідні методики на рівні ВНЗ щодо впровадження рейтинґового оцінювання НПП;

– удосконалити систему мотивації НПП до активної високопродуктивної діяльності, професійного удосконалення й особистісного розвитку, формування власного іміджу викладача та вклад у імідж ВНЗ на підставі врахування результатів рейтинґового оцінювання;

– забезпечити участь НПП і роботодавців у розробленні оціночних критерії;

– організувати навчання НПП для оволодіння основними принципами і критеріями рейтинґового оцінювання;

– впровадити автоматизоване оброблення рейтинґових показників на рівні ВНЗ;

– побудувати систему внутрішнього та зовнішнього моніторингу якості освітнього процесу;

– здійснювати корегування критеріїв;

– систематично аналізувати якість діяльності НПП та інформувати про результати рейтинґового оцінювання;

– стимулювати та морально й матеріально заохочувати НПП, що одержали кращі рейтинґові результати.

Висновки

1. Проаналізовано методичні підходи побудови рейтингів НПП у ВНЗ Великої Британії, Німеччини, США та у деяких університетах України. Досліджено існуючий досвід рейтинґового оцінювання викладачів у вітчизняних та зарубіжних вищих навчальних закладах. Встановлено, що об'єктами рейтинґування НПП є якість навчально-методичної, наукової та організаційно-виховної та ін. видів діяльності; професіоналізму, майстерності, компетентностей та якостей викладачів.

2. Доведено, що для формування належної системи забезпечення якості вищої фармацевтичної освіти необхідне створення та впровадження системи рейтинґування НПП та забезпечення її взаємозв'язку і взаємодії із управлінням якістю.

3. Визначено першочергові заходи для побудови ефективної і дієвої системи рейтингування НПП вищих фармацевтичних закладів з урахуванням зарубіжного та національного досвіду, а саме: необхідно розробити відповідні методики на рівні ВНЗ щодо впровадження рейтинґового оцінювання НПП, забезпечити участь НПП і роботодавців у розробленні оціночних критеріїв та побудувати відповідну систему внутрішнього та зовнішнього моніторингу якості освітнього процесу та ін.

Список використаної літератури

1. *Васильєва Т. А.*, *Лєонов С. В., Багмет К. В.* Вітчизняний досвід оцінки ефективності науково-педагогічних працівників [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://dspace.uabs.edu.ua/bitstream

2. *Зварич І. М.* Теоретичні і методичні засади оцінювання професійної діяльності викладачів у вищих навчальних закладах США (друга половина XX – початок XXI століття): Автореф. дис. ... докт. пед. наук: 13.00.01 / НПУ ім. М. П. Драгоманова. – К., 2015. – 42 с.

3. *Лумпієва Т. П., Волков О. Ф.* Оцінка якості діяльності викладача [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://ea.dgtu.donetsk.ua:8080/jspui/handle/123456789/9090

4. *Марценюк В. П., Швед М. І., Гураль С. Я.* Концептуальні підходи до визначення рейтингу наукової діяльності викладачів ВМ(Ф)НЗ України // Медична інформатика та інженерія. – 2009. – № 1. – С. 8–13.

5. *Стрілець С.* Рейтингове оцінювання діяльності викладача як складова покращення якості освітніх послуг вищих навчальних закладів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://library.udpu.org.ua

6. *Вуж Т. Є., Ревіна Т. Г.* Стратегічні напрями діяльності вищих медичних навчальних закладів у реалізації Національної стратегії побудови нової системи охорони здоров'я України / Тези доп. навч.-метод. конф. «Проблеми та перспективи вищої медичної школи у розробці та реалізації національної стратегії побудови нової системи охорони здоров'я в Україні на період 2015–2025 рр.», м. Вінниця, 25 березня 2015 року. – С. 24–26.

7. *Різниченко С. Т.* До проблеми атестації науково-педагогічних кадрів в США / Теоретичні питання освіти і виховання: Зб. наук. праць. – 2000. – Вип. 9. – С. 112–116.

8. *El-Khawas E.* Staffing Issues in the Next Decade: Complex and Challenging // Higher Education Policy. – 1994. – V. 7, N 2. – P. 43–44.

9. *Васильева Е. Ю.* Рейтинг преподавателей, факультетов и кафедр в ВУЗе: Метод. пособие. – СПб.: Изд-во РГПУ им. А. И. Герцена, 2007. – 159 с.

10. *Лісовий В. М., Капустняк В. А., Гетьман В. О. та ін.* Сучасні підходи до рейтингового оцінювання діяльності науково-педагогічних працівників вищих навчальних закладів // Мед. освіта. – 2014. – № 4 (65). – С. 57–161.

11. Положення про національну систему рейтингового оцінювання діяльності вищих навчальних закладів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://zakon3.rada.gov.ua /laws/show/z0018-12

12. Програма заходів із забезпечення якості освіти у Київському національному університеті імені Т. Шевченка [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.univ.kiev.ua

13. *Марценюк В. П., Стаханська О. О.* Інформаційна система рейтингового оцінювання діяльності викладачів ВМ(Ф)НЗ України // Мед. інформатика та інженерія. – 2009. – № 3. – С. 13–19.

14. Положення про рейтингову систему оцінки діяльності кафедр і викладачів ЗДМУ [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.zsmu.edu.ua/tip_685.html

15. *Павлиш В. А., Давидчак О. Р., Жук Л. В. та ін.* Положення про оцінювання роботи науково-педагогічних працівників кафедри та визначення їхніх рейтингів. – Львів: Національний університет «Львівська політехніка», 2015. – 16 с.

16. Положення про визначення рейтингів науково-педагогічних працівників Харківського Національного університету ім. В. Каразіна [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.univer.kharkov.ua

17. Рейтингове оцінювання викладача, кафедри і факультету (інституту): Метод. рекомендації для розрахунків / Уклад. *О. Б. Герасимчук*. – Луцьк: Волин. нац. ун-т ім. Лесі Українки, 2011. – 20 с.

18. Наказ МОЗ України від 22. 11. 2013 р. № 1000 «Про рейтингове оцінювання діяльності вищих навчальних закладів IV рівня акредитації та закладів післядипломної освіти МОЗ України» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua /portal/dn_20131122_1000.html

19. *Кайдалова А. В., Посилкіна О. В.* Теоретико-методологічні підходи до оцінювання якості вищої освіти в контексті світових рейтингів вищих навчальних закладів // Фармац. часопис. – 2015. – № 4 (36) – С. 75–81.

Надійшла до редакції 10 березня 2016 року.

А. В. Кайдалова, О. В. Посилкина
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ОЦЕНКА И РЕЙТИНГ НАУЧНО-ПЕДАГОГИЧЕСКИХ СОТРУДНИКОВ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ КАК СОСТАВЛЯЮЩАЯ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА ВЫСШЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Ключевые слова: рейтинг высших учебных заведений, рейтинг научно-педагогических сотрудников, оценивание деятельности научно-педагогических работников, рейтинговые критерии

А Н Н О Т А Ц И Я

Интеграция высшего фармацевтического образования в мировое образовательное и научное пространство активизирует формирование надлежащей системы обеспечения качества предоставления образовательных услуг будущим специалистам фармацевтической отрасли, тем самым усиливает требования к научно-педагогическим сотрудникам высших учебных заведений. Одной из ключевых составляющих системы обеспечения качества высшего образования является мониторинг деятельности высших учебных заведений и научно-педагогических сотрудников.

Внедрение рейтингового оценивания научно-педагогических сотрудников предоставит возможности сформировать базу данных результатов рейтинга научно-педагогических сотрудников и кафедр для подготовки необходимой статистической и аналитической информации, а также создать конкурентные условия для сотрудников внутри учебного заведения и стимулировать активность преподавателей в учебной, методической и научной деятельности для обеспечения надлежащего качества подготовки специалистов фармацевтической отрасли.

Целью работы является исследование и обобщение опыта организации формирования рейтинга научно-педагогических сотрудников в национальных и зарубежных высших учебных заведениях и наработки методических подходов к оценке работы преподавателя высших учебных заведений как составляющей системы обеспечения качества высшего фармацевтического образования.

Для выполнения поставленной цели использованы следующие методы исследования: системный подход, информационно-аналитический, сравнительный анализ и обобщение. Объект исследования – информация относительно принципов построения и методологии системы рейтинга высших учебных заведений и научно-педагогических сотрудников на мировом и национальном уровне. Информационную базу исследований составили нормативно-правовые документы Украины, международные директивы, рекомендации, данные источников литературы и всемирной сети интернет.

В ходе исследований проанализированы методические подходы построения рейтингов научно-педагогических сотрудников в высших учебных заведениях Великобритании, Германии, США и в некоторых университетах Украины. Исследован существующий опыт рейтингового оценивания преподавателей в отечественных и зарубежных высших учебных заведениях. Установлено, что объектами рейтинга научно-педагогических сотрудников являются качество учебно-методической, научной и организационно-воспитательной и других видов деятельности; профессионализма, мастерства, компетентностей преподавателей.

Доказано, что для формирования надлежащей системы обеспечения качества высшего фармацевтического образования необходимо создание и внедрение системы рейтинга научно-педагогических сотрудников и обеспечение ее взаимосвязи и взаимодействия с управления качеством.

Определены первоочередные меры для построения эффективной системы рейтинга научно-педагогических сотрудников высших фармацевтических заведений с учетом зарубежного и национального опыта, а именно: необходимо разработать соответствующие методики на уровне высших учебных заведений по внедрению рейтингового оценивания научно-педагогических сотрудников, обеспечить участие преподавателей и работодателей в разработке оценочных критериев и построить соответствующую систему внутреннего и внешнего мониторинга качества образовательного процесса и др.

A. V. Kaydalova, O. V. Posilkina
National University of Pharmacy, Kharkiv

ASSESSMENT AND RANKING OF SCIENTIFIC-PEDAGOGICAL STAFF OF THE UNIVERSITY AS A COMPONENT OF THE QUALITY ASSURANCE SYSTEM OF HIGHER PHARMACEUTICAL EDUCATION

Key words: University ranking, ranking of scientific and pedagogical staff, estimation of activity of scientific and pedagogical staff, the rating criteria

A B S T R A C T

Integration of higher pharmaceutical education in the world educational and scientific space activates the formation of a proper system of quality assurance of educational services to future professionals in the pharmaceutical industry, there by amplifies the requirements of scientific and pedagogical staff higher education institutions. One of the key components of the quality assurance system of higher education is monitoring the activities of Universities and scientific and pedagogical staff.

The introduction of the rating evaluation, the scientific and pedagogical staff will provide opportunities to build the database of results of the rating of the scientific and pedagogical staff and departments to prepare necessary statistical and analytical information, as well as to create competitive conditions for scientific and pedagogical staff inside the institution and to stimulate the activity of teachers in the educational, methodological and scientific activities to ensure the proper quality of training of specialists of the pharmaceutical industry.

The aim of this work is the study and generalization of experience in organizing the formation of the scientific and pedagogical staff rating in national and foreign Universities and developments in methodological approaches to assessing the performance of University teachers as part of the quality assurance system of higher pharmaceutical education.

To fulfill this goal, the following research methods: systemic approach, analytical, comparative analysis and generalization. The object of research is information regarding principles and methodologies of the rating system of Universities and scientific and pedagogical staff at the global and national level. The information base of the study was normative legal documents of Ukraine, international guidelines, recommendations, data sources, literature and the world of the Internet.

The studies analysed the methodological approaches of ranking scientific and pedagogical staff in Universities in the UK, Germany, USA and some universities of Ukraine. Researched the current experience rating assessment of teachers in Russian and foreign higher educational institutions. It is established that objects of PS are rating the quality of educational and methodical, scientific and organizational and educational and other activities; professionalism, skill, competencies and qualities of teachers.

It is proved that for the formation of a proper system of quality assurance of higher pharmaceutical education is necessary the creation and implementation of the rating system, the scientific and pedagogical staff and its linkages and interaction with quality management.

Identified priority measures to build an effective system of rating of scientific and pedagogical staff higher pharmaceutical institutions, taking into account international and national experiences, namely the need to develop appropriate techniques at the College level for introduction of rating assessment of the scientific and pedagogical staff; to ensure the participation of the scientific and pedagogical staff and employers in the development of evaluation criteria and to build an appropriate system of internal and external monitoring of quality of educational process, etc.

Електронна адреса для листування з авторами: kajdalova.a@gmail.com

УДК 547.857.3.057.03/.04-026.8

Д. Г. ІВАНЧЕНКО, канд. фарм. наук, доцент
Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 8-БРОМО-3-МЕТИЛ-7-α-МЕТИЛБЕНЗИЛКСАНТИНУ

Ключові слова: синтез, ксантин, амінопохідні, ПМР-спектроскопія

Рівень розвитку сучасної фармацевтичної науки в першу чергу визначається впровадженням у медичну практику нових, ефективніших та нетоксичних лікарських засобів. Проблема пошуку нових препаратів залежить від наявності в арсеналі фармакологів значної кількості оригінальних та перспективних біоактивних сполук (хімічні «бібліотеки»), що значно полегшує та прискорює їх тестування *in vitro* та *in vivo*. У зазначеному аспекті особлива роль надається синтетичним сполукам природного походження, які наразі успішно застосовують у медичній практиці. Цим вимогам цілком відповідають похідні пурину (дипрофілін, пентоксифілін, теофібрат та ін.), які знайшли широке застосування для лікування різноманітних захворювань [1]. Останні дослідження вітчизняних [2–4] та закордонних [5–7] вчених свідчать про значну перспективу синтетичних похідних ксантину для створення нових лікарських засобів різноманітної дії.

Метою роботи було розроблення методів синтезу нових похідних 8-бромо-3-метил-7-α-метилбензилксантину, як основи для подальшої хімічної модифікації ксантинової молекули, та вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей.

Матеріали та методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП-М (прилад для визначення температури плавлення твердих речовин, Росія). Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube (Німеччина). ПМР-спектри було знято на спектрометрі Bruker SF-200 (Німеччина), робоча частота 200 МГц, розчинник – диметилсульфоксид (ДМСО), внутрішній стандарт – тетраметилсілан (ТМС). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Аналітичні дані синтезованих сполук наведено в таблицях 1, 2.

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук

Сполука	$T_{плавл}$, °С	Емпірична формула	Вихід, %
II	226–228	$C_{14}H_{13}BrN_4O_2$	67,4
III	223–224	$C_{18}H_{22}N_6O_2$	69,0
IV	218–219	$C_{19}H_{24}N_6O_2$	86,0
V	154–155	$C_{20}H_{28}N_6O_2$	90,9
VI	225–226	$C_{20}H_{23}N_7O_2$	76,9
VII	227–229	$C_{14}H_{16}N_6O_2$	90,0
VIII	267–269	$C_{25}H_{23}N_7O_3$	79,0
IX	265–267	$C_{24}H_{22}BrN_7O_3$	65,0

Синтез 8-бромо-3-метил-7-α-метилбензилксантину (II). Суміш 24,5 г (0,1 моль) 8-бромо-3-метилксантину (I) [8], 9,24 г (0,11 моль) $NaHCO_3$, 15,5 г (0,11 моль) α-метилбензилхлориду, 100 мл диметилформаміду (ДМФА) кип'ятять 1 год, охолоджують, розводять водою до 1 л, додають 3 мл 25%-го NH_4OH, осад відфільтровують, промивають водою, 50%-м розчином пропанолу-2 (100 мл) та кристалізують із водного діоксану.

© Д. Г. Іванченко, 2016

Синтез 3-метил-7-α-метилбензил-8-(піперазиніл-1)-ксантину (III). Розчин 3,49 г (0,01 моль) бромоксантину II, 2,58 г (0,03 моль) піперазину, 30 мл метоксіетанолу кип'ятять 3 год, охолоджують, розводять водою до 150 мл, осад відфільтровують, промивають водою, переносять у стакан, додають 50 мл води та 2 мл $HCl_{конц}$, перемішують і фільтрують, фільтрат нейтралізують $NaHCO_3$, осад відфільтровують, промивають водою, сушать.

Аналогічно одержують та очищують 8-амінопохідні IV–VI.

Синтез 8-гідразино-3-метил-7-α-метилбензилксантину (VIII). Розчин 3,49 г (0,01 моль) бромоксантину (II), 5 мл (0,1 моль) гідразину гідрату, 30 мл води та 40 мл діоксану кип'ятять 2 год і фільтрують, фільтрат охолоджують, додають 50 мл води, осад відфільтровують, промивають водою та кристалізують із водного діоксану.

Синтез3-метил-7-α-метилбензил-8-(1-R_2-індолон-2-іліден-3)-гідразиноксантинів (VIII, IX). До гарячого розчину 0,9 г (0,003 моль) гідразиноксантину VII у суміші 20 мл води, 20 мл діоксану та 5 крапель $HCl_{конц}$ додають 0,004 моль відповідного ізатину, кип'ятять 15 хв, охолоджують, додають 20 мл води, осад відфільтровують, промивають водою, 50%-м розчином пропанолу-2, діетиловим етером та кристалізують із водного ДМФА.

Результати дослідження та обговорення

Відповідно до поставленої мети реакцією 8-бромо-3-метилксантину (I) [8] з α-метилбензилхлоридом у ДМФА в присутності еквімолярної кількості $NaHCO_3$ одержали 8-бромо-3-метил-7-α-метилбензилксантин (II) (рисунок), який раніше [8] одержали взаємодією калієвої солі 8-бромо-3-метилксантину з α-метилбензилхлоридом в ДМФА. Слід зазначити, що запропонований нами спосіб синтезу бромоксантину II не потребує попереднього одержання калійної солі бромоксантину I та дає змогу підвищити вихід цільового продукту.

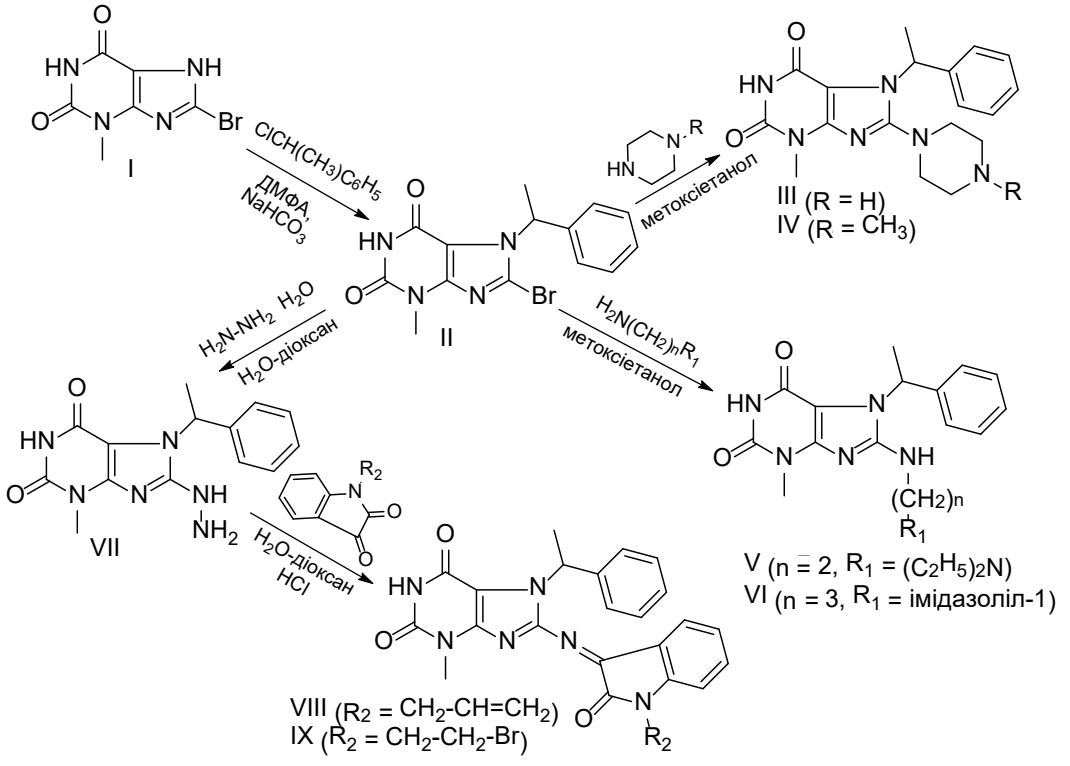


Рис. **Схема синтезу похідних 8-бромо-3-метил-7-α-метилбензилксантину**

Таблиця 2

Величини хімічного зсуву в ПМР-спектрах 8-заміщених 3-метил-7-α-метилбензилксантину

Сполука	δ-Шкала, м. ч.					
	$CH_{аром}$	N^1H (с, 1Н)	N^7CH (кв, 1Н)	N^3CH_3 (с, 3Н)	CCH_3 (д, 3Н)	Інші сигнали
II	7,32-7,25 (м, 5Н)	11,17	6,22	3,37	2,05	–
III	7,32-7,23 (м, 5Н)	10,79	5,66	3,35	1,95	2,95 (м, 4Н) – $(CH_2)_2$; 2,78 (м, 4Н) – $(CH_2)_2$
IV	7,32-7,22 (м, 5Н)	10,76	5,65	3,37	1,96	3,0 (м, 4Н) – $(CH_2)_2$; 2,45 (м, 4Н) – $(CH_2)_2$; 2,24 (с, 3Н) – NCH_3
V	7,32-7,22 (м, 5Н)	10,43	5,89	3,33 (м, 5Н) $+NHCH_2$	1,89	6,07 (т, 1Н) – C^8NH; 2,50 (т, 2Н) – NCH_2; 2,44 (кв, 4Н) $–N(CH_2)_2$; 0,94 (т, 6Н) – $C(CH_3)_2$
VI	7,32-7,21 (м, 5Н); 7,49 (с, 1Н); 7,07 (с, 1Н); 6,80 (с, 1Н)	10,40	5,80	3,33 (м, 5Н) $+NHCH_2$	1,95	6,68 (т, 1Н) – C^8NH; 3,91 (т, 2Н) – NCH_2; 1,99 (м, 2Н) – CCH_2
VII	7,36-7,21 (м, 5Н)	10,81	5,86	3,35	2,02	8,12 (с, 1Н) – NH; 4,33 (с, 2Н) – NH_2
VIII	7,48-7,05 (м, 9Н)	10,96	6,39	3,40	2,07	12,81 (с, 1Н) – NH; 5,89 (м, 1Н) – CH=; 5,20 (д, 2Н) – CH_2=; 4,39 (д, 2Н) – NCH_2
IX	7,48-7,10 (м, 9Н)	10,89	6,41	3,40	2,08	12,77 (с, 1Н) – NH; 4,22 (т, 2Н) – CH_2Br; 3,79 (т, 2Н) – NCH_2

Надалі ми вивчали реакції синтезованого бромоксантину II із деякими N-вміщуючими нуклеофілами. Встановлено, що кип'ятіння останнього з надлишком первинного чи вторинного гетероциклічного аміну в середовищі метоксіетанолу веде до утворення відповідних 8-амінозаміщених 3-метилксантину III–VI. Необхідно зазначити, що 8-аміноксантини III–VI є перспективними синтонами для подальшого пошуку біоактивних сполук у ряду N-метильованих ксантинів. Реакцією бромоксантину II із надлишком гідразину гідрату в суміші вода–діоксан аналогічно [9] отримано 8-гідразиноксантин VII, який за короткочасового нагрівання з N-заміщеними ізатину у водному діоксані в присутності каталітичної кількості концентрованої хлоридної кислоти утворює відповідні 8-(індолон-2-іліден-3)-гідразиноксантини VIII, IX.

Будову синтезованих речовин однозначно підтверджують дані ПМР-спектроскопії (табл. 2).

Так, наприклад, у спектрі ПМР імідазолілпропіламіноксантину VI чітко реєструються синглети амідного та N_3-метильних протонів урацилової частини молекули за 10,40 м. ч. та 3,33 м. ч. відповідно. Наявність замісника у положенні 7 молекули доводять мультиплет в інтервалі 7,32–7,21 м. ч. (5H), квартет за 5,80 м. ч. (1H) та дублет за 1,95 м. ч. (3H), зумовлені резонансним поглинанням ароматичних, метинового та метильних протонів відповідно. Наявність залишку аміну в положенні 8 ксантинової молекули підтверджують чіткі синглети імідазольних протонів за 7,49 м. ч. (1H), 7,07 м. ч. (1H) та 6,80 м. ч. (1H). Протони метиленових груп реєструються у вигляді триплету за 3,91 м. ч. (2H), мультиплетів за 1,99 м. ч. (2H) та 3,33 м. ч. (2H) (співпадає з синглетом протонів N_3-метильної групи). Протон аміногрупи в положенні 8 фіксується в слабкішому полі у вигляді триплету за 6,68 м. ч. (1H). У спектрах гідразонів VIII, IX протони гідразинового залишку фіксуються в дуже слабкому полі за 12,81 м. ч. (1H) та 12,77 м. ч. (1H) відповідно. Інтенсивність, форма та розташування сигналів протонів залишку ізатину повністю відповідає їх будові.

Таким чином можна стверджувати, що структура синтезованих похідних ксантину підтверджена експериментальними даними. Слід також зазначити значну перспективу синтезованих сполук для подальшої модифікації молекули ксантину як вихідних синтонів для синтезу нових біоактивних речовин.

Висновки

1. Розроблено простий лабораторний метод синтезу 8-бромо-3-метил-7-α-метилбензилксантину як основи для подальшої хімічної модифікації ксантинової молекули.

2. Отримано неописані раніше 8-аміно- та 8-гідразинозаміщені 3-метил-7-α-метилбензилксантину в результаті взаємодії 8-бромо-3-метил-7-α-метилбензилксантину з N-вміщуючими нуклеофілами.

3. Вивчено фізико-хімічні властивості одержаних речовин та показана синтетична перспектива синтезованих сполук.

Список використаної літератури

1. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. – Изд. 16-е, перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая волна», 2012. – 1216 с.

2. *Belenichev I. F., Aleksandrova K. V., Nosach S. G. et al.* New xanthine derivative B-YR-2 as antioxidant modulator of post-stroke damage of sensorimotor cortex neurons in rats // Elixir Pharmacy. – 2014. – V. 76. – P. 28286–28292.

3. *Aleksandrova K. V., Levich S. V., Belenichev I. F., Shkoda A. S.* Research of energotropic properties of 3-benzylxanthine derivative – prospective neuroprotector // Inter. J. Pharmacy. – 2015. – V. 5, N 17. – P. 1–4.

4. *Білай І. М., Александрова К. В., Левіч С. В. та ін.* Дослідження гіпоглікемічної активності похідних 3-бензил-8-метилксантину // Акт. пит. фарм. мед. науки і практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 89–92.

5. *Mak G., Hanania N. A.* New bronchodilators // Curr. Op. Pharmacol. – 2012. – N 12. – P. 238–245.

6. *Song B., Xiao T., Qi X.* Design and synthesis of 8-substituted benzamido-phenylxanthine derivatives as MAO-B inhibitors // Bioorg. Med. Chem. Let. – 2012. – V. 22, Is. 4. – P. 1739–1742.

7. *Mohamed T., Osman W., Tin G., Rao P. N.* Selective inhibition of human acetylcholinesterase by xanthine derivatives: In vitro inhibition and molecular modeling investigations // Ibid. – 2013. – N 23. – P. 4336–4341.

8. *Прийменко Б. А., Романенко Н. И., Гармаш С. Н. и др.* Получение 3-метил-8-бромксантина и его алкилирование // Укр. хим. журн. – 1985. – Т. 51, № 6. – С. 660–663.

9. *Романенко Н. И., Пехтерева Т. М., Червинский А. Ю. и др.* Синтез и ПМР-спектроскопическое изучение 8-ацетилгидразиноксантинов // Там же. – 1988. – Т. 54, № 12. – С. 1305–1309.

Надійшла до редакції 4 травня 2016 року.

Д. Г. Иванченко
Запорожский государственный медицинский университет

СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 8-БРОМО-3-МЕТИЛ-7-α-МЕТИЛБЕНЗИЛКСАНТИНА

Ключевые слова: синтез, ксантин, аминопроизводные, ПМР-спектроскопия

А Н Н О Т А Ц И Я

Уровень развития современной фармацевтической науки определяется внедрением в медицинскую практику новых, эффективных и нетоксичных лекарственных средств. Проблема поиска новых препаратов зависит от наличия в арсенале фармакологов значительного количества оригинальных и перспективных биоактивных соединений. В этом аспекте особенная роль уделяют синтетическим соединениям природного происхождения, успешно используемым в медицинской практике. Последние исследования отечественных и иностранных ученых свидетельствуют о значительной перспективе синтетических производных ксантина в создании новых лекарственных средств различного действия.

Целью работы является синтез неописанных ранее производных 8-бром-3-метил-7-α-метилбензилксантина, как основы для дальнейшей химической модификации ксантиновой молекулы, и изучение их физико-химических свойств.

Температуру плавления определяли открытым капиллярным способом на приборе ПТП-М. Элементный анализ проводили на приборе Elementar Vario L cube, ПМР-спектры снимали на спектрометре Bruker SF-200.

Нагревание 8-бром-3-метилксантина с α-метилбензилхлоридом в ДМФА приводит к образованию 8-бром-3-метил-7-α-метилбензилксантина. Кипячением последнего с избытком первичного или вторичного гетероциклического амина в среде метоксиэтанола синтезированы соответствующие 8-аминозамещенные 3-метилксантина. Реакцией исходного бромоксантина с избытком гидразин гидрата в смеси вода–диоксан получен 8-гидразиноксантин, который при кратковременном нагревании с N-замещенными изатина в водном диоксане образует соответствующие 8-(индолон-2-илиден-3)-гидразиноксантины. Структуру синтезированных веществ подтвердили методом ПМР-спектроскопии.

Разработан простой лабораторный метод синтеза 8-бром-3-метил-7-α-метилбензилксантина как основы для дальнейшей химической модификации ксантиновой молекулы. Получены неописанные ранее 8-амино- и 8-гидразинозамещенные 3-метил-7-α-метилбензилксантина в результате взаимодействия 8-бром-3-метил-7-α-метилбензилксантина с N-содержащими нуклеофилами. Изучены физико-химические свойства синтезированных соединений и показана синтетическая перспектива полученных веществ.

D. G. Ivanchenko
Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS AND PHYSICAL-CHEMICAL PROPERTIES OF 8-BROMO-3-METHYL-7-α-METHYLBENZYLXANTHINE DERIVATIVES

Key words: synthesis, xanthine, aminoderivatives, NMR-spectroscopy

A B S T R A C T

The level of modern pharmaceutical science development is determined by the introduction in medical practice of new effective and non-toxic drugs. The problem of new drugs search depends on the presence in the arsenal of pharmacologists significant amount of original and promising bioactive compounds. In this aspect a special role is given to synthetic compounds of natural origin, which are successfully used in medical practice. Recent researches of national and foreign scientists suggest significant perspective synthetic xanthine derivatives in the creation of new drugs with various effects.

The aim of this paper is synthesis of 8-bromo-3-methyl-7-α-methylbenzylxanthine derivatives, unspecified in scientific papers earlier, and to study their physical and chemical properties.

The melting point has been determined by open capillary method on the device PTP (M). Elemental analysis has been performed on the device Elementar Vario L cube. NMR spectra have been taken using spectrometer Bruker SF-200.

Synthesis of 8-bromo-3-methyl-7-α-methylbenzylxanthine was performed through boiling of 8-bromo-3-methylxanthine together with α-methylbenzylchloride. Having applied the reaction of the latter with an excess of a primary or secondary heterocyclic amine in the methoxyethanol environment, a range of corresponding 8-aminosubstituted 3-methylxanthine has been obtained. The heating of initial syntone with an excess of hydrazine hydrate in aqueous dioxane environment leads to the formation of 8-hydrazinoxanthine. Corresponding 8-(indolon-2-ylidene-3)-hydrazinoxanthines have been obtained through short-time heating up 8-hydrazinoxanthine with N-substituted isatin in aqueous dioxane environment. Structure of synthesized compounds has been definitely proved by NMR-spectroscopy.

Simple laboratory method has been elaborated to synthesize 8-bromo-3-methyl-7-α-methylbenzylxanthine, which is initial compound for further chemical modification of xanthine molecule. Reactions of 8-bromo-3-methyl-7-α-methylbenzylxanthine with N-containing nucleophiles have been investigated. This allowed to obtain the previously undescribed 8-amino- and 8-hydrazinosubstituted 3-methyl-7-α-methylbenzylxanthine. Physical and chemical properties of new synthesized compounds have been studied. A synthetic perspective of the obtained substances has been shown.

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

УДК 615.214.24:543.062.061
М. А. САВЧЕНКО, здобувач
Харківська медична академія післядипломної освіти

ІЗОЛЮВАННЯ ГІДАЗЕПАМУ ТА ЙОГО МЕТАБОЛІТІВ МЕТОДОМ ТВЕРДОФАЗНОЇ ЕКСТРАКЦІЇ

Ключові слова: гідазепам, бензодіазепіни, метаболіти, твердофазна екстракція, ступінь екстракції

Гідазепам як представник групи бензодіазепіну, незважаючи на значно менший седативний ефект [1], є об'єктом немедичного використання полізалежними наркоманами, алкоголіками, а також, в комбінації з іншими препаратами і алкоголем, його застосовують як засіб кримінального впливу на особистість людини. Тому під час будь-якого токсикологічного аналізу скринінг на бензодіазепіни є обов'язковим елементом. Головною особливістю гідазепаму як об'єкта токсикологічного дослідження є його інтенсивний метаболізм [1]. Як наслідок, в організмі присутні головним чином тільки його метаболіти. У крові та паренхіматозних органах лише N^1-дезалкілгідазепам (ДАГ), а в сечі – карбоксиметилгідазепам (КМГ), ДАГ, нативний гідазепам та 3-гідрокси-N^1-дезалкілгідазепам (ГДАГ) [2].

Одним із ключових факторів, який обмежує виявлення аналітів, є ізолюваня їх із матриці. Серед методів ізолювання як альтернативний метод, особливо у разі дослідження біологічних рідин із подальшим інструментальним виявленням, в практиці аналітичної токсикології використовують твердофазну екстракцію (ТФЕ) на різноманітних сорбентах. Головними перевагами ТФЕ перед класичною рідино-рідинної екстракцією (РРЕ) є використання значно менших об'ємів розчинників, можливість швидкого переходу від водних розчинів до незмішуваних із водою розчинників і навпаки та відсутність ефекту утворення емульсій. До того ж, ТФЕ властиві доволі високі ступені екстракції (понад 90%), а сам метод легко може бути автоматизовано, що дає змогу виконувати масові дослідження [3, 4]. Беручи до уваги поступове збільшення використання вітчизняними лабораторіями в своїй практиці методу ТФЕ, а також те, що поведінку гідазепаму та його метаболітів раніше не досліджували в умовах ТФЕ, **метою** роботи стало дослідити ефективність існуючих процедур ТФЕ відносно гідазепаму та його метаболітів.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні використовували колонки для ТФЕ Bond Elut Certify об'ємом 3 мл, кількість сорбенту в яких становить 130 мг (Agilent Technologies, США). Сорбент в цих колонках характеризується змішаним механізмом утримання аналітів – катіонообмінним та гідрофобним. Відповідно сполуки, які можуть іонізуватися по типу основ (як правило ті, що містять аміногрупи), утримуються як за рахунок іонного зв'язку з сульфогрупами сорбенту, так і завдяки гідрофобній взаємодії. Нейтральні сполуки та сполуки аніонної природи утримуються сорбентом лише за рахунок гідрофобних сил.

Усі допоміжні та буферні розчини готували згідно з [5]. Проби крові готували додаванням до 1 мл цільної крові, яка не містить метаболітів гідазепаму, 10 мкл метанольного розчину ДАГ із концентрцією 100 мкл/мл. Проби сечі готували з гідролізату після ферментативного гідролізу сечі, що не містить гідазепаму та його метаболітів, виготовленому згідно з [4]. До 1 мл гідролізату додавали 20 мкл метанольного розчину суміші гідазепаму, КМГ, ДАГ та ГДАГ із вмістом кожного компоненту по

© М. А. Савченко, 2016

100 мкг/мл. Як контрольний розчин використовували, відповідно для крові та сечі, 10 та 20 мкл розчинів аналітів, які досліджували без процедури екстракції. Перед внесенням у колонку для ТФЕ 1 мл відповідного об'єкту попередньо розводили 3 мл 0,1 М фосфатного буферного розчину (pH = 6,0).

Кінцеві екстракти та контрольні розчини досліджували методом двомірної хромато-мас-спектрометрії [6] на хромато-мас-спектрометрі Agilent 6890N/5973N/FID (Agilent Technologies, США) із мікропотоковим перемикачем Діна. Відсоток екстракції визначали як відношення площ хроматографічних піків досліджуваних амінобензофенонів в екстрактах до площ відповідних хроматографічних піків контрольного розчину.

Серед методів ТФЕ, відповідно до екстрагуючих колонок, було використано чотири процедури, дві з яких розроблено для скринінгу на невідому речовину (ТФЕ-процедури № 1 та № 2), а інші дві для скринінгу безпосередньо на бензодіазепіни відповідно в сечі (ТФЕ-процедура № 3) та крові (ТФЕ-процедура № 4). Причому всі чотири ТФЕ-процедури застосовували для екстракції як крові, так і сечі.

ТФЕ-процедура № 1 [4]. Розбавлений буферним розчином об'єкт переносили в промиту 2 мл метанолу та 2 мл 0,1 М фосфатного буферного розчину (pH = 6,0) колонку. Після поглинання проби в колонці, колонку послідовно промивали 1 мл 0,1 М фосфатного буферного розчину (pH = 6,0), 1 мл суміші 0,1 М фосфатного буферного розчину (pH = 6,0) та метанолу (8:2), потім 1 мл 1 М розчину оцтової кислоти. Промиту колонку послідовно сушили 5 хв повітрям, краплі вологи з внутрішньої поверхні колонки видаляли фільтрувальним папером, промивали 1 мл гексану та знову сушили 5 хв повітрям. Після сушіння спочатку аналіти елюювали з колонки 1,5 мл суміші гексан–етилацетат (8:2) та збирали елюат № 1, а потім – сумішшю дихлорметан–і-пропнол–25%-й розчин амоніаку (8:2:0,2), збираючи елюат № 2.

ТФЕ-процедура № 2 [5]. Підготовку колонки перед екстракцією здійснювали як у процедурі № 1. Після поглинання проби в колонці, колонку послідовно промивали 1 мл дистильованої води, 0,5 мл 0,01 М розчину оцтової кислоти, сушили 4 хв повітрям, вносили в колонку 50 мкл метанолу та знову сушили повітрям 1 хв. Після сушіння аналіти спочатку елюювали з колонки 4 мл суміші ацетон–хлороформ (1:1) та збирали елюат № 1, а потім – сумішшю етилацетат–25%-й розчин амоніаку (98:2), збираючи елюат № 2.

ТФЕ-процедура № 3 [5]. У промиту послідовно 2 мл метанолу, 2 мл дистильованої води та 1 мл 0,1 М фосфатного буферного розчину (pH = 6,0) колонку вносили відповідну пробу. Після поглинання проби колонку послідовно промивали 2 мл дистильованої води, 2 мл 20%-го розчину ацетонітрилу в 0,1 М фосфатному буферному розчині (pH = 6,0), сушили повітрям 5 хв та промивали 2 мл гексану. Далі аналіти елюювали з колонки 2 мл суміші дихлорметан–і-пропанол–25%-й розчин амоніаку (7,8:2:0,2).

ТФЕ-процедура № 4 [5]. Підготовка колонки аналогічна тій, що описана в процедурі № 3. Після поглинання проби в колонці, колонку послідовно промивали 3 мл дистильованої води, 1 мл 1 М розчину оцтової кислоти, 3 мл метанолу та сушили повітрям 5 хв. Далі аналіти елюювали з колонки також 2 мл суміші дихлорметан–і-пропанол–25%-й розчин амоніаку (7,8:2:0,2).

Зібрані елюати упарювали, дериватизували та досліджували. Кінцеві екстракти становили 100 мкл.

Результати дослідження та обговорення

Результати екстракції за допомогою досліджених ТФЕ-процедур подано в табл. 1 та 2.

Таблиця 1

Ефективність ізолювання гідазепаму та його метаболітів методом ТФЕ із сечі ($X_{ср} \pm \sigma$, %)

Речовина	ТФЕ-процедура					
	№ 1		№ 2		№ 3	№ 4
	елюат		елюат			
	№ 1	№ 2	№ 1	№ 2		
Гідазепам	–	74 ± 4	18 ± 6	52 ± 5	51 ± 3	72 ± 3
КМГ	–	94 ± 3	92 ± 2	–	61 ± 5	98 ± 3
ДАГ	–	98 ± 4	96 ± 3	–	97 ± 4	96 ± 3
ГДАГ	–	96 ± 4	97 ± 4	–	96 ± 3	96 ± 4

Примітка. Тут і в табл. 2: $n = 5$, $P = 95\%$.

Таблиця 2

Ефективність ізолювання гідазепаму та його метаболітів методом ТФЕ із крові ($X_{ср} \pm \sigma$, %)

Речовина	ТФЕ-процедура					
	№ 1		№ 2		№ 3	№ 4
	елюат		елюат			
	№ 1	№ 2	№ 1	№ 2		
ДАГ	–	93 ± 4	96 ± 6	–	94 ± 5	96 ± 5

Загалом отримані результати демонструють досить високі екстракційні властивості методу ТФЕ. Задовільні результати одержано лише для гідазепаму та КМГ при використанні процедури № 3. Із метою з'ясування на якому саме етапі відбуваються втрати, було додатково проведено хромато-мас-спектрометричне дослідження окремо кожного елюату після кожного етапу промивання колонки. Результати подано в табл. 3

Таблиця 3

Походження втрат ТФЕ-процедури № 3

Етапи промивання колонки	Гідазепам	КМГ
1 мл дистильованої води	–	–
1 мл дистильованої води	–	–
1 мл 20%-го ацетонітрилу в 0,1 М буферному розчині	–	8
1 мл 20%-го ацетонітрилу в 0,1 М буферному розчині	–	33
1 мл гексану	–	–
1 мл гексану	–	–

Аналіз даних табл. № 3 свідчить, що 20%-й розчин ацетонітрилу в буферному розчині достатньо сильний елюент, який разом із компонентами матриці здатен десорбувати КМГ. Власне така ситуація може бути зумовлена гідрофільними властивостями самого КМГ. Щодо гідазепаму, то відсутність його в досліджених елюатах свідчить про значне зв'язування останнього із сорбентом в досліджуваних умовах. Таким чином, процедура ТФЕ № 3, рекомендована виробником для дослідження саме сечі, відносно гідазепаму та його метаболітів, насамперед КМГ, є малопридатною. Екстракція за допомогою процедури № 3 ДАГ із крові теж можлива. Але, незважаючи на високий ступінь екстракції, комбінація розчинників для промивання колонки більш ефективна для видалення гідрофільних компонентів сечі, ніж ліпофільних крові, які, залишаючись у колонці, потім вимиваються разом

з аналітами, забруднюючи їх. У разі процедури № 4, послідовне промивання дистильованою водою, розчином оцтової кислоти та метанолом достатньо ефективно видаляє як ліпофільні, так і гідрофільні коекстрактивні речовини. Крім того, розчином оцтової кислоти досягається іонізація аналітів і додаткове зв'язування їх із сорбентом за рахунок іонних сил, що суттєво при подальшому промиванні колонки метанолом. У цілому, ТФЕ-процедура № 4 достатньо ефективна як для крові, так і для сечі.

Поведінка гідазепаму та його метаболітів при використанні ТФЕ-скринінгу на невідому речовину достатньо зрозумілі та зумовлені властивостями самих речовин. У разі використання ТФЕ-процедури № 1 промивання розчином оцтової кислоти аналогічно із процедурою № 4 спричинює іонізацію та іонне зв'язування аналітів. Таким чином, при отриманні елюату № 1 досліджувані речовини міцно зв'язані зі сорбентом. Подальше використання підлуженої суміші органічних розчинників деіонізує досліджувані речовини та видаляє їх із сорбенту. Суттєво, що за цих умов амонійна сіль КМГ достатньо розчинна в елюенті. Аналогічна ситуація й у разі використння ТФЕ-процедури № 2. Але використання 0,01 М розчину оцтової кислоти виявляється недостатнім для суттєвої зміни pH та іонізації метаболітів, окрім гідазепаму, який іонізується не повною мірою. Як наслідок, метаболіти опиняються в елюаті № 1, а сам гідазепам в обох елюатах.

Висновки

1. Ступінь екстракції КМГ, ДАГ та ГДАГ всіма дослідженими ТФЕ-процедурами становить 92–98%, ефективність ізолювання самого гідазепаму становить 51–74%.

2. Присутність ацетонітрилу в сумішах для промивання ТФЕ-колонок призводить до зменшення ступеня екстракції КМГ, і тому його не мають використовувати під час екстракції об'єктів, які містять цей метаболіт гідазепаму.

3. Попереднє промивання ТФЕ-сорбенту із поглиненими гідазепамом та його метаболітами 1 М розчином оцтової кислоти дає змогу утримувати їх у колонці при подальшому видаленні ліпофільних коекстрактивних речовин органічними розчинниками.

4. У результаті дослідження показано, що метод ТФЕ достатньо ефективний для використання в практиці аналітичної токсикології для дослідження гідазепаму та його метаболітів.

Список використаної літератури

1. *Андронати С. А., Воронина Т. А. и др.* Гидазепам. – К.: Наук. думка, 1992. – 200 с.

2. *Чубенко А. В., Савченко М. А.* Разработка и валидация метода определения гидазепама в биологическом материале методом хромато-масс-спектрометрии // Вестн. Казахского нац. мед. ун-та. – 2015. – № 2. – С 504–507.

3. Forensic and Clinical Applications of Solid Phase Extraction / Ed. by *M. J. Telepchak*. – Totowa, New Jersey: Humana Press Inc., 2004 – 370 p.

4. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons / Ed. by *A. C. Moffat, M. D. Osselton, B. Widdop.* 4st ed. – London: Pharmaceutical Press, 2011. – 2581 p.

5. Agilent bond elut certify and certify II methods manual [Electronic resource] / Agilent Technologies Inc. – 2014. – Publication number 5991–4939EN. – Way of access: URL: http://www.agilent.com/cs/library/brochures/Bond%20Elut%20Certify%20MethodsManual.pdf. – Title from the screen.

6. *Harry Preston.* «Capillary flow technology for GC/MS: a simple tee configuration for analysis at trace concentrations with rapid backflushing for matrix elimination», Agilent Technologies publication 5989-8664EN.

Надійшла до редакції 1 квітня 2016 року.

М. А. Савченко
Харьковская медицинская академия последипломного образования

ИЗОЛИРОВАНИЕ ГИДАЗЕПАМА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ МЕТОДОМ ТВЕРДОФАЗНОЙ ЭКСТРАКЦИИ

Ключевые слова: гидазепам, бензодиазепины, метаболиты, твердофазная экстракция, степень экстракции

А Н Н О Т А Ц И Я

Как представитель производных бенздиазепина, гидазепам является объектом немедицинского использования, что, в свою очередь, обуславливает интерес к нему как объекту токсикологического исследования. Одним из ключевых этапов анализа аналита является изолирование его из биобъекта исследования, а в случае гидазепама такими аналитами являються его метаболиты.

Одним из методов изолирования, использующихся в аналитической токсикологии, является метод твердофазной экстракции, имеющий преимущество по сравнению с жидкостной екстракцией. Однако работы по изучению эффективности метода твердофазной экстракции для изолирования гидазепама и его метаболитов в настоящее время отсутствуют. Таким образом, цель настоящей работы – изучить возможность применения метода твердофазной экстракции в практике аналитической токсикологии.

В работе были использованы ТФЭ-колонки Bond Elut Certify объемом 3 мл, содержащие 130 мг сорбента (Agilent Technologies, США). Изучению были подвергнуты ТФЭ-процедуры, оптимизированные под указанные ТФЭ-колонки для экстракции из крови и мочи. Две процедуры разработаны для экстракции в случае общего скрининга на неизвестный препарат, и две – для скрининга бенздиазепинов.

В результате исследования установлено, что степень экстракции основных метаболитов гидазепама составляет 92–98%, а самого гидазепама 51–74%. Также установлено, что использование ацетонитрила в растворах для удаления коекстрактивних веществ значительно снижает степень екстракции одного из метаболитов. Вместе с тем, применение 1 М раствора уксусной кислоты способствует удержанию гидазепама и метаболитов на колонке в процессе удаления липофильных примесей органическими растворителями. Показано положение гидазепама и его метаболитов в схеме общего токсикологического скринига на неизвестный препарат в случае использования двух процедур ТФЭ-скринига.

M. A. Savchenko
Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education

ISOLATION GIDAZEPAM AND ITS METABOLITES BY SOLID-PHASE EXTRACTION

Key words: gidazepam, benzodiazepines, metabolites, extraction, solid-phase extraction, degree of extraction

A B S T R A C T

Gidazepam as benzodiazepine derivative is drugs of abuse and is object of toxicological research. The first phases of analysis of analite is its insulating from biological objects. In a case of gidazepam such analites is its metabolites.

One of insulating method which used in analytical toxicology is the method of solid-phase extraction (SPE). This method have advantage in comparison with is liquid extraction. However papers about studying of insulating efficiency gidazepam and its metabolites of SPE are absent now. Thus the purpose of the this paper is a study of applications of SPE in analytical toxicology.

For work SPE columns Bond Elut Certify have been used (volume 3 mL, amount of a sorbent 130 mg), production of Agilent Technologies. The SPE protocols which studying have been optimised under these columns for extraction from blood and urine. Two procedures are developed for extraction in case of the general screening of an unknown drug, and two for screening of benzodiazepines.

Showed that degree of extraction of the basic gidazepam`s metabolites compounds 92–98%, and for gidazepam 51–74%. Also it is positioned that acetonitrile in solutions for removal coextractive substance considerably depresses degree of extraction one of gidazeam`s metabolite. At the same time application of 1 M acetic acid promotes retention of gidazepam and its metabolites on a SPE column in the course of removal lipophilic impurities by organic solvents. Position of gidazepam and its metabolites in the schema of the general screening of an unknown drug in both SPE screening procedures is showed.

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

УДК 615.014:615.451.35:615.28
Л. Л. ДАВТЯН[1], д-р фарм. наук, проф., Д. В. РЕВА[1], здобувач,
О. В. ЧУБЕНКО[2], канд. фарм. наук, доцент,
В. В. ТРОХИМЧУК[1], д-р фарм. наук, проф.
[1] Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ
[2] Харківська медична академія післядипломної освіти

РОЗРОБЛЕННЯ МЕТОДИКИ ВИЯВЛЕННЯ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН У СКЛАДІ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ

Ключові слова: ВЕРХ, декаметоксин, лідокаїну гідрохлорид, кількісний вміст, стоматологічний гель

Інфекційно-запальні захворювання порожнини рота відносять до найбільш частих причин звернення пацієнтів до стоматологів, що пов'язано з високим рівнем захворюваності серед людей молодого працездатного віку та дітей [1–4].

За даними ВООЗ, близько 80% людей тією чи іншою мірою страждають захворюваннями пародонта. Пацієнти звертаються до лікаря відносно «осідання ясен і подовження зубів», у низці випадків – больових відчуттів оголених шийок і клиновидних дефектів [5, 6]. Характер патологічного процесу в пародонті найчастіше може бути запальним і/або дистрофічним. Кожен із перелічених видів патології відрізняється за основною ознакою – причинного фактора; чим точніше дані про причину захворювання, тим ефективніше лікування, а головне – заходи профілактики [7–9].

Виходячи з актуальності проблеми та враховуючи патогенез захворювання, нами розроблено лікарський засіб у формі гелю для профілактики та лікування запальних захворювань пародонта. У його склад як активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) введено декаментоксин та лідокаїну гідрохлорид.

Метою цієї роботі було розроблення методики виявлення та визначення діючих речовин у складі стоматологічного гелю.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були зразки опрацьованого стоматологічного гелю, що містить декаметоксин та лідокаїну гідрохлорид.

Ідентифікацію та вміст декаментоксину та лідокаїну гідрохлориду визначали методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на рідинному хроматографі Agilent 1100 (США). Хроматографічна колонка – Symmetry C18, розміром 150 мм х 3,9 мм, заповнена сорбентом силікагель октилсилільний для хроматографії Р із розміром частинок 4 мкм.

Виявлення та визначення декаметоксину та лідокаїну гідрохлориду. Рухома фаза: елюент А – 2,73 г калію дигідрофосфату розчиняли в 900 мл води високоочищеної, додавали 1 мл триетиламіну і доводили рН до 7,2 за допомогою фосфатної кислоти. Об'єм розчину доводили водою до 1 000 мл. Отриманий розчин фільтрували через фільтр із діаметром пор 0,45 мкм і виконували дегазацію. Елюент Б – ацетонітрил. Швидкість рухомої фази – 1,2 мл/хв. Температура колонки – кімнатна, об'єм проби – 20 мкл. Детектування здійснювали за допомогою спектрофотометричного детектора за довжини хвилі 226 нм.

Приготування випробуваного розчину. Біля 2,0 г (точна наважка) препарату вміщували у мірну колбу об'ємом 100 мл, додавали 30 мл етилового спирту 96%-го та перемішували протягом 30 хв на магнітній мішалці, потім додавали 40 мл води та тримали на магнітній

© Колектив авторів, 2016

мішалці ще 20 хв. Після додавали 25 мл рухомої фази Б, перемішували на ультразвуковій бані протягом 5 хв. Доводили об'єм розчину ацетонітрилом, перемішували та фільтрували через мембранний фільтр із розміром пор 0,45 мкм.

Приготування стандартного розчину 1. 50 мг (точна наважка) стандартного зразка декаметоксину вміщували в мірну колбу ємністю 100 мл, додавали 80 мл етилового спирту 96%-го та перемішували на ультразвуковій бані до повного розчинення. Доводили об'єм розчину до мітки тим самим розчинником (*С* декаметоксину = 0,5 мг/мл).

Приготування стандартного розчину 2. 100 мг (точна наважка) стандартного зразка лідокаїну гідрохлориду вміщували в мірну колбу ємністю 100 мл, додавали 80 мл етилового спирту 96%-го та перемішували на ультразвуковій бані до повного розчинення. Доводили об'єм розчину до мітки тим самим розчинником (*С* лідокаїну гідрохлориду = 1,0 мг/мл).

Приготування стандартного розчину для кількісного визначення декаметоксину та лідокаїну гідрохлориду. У мірну колбу на 100 мл вміщували 2,0 мл стандартного розчину *1* та 8,0 мл стандартного розчину *2* і додавали 20 мл етилового спирта 96%-го, 40 мл води, 25 мл ацетонітрилу, перемішували протягом 10 хв. Розчин доводили до мітки ацетонітрилом. Отриманий розчин фільтрували через фільтр із діаметром пор 0,45 мкм. (*С* декаметоксину = 0,01 мг/мл; *С* лідокаїну гідрохлориду = 0,08 мг/мл).

Перевірка придатності хроматографічної системи показала, що її слід вважати придатною, оскільки виконуються такі умови. Ефективність хроматографічної колонки відносно піків декаметоксину та лідокаїну гідрохлориду на хроматограмі розчинів порівняння була вищою за 1 000 теоретичних тарілок; коефіцієнт симетрії піків декаметоксину та лідокаїну гідрохлориду не перевищував 2.0; відносне стандартне відхилення, розраховане для площи піка декаметоксину та лідокаїну гідрохлориду, було менш ніж 2,0%.

Результати дослідження та обговорення

Дослідження свідчать, що час утримання піків декаметоксину та лідокаїну гідрохлориду у випробувальних та порівняльних розчинах збігається з точністю ± 2%.

Запропоновані умови хроматографічного дослідження методом ВЕРХ забезпечують достатні селективність та ефективність розділення. Приблизний час утримання піка декаметоксину стновив 18,4 хв, лідокаїну гідрохлориду – 13,5 хв (рис. 1, 2).

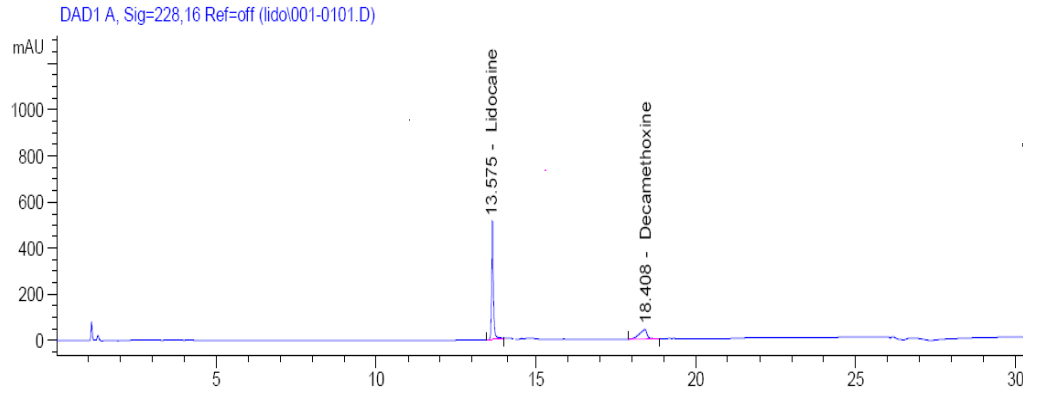


Рис 1. **Хроматограма стандартного розчину для кількісного визначення декаметоксину та лідокаїну гідрохлориду**

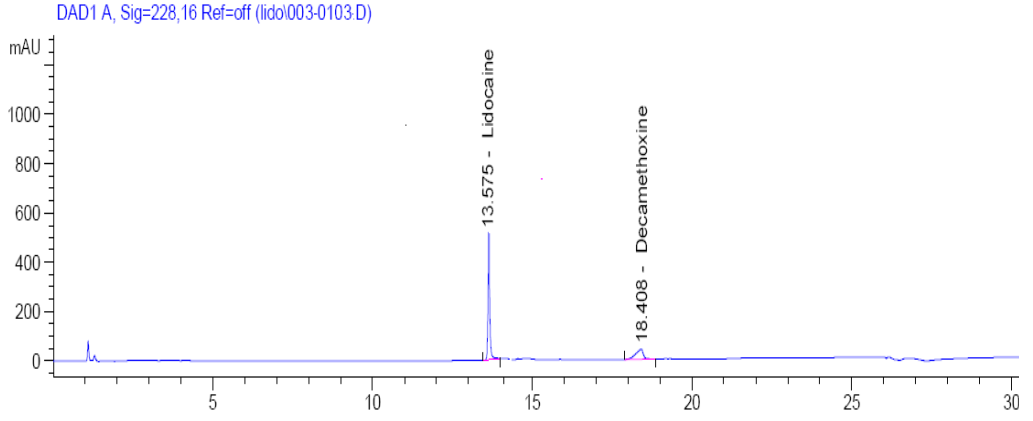


Рис. 2. **Хроматограма випробуваного розчину**

В таблиці наведено результати досліджень кількісного визначення декаметоксину та лідокаїну гідрохлориду в опрацьованому лікарському засобі.

Таблиця

Кількісний вміст інгредієнтів у стоматологічному гелю

Інгредієнти	Час утримання, хв	Вміст, мг/г	Визначено (середнє з трьох досліджень)		Метрологічні характеристики
			мг/г	%	
Декаметоксин	18,40	0,45–0,55	0,501	100,2	$X = 100{,}20$ $S_{(X)} = 1{,}75$ $S_{\bar{x}} = 1{,}01$ $\varepsilon = \pm 2{,}80\%$ $X \pm \Delta X = 100{,}20 \pm 8{,}16$
Лідокаїну гідрохлорид	13,57	0,36–0,44	0,396	99	$X = 99{,}0$ $S_{(X)} = 1{,}90$ $S_{\bar{x}} = 1{,}10$ $\varepsilon = \pm 3{,}1\%$ $X \pm \Delta X = 99{,}0 \pm 3{,}1$

Із вищенаведених результатів випливає, що вміст декаметоксину в 1 г препарату становив 0,591 мг/г (при нормі 0,45–0,55 мг/г), лідокаїну гідрохлориду – 0,396 мг/г (при нормі 0,36–0,44 мг/г).

Висновки

1. Розроблено методику виявлення та визначення компонентів стоматологічного гелю з декаметоксином і лідокаїну гідрохлоридом методом ВЕРХ, що придатна для проведення контролю якості.

2. Кількісний вміст компонентів стоматологічного гелю знаходиться у допустимих межах – 0,45–0,55 мг/г (для декаметоксину) та 0,36–0,44 мг/г для лідокаїну гідрохлориду. Метрологічні характеристики розробленої методики дають змогу рекомендувати її для використання у контролі якості опрацьованого стоматологічного гелю.

Список використаної літератури

1. *Антоненко М. Ю.* Обґрунтування стратегії профілактики захворювань пародонта в Україні // Східноєвроп. журн. громад. здоров'я. – 2012. – № 1. – С. 83–84.
2. *Heaton B., Dietrich T.* Analytic epidemiology and periodontal diseases // Periodontol. – 2012. – V. 58, N 1. – P. 112–120.
3. *Cekici A., Kantarci A., Hasturk H., Van Dyke T. E.* Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease // Ibid. – 2014. – V. 64, N 1. – P. 57–80.
4. *Ахкамова Т. М., Булгакова А. И., Медведев Ю. А., Валеев И. В.* К вопросу оптимизации лечения хронического пародонтита // Воен.-мед. журн. – 2007. – № 3. – С. 58.
5. *Ганчо О. В.* Мікрофлора ротової порожнини: Навч. посібник. – Полтава, 2010. – 88 с.
6. *Куцевляк В. Ф.* Микробная флора полости рта в норме и ее повреждающие факторы при патологии // Стоматолог. – 2011. – № 10. – С. 28–31.
7. *Зорина О. А., Кулаков А. А., Грудянов А. И.* Микробиоценоз полости рта в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта // Стоматология. – 2011. – № 1. – С. 73–78.
8. *Heaton B., Dietrich T.* Causal theory and the etiology of periodontal diseases // Periodontol. – 2012. – V. 58, N 1. – P. 26–36.
9. *Dye B. A.* Global periodontal disease epidemiology // Ibid. – 2012. – V. 58, N 1. – P. 10–25.

Надійшла до редакції 7 квітня 2016 року.

Л. Л. Давтян [1], Д. В. Рева [1], А. В. Чубенко [2], В. В Трохимчук [1]

[1] Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика. г. Киев

[2] Харьковская медицинская академия последипломного образования

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ВЫЯВЛЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В СОСТАВЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ

Ключевые слова: ВЭЖХ, декаметоксин, лидокаина гидрохлорид, подвижная фаза, количественное содержание, стандартный раствор

А Н Н О Т А Ц И Я

Разработана методика качественного и количественного определения действующих веществ – декаметоксина и лидокаина гидрохлорида в составе нового комбинированного лекарственного средства для профилактики и лечения воспалительных заболеваний полости рта.

Целью роботы была разработка методики выявления и определения активних фармацевтических ингредиентов в составе стоматологического геля.

Объектами были образцы разработанного стоматологического геля, содержащего декаметоксин и лидокаина гидрохлорид.

Исследование проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Предложены условия хроматографического исследования методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, обеспечивающего достаточную селективность и эффективность разделения компонентов геля.

Установлено, что содержание компонентов стоматологического геля находится в допустимых пределах, а метрологические характеристики методики позволяют рекомендовать ее для использования при контроле качества геля. Содержание декаметоксина в 1 г препарата составляет 0,591 мг/г (при норме 0,45–0,55 мг/г), лидокаина гидрохлорида – 0,396 мг/г (при норме 0,36–0,44 мг/г).

Приблизительное время удерживания пика декаметоксина составляет 18,4 мин, лидокаина гидрохлорида – 13,5 мин. Различия времени удерживания пиков декаметоксина и лидокаина гидрохлорида исследуемого раствора и раствора сравнения не превышали 2%.

L. L. Davtyan [1], D. V. Reva [1], O. V. Chubenko [2], V. V. Trohumchuk [1]
[1] Shupyk National Medical Academy of Post-graduate Education, Kyiv
[2] Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education

DEVELOPMENT OF TECHNIQUES TO IDENTIFY AND DETERMINE THE ACTIVE INGREDIENT IN DENTAL GEL COMPOSITION

Key words: HPLC, decamethoxine, lidocaine hydrochloride, mobile phase, quantitative content, standard solution

A B S T R A C T

The technique of the qualitative and quantitative determination of active substances – decamethoxine and lidocaine hydrochloride in a new combination drug for preventing and treating inflammatory diseases of the oral cavity was developed.

The aim of the work was to develop a methodology to identify and determine the active pharmaceutical ingredient in the composition of the dental gel.

The objects were specimens of the developed dental gel containing lidocaine hydrochloride and decamethoxine. The study was conducted using high performance liquid chromatography (HPLC).

The conditions for HPLC chromatographic investigations, providing sufficient selectivity and separation efficiency of the gel components were proposed.

It was determined that the content of the dental gel component is within acceptable limits, and metrological characteristics of the method allow to recommend it to control the gel quality. 1 gram of the gel contains: decamethoxine – 0.591 mg/g (at a rate of 0.45–0.55 mg/g), lidocaine hydrochloride – 0.396 mg/g (at a rate of 0.36–0.44 mg/g).

Approximate retention time of decamethoxine peak is 18.4 min, lidocaine hydrochloride – 13.5 min. Retention time of the peak of decamethoxine and lidocaine hydrochloride investigational solution and reference solution did not exceed 2%.

Електронна адреса для листування з авторами: *algol2808@gmail.com*

УДК 547.792’831.03/.04.057
Т. М. КАПЛАУШЕНКО[1], здобувач,
О. І. ПАНАСЕНКО[2],д-р фарм. наук, проф, Ю. Г. САМЕЛЮК[2]
[1] Медичний коледж Запорізького державного медичного університету
[2] Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ ТА ВСТАНОВЛЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ КОНСТАНТ 2-(5-(ХІНОЛІН-2-ІЛ, 2-ГІДРОКСИХІНОЛІН-4-ІЛ)-4-R_1-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ ТА ЇХ ЕСТЕРІВ

Ключові слова: 1,2,4-триазол, хінолін, фізико-хімічні властивості

Продовжено синтетичні дослідження нових похідних 5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-1,2,4-тріазол-3-тіонів, а саме синтезовано ряд 2-(5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх естерів. За допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу, для всіх синтезованих сполук встановлено будову та вивчено їхні фізико-хімічні властивості.

Основний сегмент світового фармацевтичного ринку на сьогодні займають синтетичні лікарські засоби. Насамперед це зумовлено сучасними підходами на шляху моделювання молекул із високими показниками біологічної дії. Вітчизняними та закордонними дослідниками за останнє сторіччя здійснено значний прорив у плані пошуку синтетичних лікарських засобів, що здатні впливати на різні патологічні стани організму. В основному підґрунтям для нових відкриттів слугує хімія гетероциклічних сполук, зокрема фурану, піридину, хіноліну, ізохіноліну, імідазолу тощо. Завдяки реакційній здатності означених гетероциклів існує перспектива подальших хімічних перетворень. Окрему зацікавленість у плані пошуку біологічно активних агентів становить гетероциклічна система 1,2,4-триазолу [1] завдяки високій біологічній активності та низьким показникам токсичності, що притаманні її структурним аналогам. На сьогодні в медичній практиці використовують похідні 1,2,4-триазолу як високоефективні антиоксиданти, протигрибкові, цитостатичні засоби, антидепресанти тощо.

Дані літератури свідчать [1–5], що серед сполук, пердставників похідних 3-тіо-1,2,4-триазолового ряду, конденсованих із гетерилкарбоновими кислотами та їх похідними, знаходять речовини з широким спектром біологічної дії.

Основною **метою** цієї роботи є продовження синтетичних досліджень 5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-1,2,4-триазол-3-тіонів, а саме синтез нових 2-(5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот, їх естерів та встановлення для нових структурних похідних фізико-хімічних констант, підтвердження будови та індивідуальності.

Матеріали та методи дослідження

Вивчення деяких фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук здійснювали згідно з методами, які наведено у Державній фармакопеї України (ДФУ, вид. 1). Температуру плавлення визначили капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М) українського виробництва.

Хімічні назви сполук наведено згідно з номенклатурою IUPAC (1979 рік) і рекомендаціями IUPAC (1993 рік) [6].

© Колектив авторів, 2016

Елементний склад нових сполук встановлено на елементному аналізаторі ELEMENTAR vario EL cube (Німеччина), стандарт – сульфаніламід.

У всіх випадках використовували розчинники, які мали аналітичну кваліфікацію «хімічно чисті».

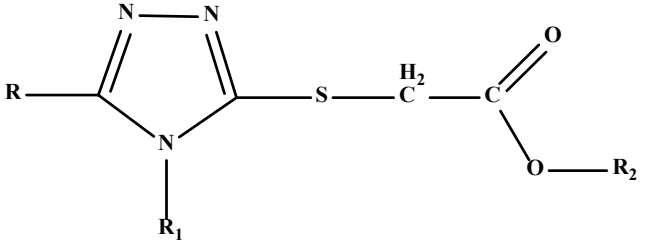
ІЧ-спектри таблеток калію броміду (концентрація речовини 1%) записували на спектрофотометрі Specord 200 (Німеччина) в ділянці 4 000–500 $см^{-1}$ (умови сканування: цільова програма 3.0, постійна часу – τ = 3 с, час сканування – 33 хв). Таблетки готували спільним розтиранням 200 мг калію броміду і 2 мг досліджуваної сполуки з наступним пресуванням.

Результати дослідження та обговорення

Продовжуючи синтетичні дослідження 5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-1,2,4-триазол-3-тіонів, нами були синтезовані їх похідні, а саме 2-(5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатні кислоти (сполуки *1–3*, табл. 1–3).

Таблиця 1

Фізико-хімічні константи 2-(5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх естерів (*1–10*)



Сполука	R	R_1	R_2	$T_{пл}$, °C	Брутто-формула	Вихід, спосіб А, %	Вихід, спосіб В, %
1	хінолін-2-іл	H	H	201–203	$C_{13}H_{10}N_4O_2S$	92,4	92,4
2	2-гідрокси-хінолін-4-іл	H	H	180–182	$C_{13}H_{10}N_4O_3S$	70,2	70,2
3	2-гідрокси-хінолін-4-іл	C_6H_5	H	> 220	$C_{19}H_{14}N_4O_3S$	85,4	85,4
4	хінолін-2-іл	H	CH_3	99–101	$C_{14}H_{12}N_4O_2S$	41,3	-
5	хінолін-2-іл	H	C_2H_5	124–126	$C_{15}H_{14}N_4O_2S$	40,9	55,4
6	хінолін-2-іл	H	C_3H_7	142–144	$C_{16}H_{16}N_4O_2S$	75,5	-
7	хінолін-2-іл	H	C_4H_9	71–73	$C_{17}H_{18}N_4O_2S$	82,85	-
8	2-гідрокси-хінолін-4-іл	H	CH_3	164–166	$C_{14}H_{12}N_4O_3S$	84,3	-
9	2-гідрокси-хінолін-4-іл	H	C_2H_5	162–164	$C_{15}H_{14}N_4O_3S$	72,0	70,1
10	2-гідрокси-хінолін-4-іл	C_6H_5	C_2H_5	212–214	$C_{21}H_{18}N_4O_3S$	79,0	75,4

Таблиця 2

Результати визначення елементного складу 2-(5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх естерів (*1–10*)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	54,58	3,55	19,51	11,17	54,54	3,52	19,57	11,20
2	51,29	3,31	18,51	10,69	51,65	3,33	18,53	10,61
3	60,35	3,77	14,86	8,42	60,31	3,73	14,81	8,47
4	56,07	3,93	18,64	10,50	55,99	4,03	18,65	10,68
5	57,29	4,50	17,85	10,29	57,31	4,49	17,82	10,20
6	58,51	4,95	17,03	9,78	58,52	4,91	17,06	9,76
7	59,68	5,41	16,38	9,34	59,63	5,30	16,36	9,36
8	53,00	3,84	17,74	10,21	53,16	3,82	17,71	10,13
9	54,56	4,21	16,99	9,62	54,54	4,27	16,96	9,70
10	61,87	4,49	13,57	7,94	62,06	4,46	13,78	7,89

Таблиця 3

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 2-(5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх естерів (*1–10*)

Сполука	Частота поглинання, $см^{-1}$					
	$\nu_{C=N\ цикл}$	νHin	$\nu^{\frac{5}{as}}_{-CH_2-}$	$\nu^{\frac{5}{as}}_{OCH_3}$	νCH2-COOH	νC-S
1	1 637	1 539	2 863/2 958	–	1 754	700
2	1 629	1 524	2 864/2 912	–	1 737	658
3	1 651	1 558	2 884/2 966	–	1 740	651
4	1 600	1 502	–	2 868/2 922	1 502	759
5	1 600	1 503	–	2 871/2 923	1 503	759
6	1 659	1 504	–	2 859/2 920	1 504	762
7	1 581	1 510	–	2 835/2 958	1 510	762
8	1 598	1 518	–	2 841/2 927	1 518	701
9	1 600	1 550	–	2 866/2 923	1 550	703
10	1 607	1 498	–	2 897/2 918	1 498	670

Реакцію алкілування 5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-1,2,4-триазол-3-тіонів здійснювали двома методами [1–5]. Перший метод базується на їх нагріванні з кислотою хлорацетатною в нейтральному середовищі, другий метод передбачає використання двомолярної кількості лугу [5]. У першому випадку утворюються хлороводневі солі 2-(5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот, у другому – їх натрієві солі, що слугують напівпродуктами для виділення відповідних кислот додаванням безводного натрію ацетату (рис. 1).

Синтетичні дослідження свідчать, що для препаративних цілей можуть бути використані методики, засновані на використанні надлишку лугу при алкілуванні кислотою хлорацетатною, оскільки вони відрізняються більш високими виходами цільових продуктів.

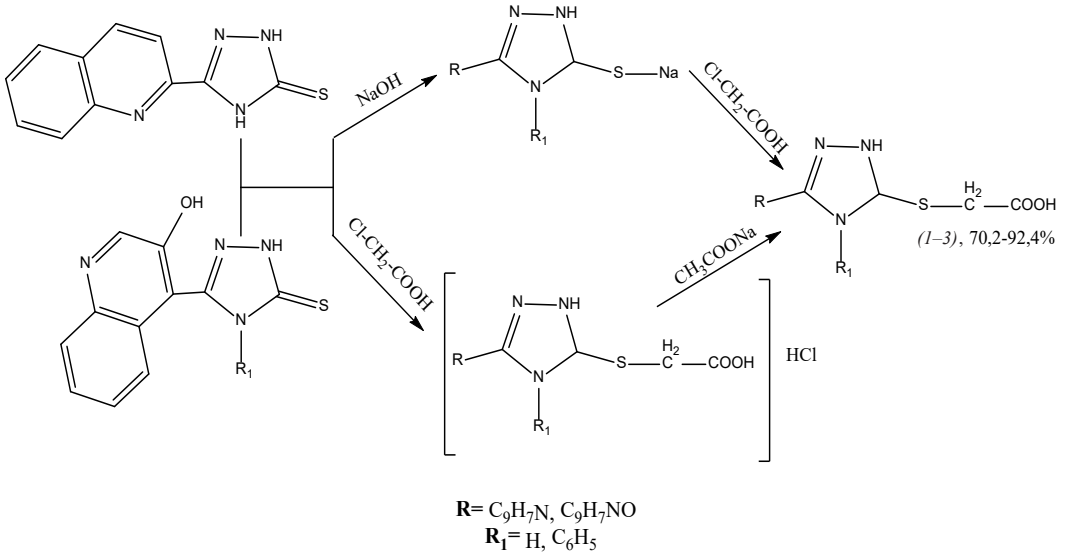


Рис 1. **Схема одержання 2-(5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот**

Експериментальна частина

2-(5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-2,4-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатні кислоти (1–3).

Спосіб А. До 0,1 моль відповідного 5-(хінолін-2-іл, 4-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-1,2,4-триазол-3-тіону в 100 мл води додають і 0,1 моль кислоти монохлорацетатної. Суміш кип'ятять до розчинення осаду, охолоджують до 50–60 ºС, додають 0,1 моль безводного натрію ацетату, осади кислот (*1–3*) відфільтровують і висушують.

Спосіб Б. До розчину 0,1 моль NaOH у 100 мл ДМФА додають 0,1 моль відповідного 5-(хінолін-2-іл, 4-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-1,2,4-триазол-3-тіону і 0,1 моль кислоти монохлорацетатної. Розчин кип'ятять до кислого середовища (5 год), відфільтровують і залишають на 24 год. Осади продуктів реакції відфільтровують і висушують.

Біла (*3*) або жовті (*1, 2*) кристалічні речовини мало розчинні у воді, розчинні в розчинах лугів і карбонатів лужних металів та в органічних розчинниках. Для аналізу 2-(5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатні кислоти очищено перекристалізацією із суміші диметилформамід:вода (2:1).

Естери 2-(5-(хінолін-2-іл-, 4-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-1,2,4-триазол-3-тіо)-ацетатних кислот (4–10).

Спосіб А. Суміш 0,01 моль 2-(5-(хінолін-2-іл-, 4-гідроксихінолін-4-іл))-4-R_1-1,2,4-триазол-3-тіо)-ацетатної кислоти (*1–3*) у 30 мл відповідного спирту (метанолу, етанолу, пропанолу, бутанолу) і 0,5 мл концентрованої сульфатної кислоти кип'ятять 10 год, розчинник випаровують, залишок нейтралізують розчином натрій гідрокарбонату, сполуки *4–10* відфільтровують і висушують.

Спосіб Б. До розчину 0,01 моль NaOH у 5 мл води додають 0,01 моль 5-(хінолін-2-іл-, 4-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-1,2,4-триазол-3-тіону (*5, 9, 10*) у 50 мл етанолу і 0,01 моль етилового естерумонохлорацетатної кислоти, кип'ятять до нейтрального середовища, фільтрують, розчинник випаровують.

Проба змішування речовин *5, 9, 10*, одержаних за способами А і Б, не дала депресії температури плавлення.

Біла *10*, жовті *5–9* або коричнева *4* аморфні речовини мало розчинні у воді, розчинах карбонатів лужних металів та лугах, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу естери 2-(5-(хінолін-2-іл-, 4-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-1,2,4-триазол-3-тіо)-ацетатних кислот (*8–10*) очищено перекристалізацією із води, сполуки (*4–7*) перекристалізовано із суміші етанол:вода (1:1).

Будову синтезованих 2-(5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (*1–3*) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (табл. 2), ІЧ-спектрофотометрії (табл. 3). В ІЧ-спектрах усіх синтезованих 2-(5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (*1–3*) наявні смуги поглинання –C=N-груп за 1 651–1 629 $см^{-1}$, смуги поглинання хінолінового кільця за 1 558–1 524 $см^{-1}$, а також полоси поглинання CH_2-COOH-груп за 1 754–1 737 $см^{-1}$ та ножичні смуги метиленових груп за 2 966–2 912 і 2 884–2 864 $см^{-1}$ [7].

Наступним етапом на шляху синтетичних перетворень стала подальша модифікація карбоксильної групи, а саме одержання естерів 2-(5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот. Естери кислот *1–3* були одержані також двома методами. Перший метод передбачає взаємодію 5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-1,2,4-триазол-3-тіонів з етиловим естером хлорацетатної кислоти [1–5]. Другий метод передбачає етерифікацію 2-(5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот відповідними спиртами (метиловим, етиловим, пропіловим, бутиловим) за наявності каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти [5] (рис. 2).

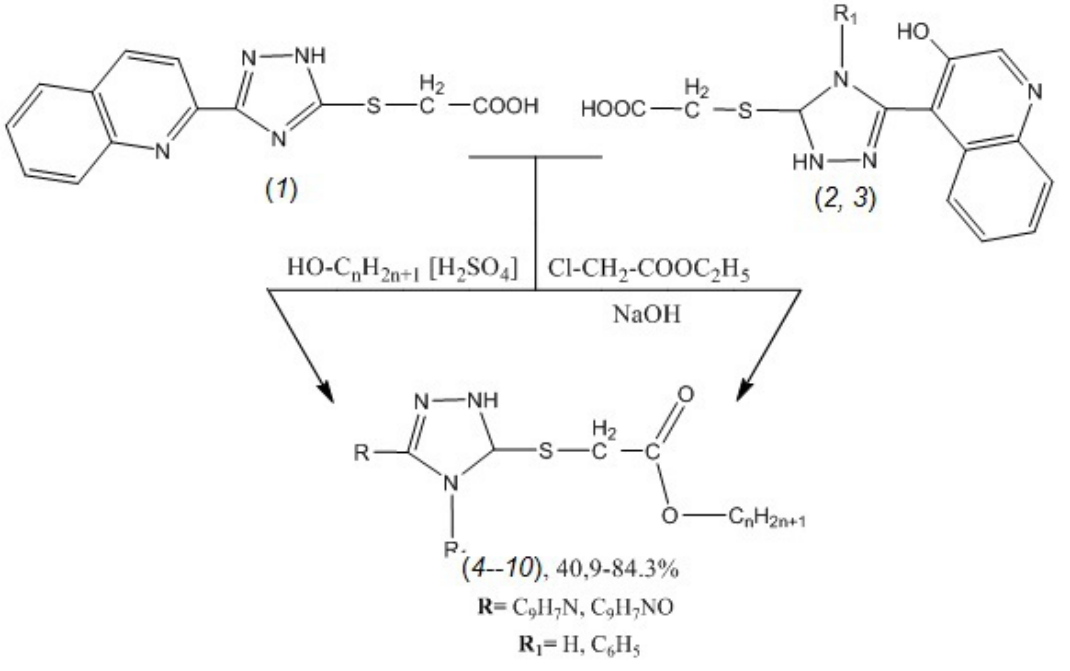


Рис. 2. **Схема одержання естерів 2-(5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот**

Будову синтезованих естерів 2-(5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (*4–10*) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (табл. 2) і ІЧ-спектрофотометрії (табл. 3). В ІЧ-спектрах синтезованих естерів наявні смуги поглинання –C=N-груп за 1 659–1 581 $см^{-1}$, C–S-

груп за 762–670 $см^{-1}$, смуги поглинання хінолінового циклу за 1 518–1 498 $см^{-1}$. Крім того, ІЧ-спектри естерів характеризуються смугами поглинання С-О-С-груп в інтервалі 1 768–1 738 $см^{-1}$ [7].

Метою проведення комп'ютерного прогнозування було виявлення потенційного спектра біологічної активності за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) і встановлення закономірностей між даними комп'ютерного прогнозу і будовою молекул синтезованих сполук. Синтезований ряд S-похідних 1,2,4-триазолу включає 2-(5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R-1-2,4-дигідро-*3H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатні кислоти та їх естери. Результати комп'ютерного прогнозу свідчать про те, що обговорювані сполуки можуть виявляти антиоксидантну, протизапальну та кардіотонічну активності. Перспективою синтезованих сполук є їх подальше дослідження на біологічну активність *in vitro* та *in vito*.

Висновки

1. На основі цілеспрямованого синтезу одержано 10 нових, не описаних у літературі сполук, похідних 1,2,4-триазолу, що містять в 5 положенні ядра триазолового циклу хіноліновий або 2-гідроксихіналіновий замісники, а саме 2-(5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R_1-2,4-дигідро-*3H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатні кислоти та їх естери.

2. Для синтезованих сполук за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу доведено їх будову та встановлено фізико-хімічні константи.

Список використаної літератури

1. *Колесник Ю. М., Каплаушенко А. Г., Книш Є. Г. та ін.* Похідні 4-аміно та 3-тіо-1,2,4-тріазолу як потенційні лікарські засоби: Монографія. – Запоріжжя: ТОВ «Карат», 2014. – 278 с.

2. *Каплаушенко А. Г.* Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону: Дис. … д-ра фарм. наук. – Запоріжжя, 2012. – 346 с.

3. *Щербак М. О.* Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх N- і S-заміщених: Дис. … канд. фарм. наук. – Запоріжжя, 2015. – 210 с.

4. *Саліонов В. О., Пругло Є. С., Панасенко О. І., Книш Є. Г.* Актопротекторна активність похідних 2-(4-R-3-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот // Запорізький мед. журн. – 2013. – С. 51–53.

5. *Панасенко О. І.* Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіопохідних 1,2,4-тріазолу: Дис. … д-ра фарм. наук. – К., 2005. – 396 с.

6. *Ковтун О., Толмачова В., Корнілов М. та ін.* Номенклатурні системи в контексті розвитку теоретичних уявлень в органічній хімії // Проблеми укр. термінології: Зб. наук. праць. – 2012. – С. 73–77.

7. *Казицына Л. А.* Применение УФ-, ИК-, ПМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. – 236 с.

Надійшла до редакції 12 квітня 2016 року.

Т. Н. Каплаушенко [1], А. И. Панасенко [2], Ю. Г. Самелюк [2]

[1] Медицинский колледж Запорожского государственного медицинского университета

[2] Запорожский государственный медицинский университет

СИНТЕЗ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ КОНСТАНТ 2-(5-(ХИНОЛИН-2-ИЛ, 2-ГИДРОКСИХИНОЛИН-4-ИЛ)-4-R_1-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТИО)АЦЕТАТНЫХ КИСЛОТ И ИХ ЭФИРОВ

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, хинолин, физико-химические свойства

АННОТАЦИЯ

Большую заинтересованность в плане поиска новых фармакологически активных агентов вызывает гетероциклическая система 1,2,4-триазола за счет высокой биологической активности и низких показателей токсичности, которые характеры ее структурным аналогам. На сегодняшний день

в медицинской практике используют производные 1,2,4-триазола в качестве высокоэффективных антиоксидантов, противогрибковых, цитостатических средств, антидепрессантов и т. д.

Данные литературы свидетельствуют о том, что среди соединений, представителей производных 3-тио-1,2,4-триазолового ряда, конденсированных с гетерилкарбоновыми кислотами их производными, находят вещества с широким спектром биологического действия.

Основная цель этой работы – продолжение синтетических превращений 5-(хинолин-2-ил, 2-гидроксихинолин-4-ил)-4-R_1-1,2,4-триазол-3-тионов, а именно синтез новых 2-(5-(хинолин-2-ил, 2-гидроксихинолин-4-ил)-4-R_1-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетатных кислот, их эфиров и определение для новых структурных производных физико-химических констант, подтверждение строения и индивидуальности.

На основании целенаправленного синтеза получено 10 новых, не описанных в литературе соединений, производных 1,2,4-триазола, которые содержат в 5 положении ядра триазолового цикла хинолиновый или 2-гидроксихинолиновый заместители, а именно 2-(5-(хинолин-2-ил, 2-гидроксихинолин-4-ил)-4-R_1-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетатные кислоты и их эфиры. Для синтезированных соединений с помощью современных физико-химических методов анализа доказано их строение и определены физико-химические константы.

Строение синтезированных 2-(5-(хинолин-2-ил, 2-гидроксихинолин-4-ил)-4-R_1-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетатных кислот и их эфиров подтверждено комплексным использованием элементного анализа и ИК-спектрофотометрии.

T. M. Kaplaushenko [1], O. I. Panasenko [2], Y. G. Samelyuk [2]
[1] Medical college of Zaporizhzhia State Medical University
[2] Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS AND ESTABLISHMENT OF PHYSICO-CHEMICAL CONSTANTS 2-(5-(CHINOLINE -2-IL, 2-HYDROXYQUINOLINE-4-ІЛ)-4-R1-1,2,4-TRIAZOLE-3-ІЛТІО) ACETATE ACIDS AND THEIR ESTHER

Key words: 1,2,4-triazole, chinoline, physico-chemical properties

A B S T R A C T

The large interest in the plan of search biologically of active agents is caused by the heterocyclic system of 1,2,4-triazole, due to high biological activity, and by the low indexes of toxicness, that inherent it to the structural analogues. Today in medical practice the derivatives of 1,2,4-triazole are used as high-efficiency antioxidants, cytostatic antimycotic agent , antidepressants and others.

Literary information testify that among connections, representatives derivative of 3-tio-1,2,4-triazole range condensed with heteryl carboxylic acid, and their derivatives, find matters with the wide spectrum of biological action.

The primary purpose of this work is continuation of synthetic researches 5-(chinoline-2-il, 2-hydroxyquinoline-4-il)-4-R_1-1,2,4-triazole-3-tion, namely synthesis of new 2-(5-(chinolin-2-il, 2-hydroxyquinoline-4-il)-4-R_1-1,2,4-triazole-3-iltio) acetate acids, their esteriv and establishment for the new structural derivatives of physical and chemical constants, confirmation of structure and individuality.

On the basis of purposeful synthesis was received 10 new, connections derivatives of 1,2,4-triazole not described in literature, that contain the kernels of triazole`s cycle of chinole in a 5 position, or 2- hydroxyquinoline deputies, namely 2-(5-(chinoline-2-il, 2-hydroxyquinoline-4-il)-4-R_1-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-iltio) acetate acids and their esteras. For the synthesized connections by the modern physical and chemical methods of analysis their structure is well-proven, and physical and chemical constants are set.

Structure of synthesized esteriv 2-(5-(quinoline-2-il, 2-hydroxyquinoline-4-il)-4-R_1-1,2,4-triazole-3-iltio) of acetate acids is confirmed the complex use of element analysis and ICh-spectrophotometry.

Електронна адреса для листування з авторами: kaplaushenko@ukr.net, sameluk@bk.ru

УДК 615.281/.282:615.454.2:618.1

Т. Г. ЯРНИХ, д-р фарм. наук, проф.,
Ю. В. ЛЕВАЧКОВА, д-р фарм. наук, доцент,
В. М. ЧУШЕНКО, канд. фарм. наук, доцент, С. М. ПУШОК
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ВИВЧЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНИХ ВАГІНАЛЬНИХ ПЕСАРІЇВ ІЗ ФЛУКОНАЗОЛОМ ТА ОЛІЄЮ АМАРАНТУ

Ключові слова: вагінальний кандидоз, песарії, антибактеріальна активність, флуконазол, олія амаранту

Проблема лікування вагінального кандидозу та створення ефективних лікарських засобів для боротьби з цим захворюванням є однією з актуальних для гінекології та фармації. Актуальність полягає в тому, що в теперішній час спостерігають значне зниження народжуваності, збільшення патологій під час перебігу вагітності та у новонароджених, що є прямим наслідком інфекційних та грибкових захворювань урогенітальної ділянки у жінок [1, 2].

Лікарський арсенал вагінальних засобів для лікування грибкової патології складається переважно з речовин синтетичного походження. Вони кумулюються в організмі, пригнічують імунну систему, статеві та надниркові залози. Для збереження здоров'я пацієнтів доцільно використовувати протигрибкові засоби на основі біологічних речовин рослинного походження, які не виявляють сенсибілізувальної дії, характеризуються широким спектром антимікробної активності, слабкою резистентністю по відношенню до них патогенних мікроорганізмів.

Вагінальні лікарські засоби мають важливе значення й широке використання у комплексній терапії змішаних урогенітальних інфекцій. Їх переваги очевидні – в препаратах передбачено раціональне сполучення різноманітних за фармакологічною дією речовин, які забезпечують зменшення небажаної побічної дії окремих інгредієнтів; підібрана оптимальна основа-носій, що створює можливість рівномірного розподілення композиції на слизових оболонках з урахуванням анатомо-фізіологічних особливостей урогенітальних органів [3].

Згідно з дослідженням асортименту вагінальних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України кількість вітчизняних препаратів, особливо комбінованих, є недостатньою [4]. Це зумовлює необхідність створення подібних лікарських засобів.

У зв'язку з вищевикладеним, перспективним напрямом розроблення нових препаратів для лікування вагінального кандидозу є поєднання декількох субстанцій у складі лікарського засобу, що дасть змогу створювати ефективніші препарати з менш вираженою побічною дією.

В останні роки широкого застосування знайшли препарати на основі класу триазольних сполук, а саме флуконазолу, оскільки ефективність у разі застосування цієї активної фармацевтичної речовини становить до 93%. Механізм дії флуконазолу полягає в пригніченні біосинтезу стеролів мембрани грибів, зв'язуванні групи гемозалежного від цитохрому Р-450 ферменту ланостерол-14-деметилази грибкової клітини, порушенні синтезу ергостеролу. Флуконазол активний відносно різних штамів *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Microsporum* spp. і *Trichophytum* spp. Він також активний і щодо збудників ендемічних мікозів: *Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis*, *Hystoplasma capsulatum* [5].

За даними літератури дія синтетичних речовин посилюється у разі наявності деяких речовин природного походження, зокрема ефірних та жирних олій [6]. За результатами аналізу джерел літератури та листів лікарських призначень до складу

© Колектив авторів, 2016

комбінованого препарату запропоновано, крім флуконазолу, введення субстанції природного походження, а саме олії амаранту. Цілющі властивості амаранту відомі з глибокої давнини. Його широке використання з метою оздоровлення людей зумовлено унікальним складом, який містить багато амінокислот, мікроелементів, мінералів, вітамінів, протеїнів, поліненасичених жирних кислот, холіну, жовчних кислот, стероїдів Олія амаранту містить у своєму складі 6–8% сквалену, який є найважливішим його компонентом. Саме сквален слугує джерелом кисню, необхідного організму, і сприяє нормалізації процесів тканинного дихання, має антимікробні, антиканцерогенні й фунгіцидні властивості [7].

У разі гінекологічних захворювань зовнішнє застосування амарантової олії має виражені ранозагоювальні, бактерицидні та протизапальні властивості, що дає можливість ввести його до складу препарату для комплексного лікування ерозії шийки матки, запалення придатків, міом, кольпітів, цервіцитів, ендометритів, вагінітів та інших захворювань жіночої статевої сфери.

Проаналізувавши існуючі основи для виготовлення вагінальних супозиторіїв, а також враховуючи етіологію та клінічну картину вагінального кандидозу, для приготування комбінованих песаріїв нашу увагу привернули гідрофільні основи – макроголи. Макроголи мають осмотичні властивості, внаслідок чого під час лікування адсорбують значну кількість ексудату. Крім цього, макроголи мають такі позитивні властивості як термостабільність, стійкість до зміни pH середовища, стійкість під час зберігання. Але вищевказану основу не можна застосовувати протягом тривалого часу, бо вона може висушувати слизову оболонку піхви. Гідрофобні основи, а саме твердий жир та вітепсол з точки зору фармакотерапії вагінального кандидозу не достатньо буде сприяти лікуванню.

Метою цієї роботи є експериментальне вивчення протимікробної активності песаріїв із флуконазолом та олією амаранту, розроблених на основі макроголів 1500 та 400 у співвідношенні (9:1).

Матеріали та методи дослідження

Зразки песаріїв готували методом виливання на основі макроголів 400 та 1500, взятих у співвідношенні 1:9. Основа відповідає вимогам ДФУ та нормативно-технічній документації. Вміст флуконазолу та олії амаранту визначено за даними літератури, у песаріях вони становлять 5,0% та 14,5% відповідно.

Вивчення антибактеріальної активності песаріїв здійснювали на базі інституту ім. І. І. Мечникова, в лабораторії біохімії мікроорганізмів та живильних середовищ ГУ «ІМІ НАМН» під керівництвом канд. біол. наук Т. П. Осолодченко. Як препарат порівняння обрано препарат Фуцис (Індія, Кусум Хелтхкер ЛТД), який містить 150 мг флуконазолу.

Результати дослідження та обговорення

Вивчали експериментальні зразки песаріїв на вищенаведеній основі. Фізико-хімічні та фармакотехнологічні показники песаріїв із флуконазолом та олією амаранту, виготовлені на вищенаведеній основі, були задовільними. Песарії однорідні на зрізі та рівномірно забарвлені. Результати дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних показників наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Фізико-хімічні та фармакотехнологічні показники песаріїв із флуконазолом та олією амаранту

Об'єкти дослідження	Показники				
Песарії з флуконазолом та олією амаранту	Стійкість до руйнування, кг	Час розчинення, хв	$T_{пл}$, °C	$T_{тверд}$, °C	Розмір частинок, мкм
	1,60	44,6 ± 2,6	54,5 ± 0,5	50,5 ± 0,5	до 50

Відповідно до рекомендацій ВООЗ для оцінки активності препаратів використовували тест-штами *Staphylococcus aureus* АТСС 25923*, Escherichia coli* АТТС 25922*, Pseudomonas aeruginosa* АТСС 27853*, Proteus vulgaris* АТТС 4636, *Bacillus subtilis* АТСС 6633, *Candida albicans* АТСС 885/653. Мікробна наважка становилала 10^7 мікробних клітин на 1 мл середовища.

Дифузію препарату в агар виконували методом «колодязів». Визначення антимікробної та протигрибкової активності робили на двох шарах щільного живильного середовища, розлитого у чашки Петрі. У нижньому шарі використовували «голодні», не засіяні середовища (агар-агар, вода, солі).

Об'єм середовища для верхнього шару змінювали від 14 до 16 мл. Чашки підсушували 30–40 хв за кімнатної температури й ставили у термостат на 18–24 години.

Антимікробну та протигрибкову активність оцінювали за критеріями [8]:

– зони затримки росту мікроорганізмів до 10 мм свідчать про нечутливість мікроорганізму до внесенного у лунку препарату;

– зони затримки росту діаметром 10–15 мм вказують на низьку чутливість культури мікроорганізмів до випробуваної концентрації антимікробної речовини;

– зони затримки росту діаметром 15–25 мм розцінюють як показник чутливості мікроорганізму до випробуваного засобу;

– зони затримки росту більше 25 мм свідчать про високу чутливість мікроорганізмів до препарату.

Статистичне оброблення результатів здійснювали згідно з вимогами Державної фармакопеї України [9].

Результати антибактеріальної активності зразків песаріїв та препарату Фуцис наведено в табл. 2.

Результати вивчення антибактеріальної активності свідчать, що зразки песаріїв із флуконазолом та олією амаранту на основі макроголів мають активність відносно таких штамів мікроорганізмів: *Bacillus subtilis* АТСС 6633*, Candida albicans* АТСС 885/653*, Peptococcus niger, Peptostreptococcus anaerobius, Fusobacterium necrophorum.* Відносно штамів *Pseudomonas aeruginosa* АТСС 27853*, Proteus vulgaris* АТТС 4636 мікробоцидна активність відсутня в обох досліджуваних зразках.

За результатами антибактеріальної активності встановлено, що зразок песаріїв із флуконазолом та олією амаранту достовірно перевищує дію препарату порівняння (Фуцис) відносно штамів *S. aureus* (на 17,4%), *B. subtilis* (на 17%), С. *albicans* (на 32,1%), *P. niger* (на 22,2%), *P. anaerobius* (на 24%) та *F. Necrophorum* (на 21,4%).

Таблиця 2

Антибактеріальна активність досліджуваних препаратів

Мікроорганізми	Діаметр зони затримки росту, мм	
	препарат Фуцис	зразок песаріїв на ПЕО-основі
Staphylococcus aureus АТСС 25923	15,33 ± 3,70	18,00 ± 1,98
Escherichia coli АТТС 25922	16,33 ± 3,40	15,67 ± 3,22
Pseudomonas aeruginosa АТСС 27853	—	—
Proteus vulgaris АТТС 4636	—	—
Bacillus subtilis АТСС 6633	17,67 ± 3,10	20,67 ± 2,05
Candida albicans АТСС 885/653	18,67 ± 2,59	24,67 ± 1,72
Peptococcus niger	18,00 ± 0,30	22,00 ± 1,81
Peptostreptococcus anaerobius	18,00 ± 1,98	22,33 ± 1.65
Fusobacterium necrophorum	18,67 ± 2,37	22,67 ± 1,63

Примітка: «—» відсутність активності.

Отже, песарії, до складу яких введено речовину природнього походження, а саме, олію амаранту, виявляють більш виражені антимікробні властивості, ніж ті, що містять лише субстанцію флуконазолу – речовину синтетичного походження.

На основі досліджень розроблено склад песаріїв на основі синтетичної (флуконазол) та природної (олія амаранту) речовин та одержано патент України «Засіб у формі песаріїв для лікування гінекологічних захворювань» [10].

Висновки

1. Досліджено активність песаріїв із флуконазолом та олією амаранту на основі макроголів 1500 та 400. Встановлено, що песарії на основі макроголів мають антибактеріальні властивості та достовірно перевищують дію відомого препарата Фуцис.

2. Дослідження дали змогу розробити раціональний склад песаріїв із протигрибковою дією на основі синтетичної (флуконазол) та природної (олією амаранту) речовини.

Список використаної літератури

1. *Бур'ян К. О.* Розробка складу та технології супозиторіїв з фунгіцидною активністю. Автореф. дис. … канд. фарм. наук. / Нац. фарм. ун-тет. – Харків, 2009. – 20 с.

2. *Ilkit M., Guzel A. B.* The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective // Crit. Rev. Microbiol. – 2011. – V. 37, N 3. – P. 250–261.

3. *Головкин В. А.* Вагинальные лекарственные средства. – Запорожье, 2000. – 272 с.

4. Пат. на винахід № u 91423. Фармацевтична композиція у вигляді вагінальних супозиторіїв / *Крутських Т. В, Стрілець О. П., Бур'ян К. О., Бур'ян Г. О.* – Заявл. 17. 11. 2008; Опубл. 26. 07. 2010, Бюл. № 14.

5. Компендиум 2013 – лекарственные препараты / Под ред. *В. Н. Коваленко*.– К.: Морион, 2013. – С. 2360.

6. *Струкова Е. Г., Ефремов А. А., Соколова Л. С.* Воздействие эфирных масел сибирского региона на условно-патогенные микроорганизмы // Химия раст. сырья. – 2009. – № 4. – С. 79–82.

7. *Гаврилин М. В., Маркова О. М., Лихота Т. Т. и др.* Основные физико-химическое показатели масла амаранта / Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. тр. – Пятигорск, 2008. – Вып. 63. – С. 270–272.

8. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний центр». 1 Вид., 2 доп. – Харків: РІРЕГ, 2008. – 620 с.

9. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1 Вид. – Харків: РІРЕГ, 2001 – 556 с.

10. Пат. на корисну модель № u 93885. Засіб у формі песаріїв для лікування гінекологічних захворювань / *Ярних Т. Г., Левачкова Ю. В., Чушенко В. М., Скитер С. М.* – Заявл. 25. 03. 2014; Опубл. 27. 10. 2014, Бюл. № 20.

Надійшла до редакції 10 березня 2016 року.

Т. Г. Ярных, Ю. В. Левачкова, В. Н. Чушенко, С. Н. Пушок
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННЫХ ВАГИНАЛЬНЫХ ПЕССАРИЕВ С ФЛУКОНАЗОЛОМ И МАСЛОМ АМАРАНТА

Ключевые слова: вагинальный кандидоз, пессарии, антибактериальная активность, флуконазол, масло амаранта

АННОТАЦИЯ

На сегодняшний день проблема лечения вагинального кандидоза и создание эффективных лекарственных препаратов для лечения этого заболевания является актуальной для современной гинекологии и фармации.

Вагинальный кандидоз – разновидность грибковой инфекции, которую вызывают микроскопические дрожжеподобные грибы рода *Candida*, относящиеся к условно патогенным. Эти грибы входят в состав нормальной микрофлоры человека, но при неблагоприятных условиях начинают усиленно размножаться.

Лечение вагинального кандидоза является этиологическим и включает в себя применение местных противогрибковых лекарственных препаратов. Фармацевтический рынок Украины представлен лекарственными средствами на основе синтетических субстанций, которые имеют значительное количество побочных эффектов и высокий уровень резистентности. Лекарственные препараты на основе природных веществ в Украине практически отсутствуют.

Целью работы было экспериментальное изучение антибактериальной активности комбинированных вагинальных пессариев, предназначенных для лечения вагинального кандидоза.

Объектом исследования были образцы новых экстемпоральных пессариев, содержащих флуконазол и масло амаранта. В работе использовали традиционный метод «диффузии в агар». Микробиологические исследования проводили на базе института имени И. И. Мечникова под руководством канд. биол. наук Т. П. Осолодченко. Диффузию препарата в агар осуществляли методом «колодцев». Статистическую обработку результатов проводили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Украины.

Установлено, что пессарии проявляют более выраженные антимикробные свойства и не уступают по активности известному препарату с флуконазолом Фуцис. Предложенный состав пессариев позволяет получить лекарственное средство с выраженными антимикробным и противогрибковым эффектами и удовлетворительными физико-химическими показателями.

T. G. Yarnykh, Yu. V. Levachkova, V. M. Chushenko, S. M. Pushok
National University of Pharmacy, Kharkiv

STUDY OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF COMBINED VAGINAL PESSARIES WITH FLUCONAZOLE AND AMARANTH OIL

Key words: vaginal candidosis, pessaries, antibacterial activity, fluconazole, amaranth oil

A B S T R A C T

Today the problem of treatment of vaginal candidosis and creation of effective drugs for the treatment of this disease is actual for modern gynecology and pharmacy.

Vaginal candidosis is a variety of fungal infection that is cause by microscopic fungi of *Candida*, which are conditionally pathogenic. These fungi are the part of the normal human microflora, but in adverse conditions begin to proliferate.

Treatment of vaginal candidosis is the etiological and includes applying local antifungal medicines. Ukrainsan pharmaceutical market is represented by drugs of synthetic substances which have considerable side effects and a high level of resistance. Drags based on natural substances are practically absent.

The objective of the work was experimental study of antibacterial activity combined vaginal pessaries for the treatment of vaginal candidosis.

Models of new extemporaneous pessaries containing fluconazole and amaranth oil were the object of the study. The traditional method «diffusion in the agar» was used in the work. Microbiological studies were conducted on the basis of the

Mechnikov Institute under the supervision of candidate of biological sciences Osolodchenko T. P. The diffusion of the drug in agar was carried by the «wells» metod. Statistical processing of results was carried out in accordance with the requirements the State Pharmacopoeia of Ukraine.

It is established that pessaries exhibit a pronounced antimicrobic properties and do not concede on the known activity of the drug fluconazole, entitled «Fusys». The proposed composition of the pessaries allows to obtain the drug with significant antimicrobial and antifungal effects and satisfactory physical and chemical characteristics.

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

УДК 612.184:615.214:615.454.1
АЛ НУКАРІ АБДУЛКАРІМ, *аспірант*, *О. Л. ДРОЗДОВ*, *д-р мед. наук*, *проф.*
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ОСНОВ-НОСІЇВ НА БІОЛОГІЧНУ АКТИВНІСТЬ ВАЗОПРЕСИНУ В НАЗАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

Ключові слова: вазопресин, основа-носій, ноотропна активність

Вивчення поширеності деменції свідчить, що серед осіб віком понад 65 років 5,0% страждають цією патологією [1]. У 2010 р. в Україні більше 3 млн. людей хворіли на різні цереброваскулярні недуги і судинні порушення мозку, які потребують застосування лікарських ноотропних засобів [2]. Серед судинних уражень мозку до числа найбільш грізних відносять інсульт, захворюваність яким становить 2,5–3 випадки на 1 000 населення в рік, постінсультна інвалідизація досягає 3,2 на 10 тис. населення і лише 20,0% осіб, які перенесли інсульт, повертається до праці [3]. Причиною інвалідності цієї категорії хворих є як рухові, так і когнітивні розлади [4]. Особливим ризиком постінсультного періоду є підсилення когнітивних порушень [4, 5], включаючи розвиток деменції.

У зв'язку із цим, залишається актуальним пошук засобів і способів медикаментозного лікування мнестичних розладів [2, 3], серед яких провідну роль зберігають ноотропні фармакопрепарати.

Серед останніх особливе місце належить пептидам вазопресинового (ВП) ряду, які як стимулюють процеси навчання й пам'яті [6, 7 та ін.], так і виступають як механізм посилення ноотропних властивостей, наприклад для прамірацетаму [8]. Значно обмежує використання пептидів цього ряду наявність гормональних (антидіуретичного й вазопресорного) ефектів. Поряд із цим, у разі системного введення пептидів їх використання додатково ускладнювалось високою швидкістю біодеградації та низькою біодоступністю [9]. У зв'язку з цим для похідних вазопресину є перспективним використання альтернативного трансмукозного шляху введення, зокрема інтраназального з використанням відповідних м'яких лікарських форм (мазей, кремів, гелів), які забезпечують необхідну швидкість дифузії лікарського засобу через порожнину носа і зручні у застосуванні [10, 11, 12].

Виходячи з біофармацевтичних концепцій, створення нових м'яких лікарських засобів для інтраназального застосування неможливе без урахування фармацевтичних факторів, що впливають на ступінь і швидкість вивільнення лікарських речовин, а також їх біодоступності [12, 13]. Одним з основних факторів при цьому є вид основи-носія. Завдяки оптимальному вибору основи можна значною мірою керувати рівнем терапевтичного ефекту. Тому першочерговим завданням у разі розроблення інтраназальної форми вазопресину є наукове обґрунтування виду основи-носія.

Метою цієї роботи є вивчення впливу основ-носіїв назальних м'яких лікарських форм вазопресину на його ноотропну активність**.**

Матеріали та методи дослідження

Як носії для розроблювальної м'якої інтраназальної форми агрінін-вазопресину (АВП) вивчено мазьові основи, які широко застосовують у виробництві мазей, описані в літературі та не спричинюють алергійних і сенсибілізувальних виявів після їх нанесення [14]. Склад композицій подано в табл. 1.

Як діючу речовину використовували синтетичний аналог вазопресину – аргінін-вазопресин. З урахуванням фізико-хімічних властивостей його вводили в концентра-

© Ал Нукарі Абдулкарім, О. Л. Дроздова, 2016

ції $5 \cdot 10^{-6}$% у ліпофільні мазі у вигляді розчину в пропіленгліколі, а до складу гідрофільних носіїв після попереднього розчинення в пропіленгліколево-водній суміші 97:3.

Для отриманих в однакових умовах мазевих композицій для всіх зразків встановлювали показники термо- і колоїдної стабільності за ГОСТ 29188.3. У всіх досліджуваних композиціях не спостерігали розшарування в умовах підвищеної температури і центрифугування.

Таблиця 1

Склад інтраназальних основ мазевих композицій з аргінін-вазопресином, %

Компоненти	Основа-носій, №									
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
Натрій-КМЦ	2									
Гліцерол	10	7,5				15		15	5	5
Твін 80	1			2,5	2	2				
Метилцелюлоза		5								
Пропіленгліколь	10	10	10	40	10	10	10	10	10	10
Поліетиленоксид 400			27	15						
Поліетиленоксид 1500			60	10						
Проксанол 268				15						
Олія соняшникова					15			15	15	
Моногліцериди дистильовані					4	8		5		
Емульгатор № 1					7,5			5		
Масло вазелінове						20				
Віск емульсійний						6				
Вазелін							30			
Ланолін							50			
Парафін							10			
Віск бджолиний								3		
Моностеарат гліцеролу									5	
Олеат-ПЕГ-400									5	
Стеарат- ПЕГ-400									5	
Естер П									3	
Карбопол 940										0,75
Р-н натрію гідроксиду 10%-й										0,5
Вода очищена до	100	100		100	100	100		100	100	100

Подальші дослідження з наукового обґрунтування виду основи-носія для інтраназальної м'якої лікарської форми АВП здійснювали за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [15]. Для всіх обраних композицій встановлювали специфічну активність у вигляді латентного періоду умовної реакції пасивного уникнення (сек) у неамнезованих білих щурів після нанесення назальних мазей.

Результати дослідження та обговорення

У табл. 2 наведено матрицю планування і результати визначення ноотропної активності мазей з АВП (номери відповідають складу композицій, наведених у табл. 1).

Таблиця 2

Матриця планування і результати визначення латентного періоду умовної реакції пасивного уникнення (сек) у неамнезованих білих щурів після нанесення назальних мазей АВП $5 \cdot 10^{-6}$% (інтервал 40 хв)

№	Вид основи відповідно до табл. 1 (фактор А)	Номери випробувань			Сума	Середнє
		1	2	3		
1	1	32,0	31,0	27,0	90	30,0
2	2	25,0	34,0	22,0	81	27,0
3	3	36,0	43,0	41,0	120	40,0
4	4	18,0	22,0	17,0	57	19,0
5	5	32,0	34,0	39,0	105,0	35,0
6	6	27,0	33,0	33,0	93,0	31,0
7	7	46,0	53,0	51,0	150,0	50,0
8	8	41,0	40,0	33,0	114,0	38,0
9	9	27,0	34,0	35,0	96,0	32,0
10	10	18,0	23,0	25,0	66,0	22,0
Сума					972	

У табл. 3 подано дисперсійний аналіз одержаних результатів.

Таблиця 3

Дисперсійний аналіз експериментальних даних по визначенню латентного періоду умовної реакції пасивного уникнення (сек) у неамнезованих білих щурів після нанесення назальних мазей АВП $5 \cdot 10^{-6}$% (інтервал 40 хв)

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	$F_{експ}$	$F_{табл}$
Вид основи	9	2191,2	243,47	15,71	2,45
Помилка	20	310	15,5	–	–
Загальна сума	29	2501,2	–	–	–

Як випливає з наведених даних, природа вивчених мазевих основ-носіїв має істотний ($F_{експ} > F_{табл}$) вплив на латентний період умовної реакції пасивного уникнення у неамнезованих білих щурів після нанесення назальних мазей АВП.

Здійснено перевірку відмінності середніх значень результатів латентного періоду умовної реакції пасивного уникнення у неамнезованих білих щурів після нанесення назальних мазей аргінін-вазопресину $5 \cdot 10^{-6}$% (інтервал 40 хв) за допомогою множинного рангового критерію Дункана. При цьому встановлено, що за впливом основ-носіїв на цей параметр оптимізації їх можна розташувати в такий ряд переваги (номери відповідають складу композицій, наведених в табл. 1):

7-й > 3-й (8-й; 5-й) > 9-й (6-й) > 1-й (2-й) > 10-й (4-й).

Виходячи з одержаних даних, для подальших досліджень відібрано назальну мазь з АВП на ліпофільній основі за прописом № 7:

Вазопресин (АВП)	0,000005
Пропіленгліколь	10,0
Вазелін	30,0
Ланолін	50,0
Парафін	10,0

Висновки

1. Встановлено, що вид основи-носія виявляє статистично значущий вплив на біологічну активність вазопресину в назальних лікарських формах.

2. Дисперсійний аналіз результатів досліджень свідчить, що оптимальну ноотропну дію демонструє назальна мазь з вазопресином на вазелін–ланолін–парафінової основі.

Список використаної літератури

1. *Eaton W. W., Martins S. S., Nestadt G. et al.* The Burden of Mental Disorders // Epidemiol. Rev. – 2008. – V. 30. – P. 1–14.

2. *Kessler R. C., Aguilar-Gaxiola S. et al.* The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys // Epidemiol Psichiat Social. – 2009. – V. 18, N 1. – P. 23–33.

3. WHO. The global burden of disease: 2004 update. – Geneva: WHO, 2008. – 160 p.

4. *Ястребов В. С., Митихина И. А., Митихин В. Г. и др.* Психическое здоровье населения мира: социально-экономический аспект (по данным зарубежных исследований 2000–2010 гг.) // Журн. неврологии и психиатрии. – 2012. – № 2. – С. 4–13.

5. *Дамулин И. В., Шпрах В. В.* Клинические проявления, лечение и прогнозирование развития деменции у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – № 8, Вып. 2. – С. 40–45.

6. *Захаров В. В.* Факторы риска и профилактика когнитивных нарушений в пожилом возрасте // Там же. – 2012. – № 8. – С. 86–91.

7. *Черкасова В. Г., Зимушкина Н. А., Кривощекова О. Ф. и др.* Неврологическая помощь больным с когнитивными нарушениями в Пермском крае // Там же. – 2012. – № 10, Вып. 2: Неврология и психиатрия пожилого возраста. – С. 65–66.

8. *Евтушенко И. С.* Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрофармакологии // Міжнар. неврологічний журн. – 2013. – № 3. – С. 20–27.

9. Клиническая фармакология с элементами клинической биохимии: Рук-во для врачей и клин. провизоров / Под ред. *С. В. Нагиева, Т. Д. Бахтеевой, И. А. Зупанца*. – Донецк: Ноумедги, 2011. – 930 с.

10. *Соколова Л. В., Павх О. І.* Вплив мазевих основ на антимікробні властивості назальних препаратів на основі природних компонентів / Мат. XIII міжнар. мед. конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль, 2009. – С. 204.

11. *Лисянская А. П., Гладышев В. В., Кечин И. Л.* Биофармацевтические исследования интраназальной мягкой лекарственной формы с эналаприла малеатом // Запорож. мед. журн. – 2010. – Вып. XXIII, № 4. – С. 42–45.

12. *Гладышев В. В., Алмохамад Жумаа Абдуллах, Лисянская А. П., Кечин И. Л.* Изучение влияния основ-носителей на интенсивность высвобождения каптоприла из назальных мягких лекарственных форм // Кубанский научн. мед. вестн. – 2013. – № 5. – С. 69–73.

13. *Нагорная Н. А., Гладышев В. В., Кечин И. Л.* Разработка оптимального состава интраназального мягкой лекарственной формы с винпоцетином / Людина та ліки – Україна: Тези доп. Нац. конгресу. – К., 2014. – С. 8.

14. *Перцев І. М., Дмитрієвський Д. І, Рибачук В. Д.* Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність – Харьков, 2010. – 600 с.

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

Надійшла до редакції 14 травня 2016 року.

Ал Нукари Абдулкарим, А. Л. Дроздов

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ОСНОВ-НОСИТЕЛЕЙ НА БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ВАЗОПРЕССИНА В НАЗАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

Ключевые слова: вазопрессин, основа-носитель, ноотропная активность

А Н Н О Т А Ц И Я

Сохраняет свою актуальность поиск лекарственных средств и способов медикаментозного лечения мнестических расстройств, ведущее место среди которых принадлежит ноотропным фармакопрепаратам, включая вазопрессины.

Целью настоящей работы является изучение влияния основ-носителей назальных мягких лекарственных форм вазопрессина на его ноотропную активность.

В качестве действующего вещества использовали синтетический аналог вазопрессина – аргинин-вазопрессин в концентрации 0,000005%. В качестве носителей для разрабатываемой мягкой лекарственной формы аргинин-вазопрессина изучены мазевые основы, широко используемые в производстве мазей, описанные в литературе и не вызывающие аллергических и сенсибилизирующих проявлений после нанесения.

Для всех отобранных композиций устанавливали специфическую активность в виде латентного периода условной реакции пассивного избегания у неамнезированных белых крыс после нанесения назальных мазей.

Анализ результатов исследований показал, что природа изученных мазевых основ-носителей имеет значимое влияние на латентный период условной реакции пассивного избегания у неамнезированных белых крыс после нанесения назальных мазей с аргинин-вазопрессином. Таким образом, вид основы-носителя оказывает статистически значимое влияние на биологическую активность вазопрессина в назальных лекарственных формах.

Проведена проверка различия средних значений результатов латентного периода условной реакции пассивного избегания у неамнезированных белых крыс после нанесения назальных мазей аргинин-вазопрессина 0,000005% при помощи множественного рангового критерия Дункана. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальным ноотропным действием обладает назальная мазь с вазопрессином на вазелин–ланолин–парафиновой основе.

Al Nukari Abdulkarim, A. L. Drozdov
SE «Dnepropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine»

STUDY OF INFLUENCE OF BASES-CARRIERS ON BIOLOGICAL ACTIVITY OF VASOPRESSIN IN NASAL DOSAGE FORMS

Key words: vasopressin, base-carrier, nootropic activity

A B S T R A C T

Search of drugs and methods of medical treatment of mental disorders, among which the leading place belongs to nootropic medicinal products, is still of current importance.

Among the latter, a special place belongs to peptides of vasopressin derivatives, which stimulate both processes of learning and memory. At systemic administration of peptides, their further use has difficulties due to high biodegradation rate and low bioavailability. Therefore, to use alternative transmucosal ways of administration, particularly intranasal way with appropriate soft dosage forms is promising for vasopressin derivatives.

The aim of this work is to study influence of bases–carriers of nasal soft dosage forms of vasopressin on its nootropic activity. Arginine-vasopressin in concentration of 0.000005% – synthetic analogue of vasopressin was used as active substance. Ointment bases, which are widely used in production of ointments, described in literature and without allergic and sensitizing manifestations after application, were studied as carriers for investigated soft dosage form of arginine-vasopressin.

A specific activity was recorded for all selected compositions in the form of latent period of conditioned passive avoidance reaction in non amnestic white rats after nasal ointment application. It was found that the kind of base-carrier has a significant impact on biological activity of vasopressin in nasal dosage forms.

Analysis of results shown that the nature of investigated ointment bases has a significant influence on latent period of conditioned passive avoidance response for the nonamnesic white rats after applying nasal ointment with AVP (arginine- vasopressin). In such a way sort of the base exerts a statistically significant influence on biological activity of vasopressin in nasal dosage forms.

Examination of average value difference of latent period conditioned passive avoidance response for the nonamnesic white rats after applying nasal ointment with AVP 0,000005% by the Duncan's multiple rank test was carried out. Variance analysis of results shown that nasal ointment with vasopressin on the lanolin–paraffin base has an optimal nootropic activity.

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

УДК 615.244:615.453.62
С. М. ГУРЕЄВА, канд. фарм. наук, Ю. А. КОНДРАТОВА, канд. біол. наук
ПАТ «Фармак», м. Київ

ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АНТРАЛЬ, ТАБЛЕТКИ, ВКРИТІ ОБОЛОНКОЮ

Ключові слова: технологія лікарських засобів, таблетки, вкриті оболонкою, стандартизація, стабільність, термін придатності

Дослідження стабільності є дуже важливим завданням у процесі розроблення лікарського засобу. Стабільність – це показник якості лікарських препаратів, який забезпечує збереження їхніх терапевтичних властивостей упродовж декількох років у процесі зберігання. Стабільність має бути об'єктом пильної уваги виробника лікарського засобу, оскільки цей показник не перевіряють органи державного контролю якості, а він є повною відповідальністю виробника [1].

Мета випробувань стабільності – це отримання даних про зміну якості діючої речовини або лікарського препарату з плином часу під впливом різних факторів навколишнього середовища, таких як температура, вологість і світло, а також встановлення рекомендованих умов зберігання і періоду до проведення повторних випробувань для діючої речовини або терміну зберігання для лікарського препарату [2].

Під терміном придатності лікарських засобів розуміють період часу, протягом якого вони мають повністю зберігати свою терапевтичну активність, нешкідливість і за рівнем якісних і кількісних характеристик відповідати вимогам, які висувають у нормативній документації, відповідно до якої виробляють та зберігають готові препарати. Після закінчення терміну придатності лікарські засоби не можуть бути використані без переконтролю якості та відповідної зміни встановленого терміну придатності [2, 3].

Термін придатності залежить від багатьох факторів, при цьому погіршення будь-якого з показників якості в період зберігання свідчить про негативні процеси, які відбуваються з речовинами, що входять до складу препарату [4].

У процесі зберігання може відбуватися розкладання діючих речовин, яке супроводжується зниженням їх кількості та процесом утворення продуктів розпаду (домішок). Це може знижувати фармакологічну активність препарату, а домішки можуть бути шкідливими для організму людини, тому нормативна документація обмежує кількість домішок у лікарських засобах [5].

Метою нашої роботи було продемонструвати використання прогнозу визначення терміну придатності у процесі зберігання, ґрунтуючись на результатах вивчення стабільності трьох дослідно-промислових серій упродовж 6 міс в умовах прискорених випробувань за температури 40 ± 2 °С та відносної вологості 75 ± 5% і екстраполяції за межі періоду результатів досліджень в умовах довгострокових випробувань за температури 25 ± 2 °С та відносної вологості 60 ± 5%, підтвердити прогноз результатів стабільності для промислових серій.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом досліджень було обрано готовий лікарський засіб (ГЛЗ) Антраль, таблетки, вкриті оболонкою, дозуванням 0,2 г.

У процесі досліджень використано такі методи: УФ-спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія (ТШХ), високоефективна ТШХ (ВЕТШХ), статистичний

© С. М. Гуреєва, Ю. А. Кондратова, 2016

аналіз результатів дослідження, екстраполяція за межі періоду довгострокових випробувань.

Як відомо, основними показниками якості, які можуть змінюватися в процесі вивчення стабільності, є кількісний вміст діючої речовини і вміст супровідних домішок.

Враховуючи фізико-хімічні властивості молекули, кількісне визначення вмісту діючої речовини у препараті Антраль, таблетки, вкриті оболонкою, проводили методом УФ-спектрофотометрії (ДФУ видання 2 (1), п. 2.2.25, С. 76–81).

Оптичну густину досліджуваного розчину і розчину порівняння вимірювали на спектрофотометрі Specord 200 Plus, фірми Analytik Jena AG, Німеччина, за довжини хвилі 334 нм у кюветі з шаром завтовшки 10 мм, як компенсаційний розчин додавали розчинник (натрію гідроксид, натрію лаурилсульфат, воду Р). Вміст антралю в одній таблетці має бути в межах 0,190–0,210 г згідно зі специфікацією.

Вміст супровідних домішок визначали методом ТШХ, використовуючи як розчинник суміш метанолу Р – кислоти хлористоводневої Р – метиленхлориду Р (10:1:30), а як рухому фазу суміш кислоти оцтової льодяної Р – 1,4-діоксану Р – толуолу Р (1:25:90). Придатність хроматографічної системи визначали за розділенням плям антралю та кислоти флуфенамінової Р.

Результати дослідження та обговорення

Згідно з регуляторними вимогами виробник у разі первинної реєстрації препарату має можливість надавати дані зі стабільності для дослідно-промислових серій із терміном спостереження не менше 6 міс для звичайних умов (температура 25 ± 2 ºС, відносна вологість 60 ± 5%) і умов прискореного випробування (температура 40 ± 2 ºС, відносна вологість 75 ± 5%), прогнозуючи відповідність якості продукту 2 роки. Цей підхід дає змогу провести реєстрацію з урахуванням даного прогнозу в більш стислі строки, водночас враховує всі ризики для пацієнта [2]. Дослідження стабільності в режимі реального часу протягом 24 міс для дослідних серій було продовжено після реєстрації і проведено вивчення стабільності протягом 36 місяців для промислових серій.

Метрологічні характеристики кількісного визначення вмісту антралю в таблетках, вкритих оболонкою, наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Метрологічні характеристики кількісного визначення вмісту антралю в таблетках, вкритих оболонкою

X_i	n	$X_{сер}$	S^2	$S_{ср}$	P	t (P, n)	Довірчий інтервал	ε_, %
0,195	5	0,20	0,0000133	0,001630951	0,95	2,78	0,20 ± 0,0045	2,26
0,200								
0,202								
0,205								
0,200								

Як випливає з табл. 1, статистичне оброблення даних підтвердило достовірність результатів дослідження.

Для визначення терміну придатності препарату Антраль, таблетки, вкриті оболонкою, виконаноно аналіз результатів в умовах довгострокових випробувань та прискореного дослідження для трьох дослідно-промислових серій, результати дослідження яких наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Дослідження стабільності препарату Антраль, таблетки, вкриті оболонкою (дозування 0,2 г)

Номер серії	Період вивчення, міс	Показники якості						
		Опис	Ідентифікація	Однорідність дозування	Супровідні домішки		Розчинення	Кількісне визначення антралю
					Додаткова пляма	Будь-яка пляма		
		Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою темно-коричневого кольору	УФ-спектрофотометрія, ТШХ	Має витримувати вимоги ДФУ 2.9.40	Не більше 0,8%	Не більше 0,2%	Не менше 70% за 60 хв	Від 0,190 г до 0,210 г в одній таблетці
Температура 25 ± 2 °С, відносна вологість 60 ± 5%								
01Antr	0 точка	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±101,1	±0,196
	3 міс	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±100,6	±0,196
	6 міс	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±99,4	±0,196
02Antr	0 точка	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±101,0	±0,195
	3 міс	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±100,7	±0,195
	6 міс	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±100,6	±0,195
03Antr	0 точка	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±99,9	±0,194
	3 міс	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±99,3	±0,194
	6 міс	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±99,0	±0,195
Температура 40 ± 2 °С, відносна вологість 75 ± 5%								
01Antr	3 міс	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±99,1	±0,195
	6 міс	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±98,9	±0,194
02Antr	3 міс	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±99,2	±0,195
	6 міс	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±99,6	±0,194
03Antr	3 міс	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±99,9	±0,193
	6 міс	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±98,6	±0,193

Результати дослідження стабільності в умовах прискореного зберігання підтверджують належну якість препарату у процесі експерименту, значних змін показників якості не спостерігали. Для підтвердження можливості встановлення терміну придатності препарату Антраль, таблетки, вкриті оболонкою, 2 роки, здійснено статистичне оброблення даних і екстраполяцію за межі періоду довгострокових випробувань, яку наведено на рисунку. Дані екстраполяції досліджень стабільності періоду 6 міс свідчать про те, що на момент зберігання 24 міс кількісний вміст діючої речовини в таблетках знаходиться в межах критерію прийнятності.

Для визначення вмісту супровідних домішок в препараті Антраль застосовують метод ТШХ. Цей метод дає оцінку граничного вмісту домішок, тому подання екстраполяції даних за показником вмісту супровідних домішок є нераціональним, виходячи з особливостей оцінки методом ТШХ. Низька розчинність діючої речовини антраль обмежує використання рідинної хроматографії, яка дає змогу отримувати кількісні значення вмісту домішок. Для можливості здійснення оцінки кількісного вмісту супровідних домішок нами були проведені дослідження за допомогою інструментальної автоматичної високоефективної системи ТШХ – CAMAG Laboratory, Швейцарія. Ця система дає змогу з більшою вірогідністю кількісно оцінити вміст мінорних компонентів, зокрема

домішок, та використовувати рухомі фази, які непридатні для використання в рідинній хроматографії через агресивність. Це дало можливість підібрати розчинники для погано розчинної речовини антраль. Для встановлення причин утворення потенційних домішок було проведено стресові дослідження діючої речовини і препарату Антраль під впливом різних факторів: високої температури, кислот, лугів, сильних окисників, а також іонів металів (зокрема заліза), які можуть потрапляти в лікарську речовину або готову лікарську форму з поверхні обладнання. Результати досліджень наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Дослідження впливу різних факторів на діючу речовину антраль за допомогою системи CAMAG

Фактор впливу (термін зберігання)	Вміст неідентифікованої домішки з R_f більшим, ніж R_f основної плями, %	Вміст неідентифікованої домішки з R_f меншим, ніж R_f основної плями, %
«0» точка	0,05	Відсутня
0,1 М HCl* (1 доба)	0,15	Відсутня
1 М HCl* (1 доба)	0,18	0,01
0,1 М NaOH* (1 доба)	0,16	0,01
1 М NaOH* (1 доба)	0,18	0,02
0,03 % H_2O_2* (1 доба)	0,35	0,03
Температура 70 °С (5 діб)	0,11	Відсутня
Фотостабльність (5 діб)	0,09	Відсутня

Примітка. * – Для можливості проведення пробопідготовки після дії відповідного фактора проби додатково висушувалися за температури 100 °С протягом 180 хв.

Дані дослідження підтвердили високу стабільність продукту навіть під впливом жорстких факторів – лише сильний окисник призводить до утворення незначних кількостей домішок. Враховуючи результати вивчення стабільності, стресової стабільності та результати прискореного зберігання доведено, що утворення домішок в препараті антраль, таблетки, вкриті оболонкою, не відбувається. Вміст домішок зберігається на рівні вмісту домішок нульової точки дослідження, а їх єдиним джерелом може бути лише вихідна сировина, використана для отримання порошку антралю.

На рисунку наведено екстраполяцію експериментальних даних визначення вмісту діючої речовини в препараті Антраль, таблетки, вкриті оболонкою, в умовах довготривалого зберігання.

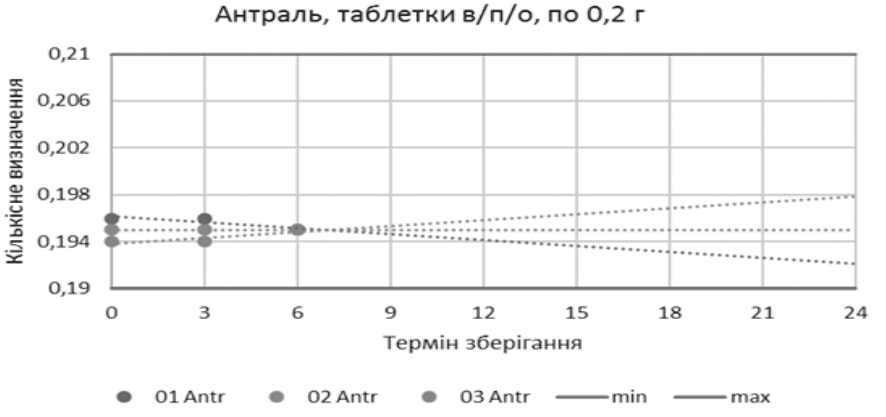


Рис. **Екстраполяція експериментальних даних визначення вмісту діючої речовини в препараті Антраль, таблетки, вкриті оболонкою, в умовах прискореного зберігання:**
● експериментальні дані вмісту діючої речовини;
- нижня і верхня границя критерію прийнятності

Як видно з рисунку, можна прогнозувати термін придатності препарату – 2 роки. Дані, одержані під час розроблення і вивчення стабільності експериментальних серій препарату Антраль, таблетки, вкриті оболонкою, було підтверджено результатами вивчення стабільності промислових серій препарату. Результати дослідження промислових серій протягом 36 міс наведено в табл. 4.

Як видно з результатів дослідження, наведених в табл. 4, всі показники якості трьох промислових серій були в межах норм упродовж усього періоду спостереження.

Таблиця 4

Результати вивчення стабільності препарату Антраль, таблетки, вкриті оболонкою, для трьох промислових серій в умовах довгострокового зберігання

Номер серії	Період вивчення, міс	Показники якості						
		Опис	Ідентифікація	Однорідність дозування	Супровідні домішки		Розчинення	Кількісне визначення
					Додаткова пляма	Будь-яка пляма		
		Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою темно-коричневого кольору	УФ-спектроскопія, ТШХ	Має витримувати вимоги ДФУ 2.9.40	Не більше 0,8%	Не більше 0,2%	Не менше 70% за 60 хв	Від 0,190г до 0,210г в одній таблетці
Температура 25 ± 2 °С, відносна вологість 60 ± 5%								
150308	3	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±96,5	±0,194
	6	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±97,0	±0,197
	12	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±97,0	±0,201
	18	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±88,8	±0,201
	24	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±96,5	±0,194
	36	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±95,8	±0,195
160308	3	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±96,8	±0,193
	6	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±96,2	±0,197
	12	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±90,8	±0,190
	18	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±89,4	±0,197
	24	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±92,1	±0,194
	36	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±97,5	±0,196
170310	3	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±96,7	±0,194
	6	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±97,2	±0,191
	12	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±93,4	±0,192
	18	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±80,5	±0,199
	24	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±94,3	±0,195
	36	+	+	+	Відповідає	Відповідає	±96,7	±0,197

Висновки

1. Результати проведених досліджень стабільності продемонстрували можливість використання прогнозу визначення терміну придатності у процесі зберігання, ґрунтуючись на результатах вивчення стабільності трьох дослідно-промислових серій протягом 6 міс в умовах прискорених випробувань за температури 40 ± 2 °С та відносної вологості 75 ± 5% і екстраполяції за межі періоду результатів досліджень в умовах довгострокових випробувань за температури 25 ± 2 °С та відносної вологості 60 ± 5%. Прогноз визначення терміну придатності з використанням екстраполяції результатів досліджень можна застосовувати для первинної реєстрації ГЛЗ в більш стислі терміни.

2. Здійснені статистичне оброблення даних і екстраполяція за межі періоду довгострокових випробувань підтверджує достовірність результатів дослідження протягом 24 міс.

3. Отриманий прогноз підтверджено результатами вивчення стабільності дослідних серій в режимі реального часу протягом 24 міс. Досліджено стабільність протягом 36 міс для промислових серій, на підставі чого встановлено термін придатності препарату Антраль, таблетки, вкриті оболонкою – 3 роки.

Список використаної літератури

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

2. *Георгієвський В., Ляпунов М., Безугла О. та ін.* Настанова з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності. Настанова 42-3.3.2004 – К.: Міністерство охорони здоров'я України. – 2004. – 60 с.

3. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

4. ICH Topic Q1E Evaluation of Stability Data. August 2003 CPMP/ICH/420/02. – EMA. – 2006. – 17 с.

5. World Health Organization WHO Technical Report Series, N 953, 2009 Annex 2 Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. – 2009. – 130 p.

Надійшла до редакції 27 травня 2016 року.

С. Н. Гуреева, Ю. А. Кондратова
ПАО «Фармак», г. Киев

ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА АНТРАЛЬ, ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ

Ключевые слова: технология лекарственных средств, таблетки, покрытые оболочкой, стандартизация, стабильность, срок годности

АННОТАЦИЯ

Исследование стабильности является очень важной задачей в процессе разработки готовых лекарственных средств. Стабильность лекарственных препаратов обеспечивает сохранность их терапевтических свойств на протяжении нескольких лет в процессе хранения. Стабильность должна быть под пристальным вниманием разработчика, т. к. этот показатель не проверяют органы государственного контроля и он является ответственностью производителя.

Целью работы было научное обоснование стабильности таблеток Антраль, покрытых оболочкой, в процессе хранения и установление срока годности препарата.

Объектом исследования был препарат Антраль, таблетки, покрытые оболочкой, дозировкой 0,2 г.

Для исследований использовали методы: УФ-спектрофотометриии, тонкослойной хроматографии и высокоэффективной тонкослойной хроматографии. Препарат оценивали в соответствии с требованиями методов контроля качества и методик спецификации на промежуточную и готовую продукцию, а также Государственной фармакопеи Украины.

Представлены результаты исследований стабильности препарата в процессе стрессовых исследований, в условиях ускоренноного и долгосрочного хранения. Исследование проводили при двух температурных режимах: при 25 ºС и относительной влажности 60%, при 40 ºС и относительной влажности 75%, а также стрессовые исследования с целью изучить влияние окислителей, кислот, щелочей, металлов на процесс образования примесей в действующем веществе и препарате.

На основании прогноза с помощью экстраполяции экспериментальных данных и проведенных долгосрочных исследований стабильности опытных серий был установлен срок годности препарата – 2 года, проведена регистрация и затем этот срок годности был подтвержден на основании долгосрочных исследований стабильности опытных серий. Результаты долгосрочного исследования стабильности промышленных серий позволили установить срок годности препарата 3 года.

S. M. Gureyeva, I. A. Kondratova
Public Joint Stock Company «Farmak», Kyiv

STABILITY STUDYING OF ANTRAL FILM-COATED TABLETS

Key words: technology of medicines, film-coated tablets, standardization, stability, shelf life

A B S T R A C T

Stability studying is very important in process of development of finished drug products. Stability of drugs provides saving of theirs therapeutical properties during several years of shelf life. Stability should be under close attention of the developer, as this parameter is not checked by state control and only is on responsibility of the manufacturer.

The aim of the article is a scientific justification of Antral film-coated tablet's stability during storage and setting the expiration date of the drug.

The object of the study was Antral, film-coated tablets 0,2 g.

For this research there were used such methods: UV spectrophotometry, TLC and HPTLC. The preparation was evaluated in accordance with the methods of quality control procedures and specifications of the intermediate and finished products, as well as the State Pharmacopoeia of Ukraine.

The results of the drug stability studies during stress tests, accelerated and long-term storage tests, were performed. The study was carried out at two temperature conditions: 25 °C and 60% relative humidity and 40 °C and 75% relative humidity and also stress studies to examine the effect of oxidizing agents, acids, alkalis, metals on the impurities formation process in active substance and drug .

Based on the forecast by extrapolation of experimental data and long-term stability studies of the drug of pilot scale batches has been established for 2 years, and then the registration expiration date has been confirmed on the basis of long-term stability studies of pilot scale batches. The results of long-term stability studies of production batches allowed to establish the shelf life of the drug for 3 years.

Електронна адреса для листування з авторами:
s.gureeva@farmak.ua; s_gureeva@ukr.net

УДК 615.071:615.456.1:616-006.04
О. В. СТАДНІЧЕНКО[1], канд. фарм. наук.,
Ю. М. КРАСНОПОЛЬСЬКИЙ[1], д-р фарм. наук. проф.,
Т. Г. ЯРНИХ[2], д-р фарм. наук. проф.
[1] Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут»
[2] Національний фармацевтичний університет, м. Харків.

ВИВЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ ЕКСТРУЗІЇ У РАЗІ СТВОРЕННЯ ЛІПОСОМ ІЗ ІРИНОТЕКАНОМ

Ключові слова: ліпосоми, іринотекан, екструзія, гомогенізація методом високого тиску

Сьогодні розвиток систем доставлення ліків сфокусовано на створенні препаратів із покращеною фармакологічною ефективністю та безпекою дії для пацієнта. Тому, розроблення таких систем як ліпосоми, емульсії та полімерні наночастинки є перспективним напрямом розвитку сучасної фармації [1].

Питання пошуку ефективних ліків у боротьбі із онкологічними захворюваннями стоїть дуже гостро. Існуючі ліки, хоч і забезпечують рецесію пухлин при терапії, мають тяжкі побічні ефекти, які негативно відображаються на якості життя та стані пацієнтів [2, 3].

Одним із рішень створення низькотоксичних лікарських засобів із цитостатичними препаратами є включення їх у ліпосоми [4]. Інкапсуляція токсичних лікарських речовин у ліпосоми зменшує подразнення у місці введення препарату та впливає на спрямованість навантажених наночастинок до онкологічно змінених органів. Це відбувається за рахунок розвиненої васкулярізації судин пухлини та за рахунок нещільного клітинного ендотеліального шару судин. Ліпосоми потрапляють у пори між клітинами ендотелію і вивільняють там лікарську речовину [5]. Такий механізм – «enhanced permeability and retention (EPR) effect» – призводить до зменшення загальної та кардіотоксичності цитостатиків, що створює умови для поліпшення якості лікування та якості життя пацієнтів. Також будівельний матеріал ліпосом – фосфатидилхолін – використовується організмом для відтворення пошкоджених клітинних мебран.

Іринотекан є сучасним протионкологічним препаратом, який являє собою похідну камптотецину [6, 7].

Створення ліпосомальної форми іринотекану є перспективним напрямом розвитку протипухлинних препаратів [8, 9]. Через ліпідний бішар, а саме через його гідрофобну частину, яка складається із залишків жирних кислот ліпідів, можуть проходити лише незаряджені молекули, які не мають поверхневого заряду. Для завантаження іринотекану у ліпосоми було запропоновано метод «хімічного градієнта» у варіанті «градієнта pH», за якого на ліпідній мембрані створюється градієнт концентрації іонів водню. Під час потрапляння усередину молекул іринотекану у незарядженій формі, відбувається протонування молекул, вони набувають позитивного заряду і вже не мають можливості проникати через мембрану і, таким чином, концентруються у середині ліпосом.

Важливими характеристиками ліпосом із водорозчинною лікарською речовиною є ступень інкапсуляції активної речовини, дзета-потенціал та розмір ліпосом.

© Колектив авторів, 2016

Остання характеристика впливає не тільки на ступень інкапсуляції та відтворюваність технології, але і на безпеку медичного застосування, оскільки наявність частинок за розміром більш ніж 1 мкм може призвести до закупорювання судин пацієнта та наступної емболії. Розмір частинок протионкологічних ліпосомальних препаратів, ухвалених FDA, наведено у таблиці [10].

Таблиця

Розмір ліпосом у препаратах, які пройшли ухвалення FDA

Назва препарату	Виробник	Розмір частинок, нм
Myocet	Elan Pharma, США	120–150
Doxil	Janssen Products, США	80–100

Із табл. 1 випливає, що оптимальні параметри розміру ліпосом знаходяться у діапазоні 80–150 нм. Тобто, на етапі гомогенізації слід орієнтуватися на досягнення розмірів 90–120 нм, щоб при подальшій технології залишитися всередині оптимальних параметрів.

Мета роботи – вивчення оптимальних параметрів екструзії під час створення ліпосом із іринотеканом.

Для реалізації поставленої мети здійснено експеримент по визначенню найбільш прийнятного способу гомогенізації ліпосом і дослідженню параметрів технологічного процесу.

Матеріали та методи дослідження

Для виконання експерименту використовували яєчний фосфатидилхолін (Lipoid, Німеччина), Холестерин (Sigma-Aldrich, США). Ліпосоми зі складом ліпідного бішару фосфатидилхолін яєчний/холестерин 80/20 по масі, 85/15 по масі та загальною концентрацією ліпідів 20 мг/мл одеожували методом «хімічного градієнта», як внутрішній буфер використовували 0,2 М розчин лимонної кислоти. Ліпідну плівку одержували на ротаційному випарнику Buchi Rotovap R-210 (Швейцарія) із вакуум-контролером за остаточного тиску 15 мм рт. ст. Для гомогенізації використовували УЗ-баню Сапфір (Росія) об'ємом 2,8 л, робочою частотою 35 кГц, потужністю генератора 130 Вт; екструдери Avestin Emulsiflex C-3 (Канада) та Microfluidics Microfluidizer M-110P (США). Розмір ліпосом визначали методом лазерної дифракції на приладі Malvern Instruments «Zetasizer Nano ZS» (Англія). Ультрафільтрацію здійснювали на установці Minim 2 (PALL, США). Використовували ультрафільтраційні касети із верхньою межею відсікання 30 кДа. Визначення ступеня інкапсуляції виконували методом ВЕРХ на приладі Shimadzu LC-20 (Японія).

Результати дослідження та обговорення

На цей час існують 2 основних методи гомогенізації ліпосомальної емульсії – оброблення ультразвуком та екструзія при високому тиску.

Було апробовано метод гомогенізації ультразвуком. Здійснювали експеримент на ліпосомах зі складом мембрани фосфатидилхолін яєчний/холестерин 85/15 (по масі). Після гідратації ліпідної плівки розчином лимонної кислоти виконували оброблення на ультразвуковій бані упродовж 3 год, при цьому робили вимірювання розміру ліпосом. Було відзначено зменшення розмірів ліпосом, але навіть за 3 год оброблення не вдалося позбавитися від частинок більше 1 мкм. Результати вимірювання розмірів ліпосом у разі гомогенізації методом оброблення ультразвуком наведено на рис. 1.

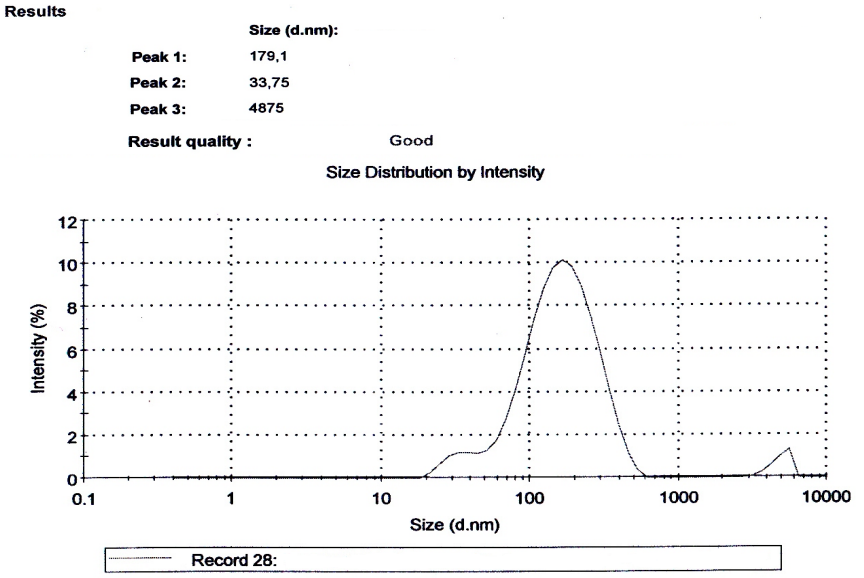


Рис. 1. **Результати вимірювання розмірів ліпосом у разі гомогенізації методом оброблення ультразвуком**

Із рис. 1 випливає, що після 3 год оброблення ультразвуком поруч із наявністю частинок із розміром більше 1 мкм з'являються дрібні частинки із діаметром 33 нм, а також ліпосоми із розміром, який наближається до цільового – 179 нм. Неможливість одержати гомогенну емульсію можна пов'язати з досить жорсткою мембраною, яка включає 15% по масі холестерину. Таким чином, метод оброблення ультразвуком виявився непридатним для одержання гомогенної емульсії ліпосом із ліпідною мембраною, модифікованою 15% холестерину.

Наступним кроком було порівняння екструзійних параметрів на приладах Avestin Emulsiflex C-3 та Microfluidics Microfluidizer M-110P. На рис. 2 наведено графік зменшення розміру ліпосом у разі виконання гомогенізації на обох приладах. Як модельну ліпідну мембрану використовували мембрану із складом ліпідів фосфатидилхолін яєчний/холестерин 85/15 по масі. Для масштабування вихідний розмір частинок 6 000 нм не показано. За перший цикл екструдер Avesten C-3 зменшив розмір частинок до 684 нм, екструдер Microfluidics Microfluidiser M-110P зменшив розмір частинок до 223 нм.

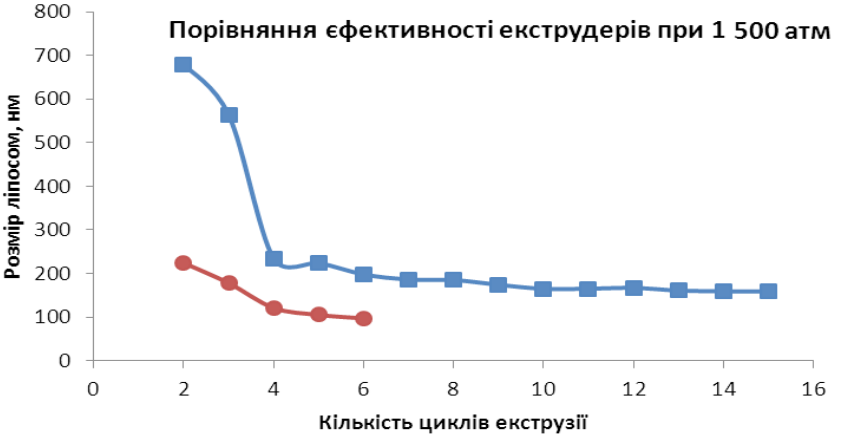


Рис. 2. **Порівняння ефективності роботи екструдерів Avesten C-3 (■ – верхній графік) та Microfluidics Microfluidiser M-110P (● – нижній графік)**
Для масштабування вихідний розмір частинок 6 000 нм не показано

Із рис. 2 випливає, що вже на 6-му циклі розмір ліпосом у разі роботи на екструдері Microfluidics Microfluidiser M-110P становить 97 нм порівняно з показником 160 нм на 15-му циклі для екструдера Avesten C-3. У разі роботи на обох еструдерах після одержання кінцевих ліпосом були відсутні частинки із діаметром більше 1 мкм.

Треба відзначити, що робота на екструдері Avesten C-3 при тиску 1 500 атм є роботою на верхній межи діапазону його роботи. Для досягнення розмірів ліпосом на рівні 160 нм необхідно виконати не менш ніж 16 циклів екструзії, при цьому емульсія перегрівається, незважаючи на охолодження і наявні перебої в роботі екструдера.

Виходячи з цього, технологічно доцільно обрати для гомогенізації в процесі відпрацювання технології екструдер Microfluidics Microfluidiser M-110P, верхній діапазон тиску для якого становить 2 500 атм.

Було встановлено, що ліпосомальна мембрана зі складом ліпідного бішару фосфатидилхолін яєчний/холестерин 80/20 по масі має кращі показники інкапсуляції активної субстанції. Для екструзії на гомогенізаторі Microfluidics Microfluidiser M-110P за застосування охолодження ліпідної емульсії до 20 °С знадобилося 7 циклів для досягнення розміру ліпосом 107 нм. На рис. 3 наведено результати вимірів розміру ліпосом зі складом мембрани фосфатидилхолін яєчний/холестерин 80/20.

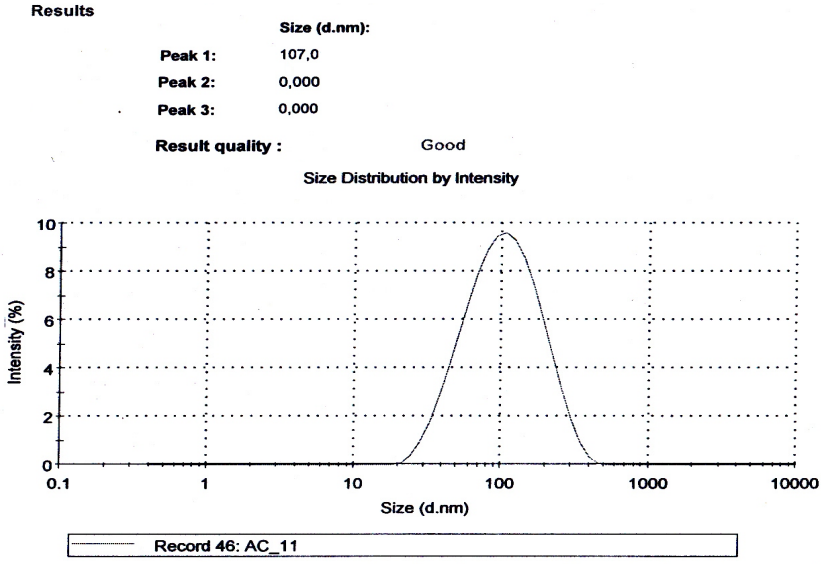


Рис. 3. **Результати вимірювань розміру ліпосом зі співвідношенням ліпідів фосфтидилхолін яєчний/холестерин 80/20 та концентрацією 20 мг/мл**

Із рис. 3 випливає, що емульсія є гомогенною, без наявності частинок більш ніж 1 мкм. Під час екструзії обладнання працює у штатному режимі.

Висновки

1. Виконано порівняння методів гомогенізації ліпосом із мембраною, модифікованою холестерином – ультразвукового оброблення та гомогенізацію методом екструзії за високого тиску. Доведено, що метод оброблення ультразвуком не відповідає вимогам до гомогенності емульсії за рахунок утворення частинок діаметром більш ніж 1 000 нм. Із двох екструдерів, які використовували, найбільш придатним для гомогенізації виявився Microfluidics Microfluidiser M-110P, за допомогою якого можливо одержати гомогенну ліпосомальну емульсію без наявності частинок більше 1 мкм.

2. Відпрацьовано режим екструзії для ліпосом із складом ліпідного бішару фосфатидилхолін яєчний/холестерин 80/20 по масі. Для досягнення розмірів ліпосом 107 нм достатньо 7 циклів екструзії за 1 500 атм та проточному охолоджені до 20 °С.

Список використаної літератури

1. *Keisuke Yoshino, Koji Nakamura, Yoko Terajima et al.* Comparative studies of irinotecan-loaded polyethylene glycol-modified liposomes prepared using different PEG-modification methods // Biochim. Biophys. Acta. – 2012. – N 1818. – P. 2901–2907.

2. *Xiong Ying, Liang Li-zhi, Cao Li-ping, et al.* Clinical effects of irinotecan hydrochloride in combination with cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer // Gynecologic Oncology. – 2011. – V. 123, N 1, – P. 99–104.

3. *Megoa M., Chovanec J., Vochyanova-Andrezalova I. et al.* Prevention of irinotecan induced diarrhea by probiotics: A randomized double blind, placebo controlled pilot study // Complementary Therapies in Medicine. – 2015. –V. 23, N 3, – P. 356–362.

4. *Bozzuto G., Molinari A.* Liposomes as nanomedical devices // Int. J. Nanomedicine. – 2015. – N 10. – P. 975–999.

5. *Torchilin V.* Tumor delivery of macromolecular drugs based on the EPR effect // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2011. – N 63. – P. 131–135.

6. *Fujita Ken-ichi, Kubota Yutaro, Ishida Hiroo, Sasaki Yasutsuna*. Irinotecan, a key chemotherapeutic drug for metastatic colorectal cancer // World J. Gastroenterol. – 2015. – V. 21, N 43. – P. 12234–12248.

7. West-Ward Pharmaceuticals Corp. / Irinotecan prescribing information. [Electronic resourc]. 2016. – Access mode: https://www.drugs.com/pro/ irinotecan.html

8. *Hongyan Weia, Juan Songa, Hao Lib et al.* Active loading liposomal irinotecan hydrochloride: Preparation, in vitro and in vivo evaluation // Asian J. Pharmac. Sci. – 2013. – V. 8, N 5. – P. 303–311.

9. *Ko A. H., Tempero M. A., Shan Y.-S. et al.* A multinational phase 2 study of nanoliposomal irinotecan sucrosofate (PEP02, MM-398) for patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer // Br. J. Cancer. – 2013. –V. 109, N 4. – P. 920–925.

10. *Швец В. И., Краснопольский Ю. М.* Липосомы в фармации продукты нанобиотехнологии // Провизор. – 2008. – N 03. – С. 22–25.

Надійшла до редакції 7 червня 2016 року.

А. В. Стадниченко [1], Ю. М. Краснопольский [1], Т. Г. Ярных [2]
[1] Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт»
[2] Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ИЗУЧЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЭКСТРУЗИИ ПРИ СОЗДАНИИ ЛИПОСОМ С ИРИНОТЕКАНОМ

Ключевые слова: липосомы, иринотекан, экструзия, гомогенизация методом высокого давления

А Н Н О Т А Ц И Я

Сегодня развитие систем доставки лекарств сфокусировано на создании препаратов с улучшенной фармакологической эффективностью и безопасностью действия для пациента. Поэтому разработка таких систем как липосомы, эмульсии и полимерные наночастицы является перспективным направлением развития современной фармации.

Цель работы – изучение оптимальных параметров экструзии при создании липосом с иринотеканом. Для проведения эксперимента использовали яичный фосфатидилхолин (Lipoid, Германия), холестерин (Sigma-Aldrich, США). Липосомы получали методом «химического градиента».

В ходе выполнения экспериментальных исследований проведено сравнение методов гомогенизации липосом с мембраной, модифицированной холестерином, – ультразвуковой обработки и гомогенизации методом экструзии при высоком давлении. Доказано, что метод обработки ультразвуком не соответствует требованиям к гомогенности эмульсии за счет образования частиц диаметром более 1 000 нм. Из двух использовавшихся экструдеров наиболее пригодным для гомогенизации определен Microfluidics Microfluidiser M-110P, с помощью которого можно получить гомогенную липосомальную эмульсию без наличия частиц более 1 000 нм.

Отработан режим экструзии для липосом с составом липидного бислоя фосфатидилхолин яичный/холестерин 80/20 по массе. Для достижения размеров липосом 107 нм достаточно 7 циклов экструзии при 1 500 атм и проточном охлажденные до 20 °С.

A. V. Stadnichenko [1], Yu. M. Krasnopolskiy [1], T. G. Yarnykh [2]
[1] National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute»
[2] National University of Pharmacy, Kharkiv

STUDY OF OPTIMAL PARAMETERS OF EXTRUSION FOR CREATION LIPOSOME WITH IRINOTECAN

Key words: liposomes, irinotecan, extrusion, high pressure homogenization method

A B S T R A C T

Today, the development of drug delivery systems is focused on creating of products with improved pharmacological efficacy and safety of action for the patient. Therefore, the development of systems such as liposomes, emulsions and polymer nanoparticles is a promising direction of development of modern pharmacy.

The objective of the work: To study the optimal extrusion parameters during liposomal irinotecan creation. For the experiment: egg phosphatidylcholine (Lipoid, Germany); cholesterol (Sigma-Aldrich, USA) were using. Liposomes were obtained by «chemical gradient» method.

During the experiment, two homogenization techniques were tested. Sonication and extrusion at high pressure methods were applied to cholesterol modified lipid membranes. It is proved that the sonication method is not applicable because of the particles with diameters greater than 1 000 nm formation.

Two different extruders were used. It was determined, that Microfluidics Microfluidiser M-110P more appropriate for preparation of current liposomal emulsion. Chosen extruder can be applicable for preparation on the homogenous liposomal emulsion without the presence of particles larger than 1 000 nm.

It was tested extrusion mode for liposomes with the following composition of the lipid bilayer: egg phosphatidylcholine/cholesterol 80/20 by weight. For achieving liposomes with diameter 107 nm it is necessary 7 extrusion cycles at 1 500 bar at 20 °C.

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

УДК 615.322:582.998.1:581.192.08](477)

Я. В. ПОПОВА [1], здобувач, О. В. МАЗУЛІН [1], д-р фарм. наук, проф.,
Г. В. МАЗУЛІН [1], канд. фарм. наук, Т. В. ОПРОШАНСЬКА [2], канд. фарм. наук
[1] Запорізький державний медичний університет
[2] Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ФІТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК ТРАВИ *CIRSIUM ARVENSE* (L.) SCOP. ФЛОРИ УКРАЇНИ

Ключові слова: осот польовий, флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, тонкошарова хроматографія, високоефективна рідинна хроматографія

Перспективними джерелами для поглибленого фітохімічного дослідження з метою створення високоефективних лікарських засобів із протизапальною, антиоксидантною та гепатопротекторною дією є види роду *Cirsium* L. (Осот) род. *Asteraceae* (Айстрові). Вони нараховують у світовій флорі до 300 видів багаторічних трав'янистих рослин. Представники роду дуже широко розповсюджені по території країн Європи, Північної Африки, Північної та Центральної Америки. В Україні на сьогодні відомі понад 30 видів [1, 2, 3, 6].

Цікавим для дослідження та подальшого застосування в медицині України є осот польовий (*Cirsium arvense* (L.) Scop.). Настій трави рослини (1:10) широко використовують у науковій та народній медицині багатьох країн як ефективні протизапальні, протипухлинні, гепатозахисні та гепатопротекторні засоби [1, 3, 4]. Встановлено, що біологічна активність лікарських засобів із рослинної сировини представників роду *Cirsium* L. пов'язана насамперед із накопиченням біологічно активних флавоноїдів та окремих гідроксикоричних кислот [3, 4, 5]. Флавоноїдам (похідним бензо-γ-пірону) притаманна висока й різноманітна біологічна активність: Р-вітамінна, антиоксидантна, антитоксична, протизапальна, противірусна, протимікробна, репаративна, гіпоглікемічна, антисклеротична, гепатозахисна, гепатопротекторна, спазмолітична та ін. У видах роду *Cirsium* L. найчастіше ідентифікують похідні флавонів (лютеоліну, апігеніну), які виявляють протизапальну, сечогінну та спазмолітичну активність, та флавонолів (рутину, кверцетину, кемпферолу, квецетагетину) із вираженою Р-вітамінною, протизапальною, гіпоазотемічною та сечогінною дією [5, 7]. Гідроксикоричні кислоти присутні в рослинах сумісно із флавоноїдами. Вони містять у своєї структурі як карбоксильну, так фенольну та гідроксильну групи, що поєднані з ароматичним кільцем. Виявляють як виражену протизапальну, так і ранозагоювальну дію [3, 4]. Однак слід зазначити, що на сьогодні, за аналізом літератури, практично не проведено з допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) досліджень складу та накопичення цих важливих речовин у вегетаційний період *Cirsium arvense* (L.) Scop. Актуальною проблемою є також розроблення ефективних методів фізико-хімічного аналізу та стандартизації за вмістом переважаючих компонентів цієї рослини.

Осот польовий відомий як типовий смітник, що росте по полях, городах, лісових галявинах, уздовж доріг, у чагарниках. Це дворічна добре розвинута рослина заввишки 90–160 см. Має пряме, розгалужене стебло, вздовж вкрите волосками. Листя цілокрає, зубчасте, з міцними колючками по краях, перисторозсічене. Коренева система стрижнева, міцно розвинута. Розмножується насінням та кореневими паростками. Цвіте в червні–вересні. Відтворює типові для айстрових суцвіття кошики, зібрані у волоть, з яскравими рожевими квітками. Плід сім'янка, насіння обернено-яйцевидне чорно-бурого ко-

© Колектив авторів, 2016

льору (2,5–4,5 х 0,7–1,0 х 1,7 мм) [1, 2]. Із трави рослини в сучасній народній та науковій медицині багатьох країн переважно виготовляють настій (1:10), який застосовують як протизапальний та ранозагоювальний засіб при лікуванні ран, фурункулів, гемороїдальних шишок [1]. Водночас необхідно зазначити, що хімічний склад трави *Cirsium arvense* (L), Scop. флори України за складом та вмістом основних біологічно активних сполук слід віднести до маловивчених. Застосування в сучасній практиці фітохімічного аналізу методу ВЕРХ дає змогу успішно вирішувати завдання визначення флавоноїдів та гідроксикоричних кислот у рослинній сировині й комплексних препаратах на її основі [8].

Метою цієї роботи було дослідження складу та кількісного вмісту поліфенольних сполук у траві *Cirsium arvense* (L.) Scop. флори України під час цвітіння, зібраній у м. Володимирівка Запорізької області (червень–липень, 2013–2015 рр.).

Матеріали та методи дослідження

Рослинну сировину, траву (суцвіття та прилегле листя) *Cirsium arvense* (L.) Scop., заготовлено під час цвітіння відповідно до загальноприйнятих вимог ДФУ [9]. Сушіння здійснювали у сушильній шафі за температури не більше 40 ºС протягом 12 год.

Присутність флавоноїдів та гідроксикоричних кислот у попередньо очищених відстоюванням (10 год за температури 15 ºС) та фільтруванням концентрованих спиртових та водних витягах (1:5) із трави *Cirsium arvense* (L.) Scop. визначали специфічними хімічними реакціями та тонкошаровою хроматографією (ТШХ) на пластинах Aluminium oxide 150 F 254 (0,20 мм) (MERCK, Німеччина). Одержані хроматограми висушували на сушарці УСП-2 фирми ООО «ИМИД» за температури 30 ºС и проглядали в УФ-променях.

Флавоноїди ідентифікували в системах: бензол–етилацетат–кислота оцтова–формамід (70:30:2:1), етилацетат–кислота оцтова–вода очищена (10:2:3); гідроксикоричні кислоти: хлороформ–спирт етиловий (9:1), хлороформ–спирт етиловий–кислота оцтова–вода очищена (6:2:0,1:0,1). Паралельно здійснювали хроматографічний аналіз робочих стандартних зразків (РСЗ) досліджуваних флавоноїдів та гідроксикоричних кислот. Для підтвердження складу флавоноїдів та гідроксикоричних кислот і визначення їх кількісного вмісту використовували метод ВЕРХ на хроматографі Shimadzu LC-20 Prominence з УФ-детектором, Япония. Хроматографічна колонка Phenomenex Luna C18(2) завдовжки 250 мм із внутрішнім діаметром 4,6 мм, заповнена сорбентом (d = 5 мм). Ідентифікацію компонентів виконували за часом утримування та відповідністю УФ-спектрів стандартам.

Методика: 1,0 г (точна наважка) подрібненої рослинної сировини (d = 0,1 мм), вносили в колбу ємністю 100 мл, додавали 40 мл спирту метилового (70%), нагрівали зі зворотним холодильником на киплячій водяний бані 30 хв, екстракцію виконували двічі. Охолоджували, фільтрували в мірну колбу ємністю 100 мл крізь тефлоновий мембранний фільтр (d = 0,45 мкм) та доводили об'єм тим самим розчинником до позначки. 5 мкл отриманого розчину вводили до колонки приладу. Використовували рухомі фази: 0,1%-й розчин трифтороцтової кислоти у воді дистильованій, 0,1%-й розчин трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі. Швидкість рухомої фази становила 1 мл/хв, робочий тиск елюента – 240–300 кПа, температура термостата – 35 °С. Фіксацію спектра здійснювали в інтервалі від 190 до 600 нм (λ = 330 нм).

Результати досліджень піддавали статистичному обробленню за допомогою «Microsoft Office Excel 2003». Достовірність одержаних відмінностей величин, що зіставляли, оцінювали з використанням t-критерію Стьюдента. Виконано 6 визначень, для яких достовірними є відмінності з рівнем значущості більше 95% [7].

Результати дослідження та обговорення

Одержані дані наявності та визначення кількісного вмісту флавоноїдів та гідроксикоричних кислот в траві *Cirsium arvense* (L.) Scop. наведено на рисунку та в таблиці.

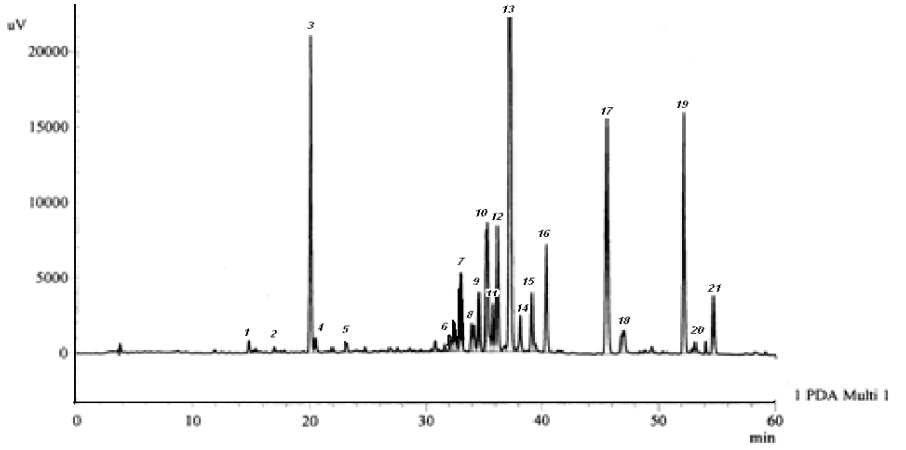


Рис. **ВЕРХ поліфенольних сполук метанольного витягу з трави *Cirsium arvense* (1:100):** *1* – кафтарова кислота; *2* – протокатехова кислота; *3* – хлорогенова кислота; *4* – неохлорогенова кислота; *5* – кавова кислота; *6* – рутин; *7* – гіперозид; *8* – апігенін-7-О-β-D-глюкопіранозид; *9* – кверцетин-3-глюкозид; *10* – кемпферол-3-О-метиловий ефір; *11* – кемпферол-3-О-β-D-глюкопіранозид; *12* – кверцетин; *13* – лінарин; *14* – лютеолін-5-О-β-D-глюкопіранозид; *15* – лютеолін-7-О-β-D-глюкопіранозид; *16* – гіспідулін-7-О-β-D-глюкопіранозид; *17* – лютеолін; *18* – пектолінарин; *19* – апігенін; *20* – акацетин; *21* – кемпферол

Таблиця

Кількісний вміст флавоноїдів та гідроксикоричних кислот у траві *Cirsium arvense* (L.) Scop.

Найменування сполуки	Кількісний вміст, %	Вихід, (t) хв	λ_{max}, нм
Кафтарова кислота	0,014 ± 0,001	14,93	290
Протокатехова кислота	0,006 ± 0,001	18,09	287
Хлорогенова (3-О-кавоїл-D-хінна) кислота	0,15 ± 0,011	20,78	218; 245; 300; 329
Неохлорогенова кислота (5-О-кавоїл-D-хінна)	0,01 ± 0,001	20,90	210; 246; 300; 330
Кавова (3,4-діоксикорична) кислота	0,03 ± 0,001	23,10	217; 234; 299
Рутин (5,7,3′,4′-тетраокси-3-β-глюкопіранозил-α-L-рамнопіранозид)	0,10 ± 0,010	31,22	259; 266 пл.; 299 пл.; 300 пл.; 362
Гіперозид (3,5,3′,4′-тетраокси-3-β-D-галактопіранозид)	0,11 ± 0,011	32,19	257; 269 пл.; 299 пл.; 362
Апігенін-7-О-β-D-глюкопіранозид	0,08 ± 0,007	35,10	268; 339
Кверцетин-3-глюкозид (3,5,3′,4′-тетраокси-3′-О-β-D-глюкопіранозид)	0,14 ± 0,011	36,08	253; 325; 370
Кемпферол-3-О-метиловий ефір	0,18 ± 0,012	35,78	268; 351
Кемпферол-3-О-β-D-глюкопіранозид	0,14 ± 0,013	35,86	269; 355
Кверцетин (3,5,7,3′,4′-пентаоксифлавон)	0,18 ± 0,015	36,09	254; 268 пл.; 300 пл., 372
Лінарин (5-окси-4′-метокси-7-рутинозид)	0,72 ± 0,071	37,19	269; 325
Лютеолін-5-О-β-D-глюкоіранозид	0,12 ± 0,011	38,16	258; 262 пл.; 349
Лютеолін-7-О-β-D-глюкопіранозид	0,20 ± 0,020	39,56	257; 268 пл.; 347
Гіспідулін-7-О-β-D-глюкопіранозид	0,18 ± 0,017	42,28	286; 338
Лютеолін (5,7,3′,4′-тетраоксифлавон)	0,36 ± 0,033	43,86	242 пл.; 253, 267, 291 пл., 349
Пектолінарин (5-окси,6,4′-диметокси-7-рутинозид)	0,03 ± 0,003	46,48	275; 330
Апігенін (5,7,4′-триоксифлавон)	0,37 ± 0,033	52,09	267; 338
Акацетин (5,7-діокси-4′-метоксифлавон)	0,01 ± 0,001	53,50	269; 303 пл.; 327
Кемпферол (3,5,7,4′-тетраоксифлавонол)	0,18 ± 0,017	54,00	267; 368
Сума флавоноїдів	3,10 ± 0,29	–	–
Сума гідроксикоричних кислот	0,21 ± 0,02	–	–

Примітка: μ = 6.

Хімічними реакціями, ТШХ та ВЕРХ в траві *Cirsium arvense* (L.) Scop. під час цвітіння встановлено наявність 16 флавоноїдів та 5 гідроксикоричних кислот.

Одержані методом ВЕРХ дані свідчать про те, що під час цвітіння в траві *Cirsium arvense* (L.) Scop. накопичуються: лінарин (до 0,72 ± 0,071%), апігенін (до 0,37 ± 0,033%), лютеолін (до 0,36 ± 0,033%), лютеолін-7-О-β-D-глюкопіранозид (до 0,20 ± 0,020%), кемпферол (до 0,18 ± 0,012%), гіспідулін-7-О-β-D-глюкопіранозид (до 0,18 ± 0,017%), кемпферол-3-О-метиловий ефір (до 0,18 ± 0,012%), кемпферол-3-О-β-D-глюкопіранозид (до 0,14 ± 0,013%), кверцетин-3-О-β-D-глюкопіранозид (до 0,14 ± 0,011%), лютеолін-5-О-β-D-глюкопіранозид (до 0,12 ± 0,011%), гіперозид (до 0,11 ± 0,011%), рутин (до 0,10 ± 0,010%), хлорогенова кислота (до 0,15 ± 0,011%).

Вперше нами в траві досліджуваної рослини були ідентифіковані: гіспідулін-7-О-β-D-глюкопіранозид, кемпферол-3-О-β-D-глюкопіранозид, кверцетин-3-О-β-D-глюкопіранозид, лютеолін-5-О-β-D-глюкопіранозид, кафтарова, протокатехова та неохлорогенова кислоти.

Аналіз одержаних результатів свідчить про доцільність стандартизації трави *Cirsium arvense* (L.) Scop. за вмістом флавоноїдів (похідних лютеоліну) для оцінювання якості рослинної сировини під час її заготівлі.

Висновки

1. Методами хімічного аналізу, ВЕРХ і ТШХ встановлено накопичення в траві *Cirsium arvense* (L.) Scop. 16 флавоноїдів (до 3,10 ± 0,29%) та 5 гідроксикоричних кислот (до 0,21 ± 0,02%).

2. Вперше ідентифіковано гіспідулін-7-О-β-D-глюкопіранозид, кемпферол-3-О-β-D-глюкопіранозид, кверцетин-3-О-β-D-глюкопіранозид, лютеолін-5-О-β-D-глюкопіранозид, кафтарову, протокатехову та неохлорогенову кислоти.

3. Запропоновано методику для стандартизації трави *Cirsium arvense* (L.) Scop. за вмістом флавоноїдів – похідних лютеоліну.

Список використаної літератури

1. *Кьосев П. А.* Лекарственные растения: самый полный справочник. – М.: Эксмо-Пресс, 2011. – 939 с.
2. 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.
3. *Zia Ul., Haq K., Shafiullah K. et al. In vitro* antimicrobial activity of the Chemical Constituents of *Cirsium arvense* (L.) Scop. // J. Med. Plant Res. – 2013. – V. 7, N 25. – P. 1894–1898.
4. *Nazaruk J. D., Wajs-Bonikowska A., Bonikowski R.* Components and antioxidant activity of fruits of *Cirsium palustre* and *Cirsium rivulare* // Chemistry of Natural Compounds. – 2012. – V. 48, N 1. – P. 9–10.
5. *Yauhua L., Ei S., Xiahua L. et al.* Chemical Fingerprint and Quantitative Analysis of Cirsium setosum by LC // Chromatographia – 2009. – V. 70, N 1–2. – P. 125–130.
6. *Черепанов С. К.* Сосудистые растения России и сопредельных государств (в пределах бывшего СССР). – СПб., 1995. – 992 с.
7. *Чекман І. С.* Флавоноїди – клініко-фармакологічний аспект // Фітотерапія в Україні. – 2000. – № 2. – С. 85–87.
8. Державна фармакопея України. Доп. 3, 1-е вид. – Харків: ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2009. – 279 с.
9. *Доброчаева Д. Н. и др*. Определитель высших растений Украины / Под ред. *Ю. Н. Прокудина*. – К.: Наук. думка, 1987. – 548 с.
10. *Gordon E. D. Tiley*. Bioligical Flora of the British Isles: *Cirsium arvense* (L.) Scop. // J. Ecol. – 2010. – V. 98, N 4. – P. 938–983.

Надійшла до редакції 8 лютого 2016 року.

Я. В. Попова [1], А. В. Мазулин [1], Г. В. Мазулин [1], Т. В. Опрошанская [2]

[1] Запорожский государственный медицинский университет

[2] Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА ПОЛИФЕНОЛЬНИХ СОЕДИНЕНИЙ ТРАВЫ *CIRSIUM ARVENSE* (L.) SCOP. ФЛОРЫ УКРАИНЫ

Ключевые слова: бодяк полевой, флавоноиды, гидроксикоричные кислоты, тонкослойная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография

АННОТАЦИЯ

Виды рода *Cirsium L.* (бодяк) в мировой флоре насчитывают до 300 многолетних травянистых растений. Они широко распространены как обычные представители биоценозов и сорные на территории

стран Европы, Северной Африки, Северной и Центральной Америки. На Украине в настоящее время идентифицировано свыше 30 представителей.

В народной медицине многих стран широкое применение находят эффективные лекарственные средства противовоспалительного, антиоксидантного и гепатопротекторного действия из надземной части бодяка полевого (*Cirsium arvense* (L.) Scop.). Их выраженная фармакологическая активность связана с накоплением в этом растении биологически активных флавоноидов и отдельных гидроксикоричных кислот.

Учитывая неограниченную сырьевую базу, перспективным является изучение фитохимического состава растений с целью создания высокоэффективных лекарственных средств на их основе.

Целью этой работы было изучение состава и количественного содержания полифенольных соединений в траве *Cirsium arvense* (L.) Scop. флоры Украины в период цветения.

Определение осуществляли характерными химическими реакциями, тонкослойной хроматографией на пластинках Aluminium oxide 150 F 254 (0,20 мм) (Merck, Германия). Уточнение компонентного состава флавоноидов, гидроксикоричных кислот и определение их количественного содержания выполнялии методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе Shimadzu LC-20 Prominence с УФ-детектором (Япония). Хроматографическая колонка Phenomenex Luna C18(2) (l = 250 мм, d = 4,6 мм), заполненная сорбентом (d = 5 мкм). Идентификацию компонентов проводили по времени удерживания и соответствию УФ-спектров стандартным образцам.

Установлено накопление 16 флавоноидов (до 3,10 ± 0,29%) и 5 гидроксикоричних кислот (до 0,21 ± 0,02%).

Впервые идентифицированы гиспидулин-7-О-β-D-глюко-пиранозид, кемпферол-3-О-β-D-глюкопиранозид, кверцетин-3-О-β-D-глюкопиранозид, лютеолин-5-О-β-D-глюкопиранозид, кафтаровая, протокатехова и неохлорогеновая кислоты.

Предложен метод стандартизации травы *Cirsium arvense* (L.) Scop. по содержанию флавоноидов – производных лютеолина. Трава *Cirsium arvense* (L.) Scop. перспективна для получения лекарственных средств с выраженной противовоспалительной, антиоксидантной и гепатопротекторной активностью.

Y. V. Popova [1], O. V. Mazulin [1], G. V. Mazulin [1], T. V. Oproshanska [2]
[1] Zaporizhzhia State Medical University
[2] National University of Pharmacy, Kharkiv

THE PHYTOCHEMICAL INVESTIGATION OF POLYPHENOLIC COMPOSITION OF HERBS *CIRSIUM ARVENSE* (L.) SCOP**.** OF UKRAINE FLORA

Key words: *Cirsium arvense* (L.) Scop., flavonoids, hydroxycinnamic acids, thin layer chromatography, high-performance chromatography

A B S T R A C T

There are about 300 perennial herbaceous plants in the flora of the world which refers to species of the genus *Cirsium* L. (thistle). They are widely distributed as ordinary representatives of biocenoses and weeds, in the countries of Europe, North Africa, North and Central America. In Ukraine, currently, was identified more than 30 representatives. Many countries in folk medicine widely use effective drugs with anti-inflammatory, antioxidant and hepatoprotective action of the above-ground parts of creeping thistle (*Cirsium arvense* (L.) Scop.). Their expressive pharmacological activity is associated with the accumulation in it of biologically active flavonoids and selected hydroxycinnamic acids. Considering the unlimited source of raw materials, it is a promising study of phytochemical composition of plants to create highly effective medicines based on them.

The aim of the work was to study the composition and quantitative content of polyphenolic compounds the *Cirsium arvense* (L.) Scop. grass of Ukrainian flora in flowering period. A detection was conducted by typical chemical reactions and thin layer chromatography on Aluminium oxide 150 F 254 (0.20 mm) (Merck, Germany) plates. A clarification of the component composition of flavonoids, hydroxycinnamic acids and their quantitative contents was conducted by HLPC chromatograph Shimadzu LC-20 Prominence, the Japan. The chromatographic column Phenomenex Luna C18(2) (l = 250 мм, d = 4,6 мм), was filled with sorbent (d = 5 mkm).

It was established 16 flavonoids (up to 3,10 ± 0,29%) and 5 hydroxycinnamic acids (0,21 ± 0,02%). Gispidulin-7-O-β-D-glucopyranoside, kampherol-3-O-β-D-glucopyranoside, quercetin-3-O-β-D-glucopyranoside, lutelin-5-O-β-D-glucopiranoside, caftaric, protocatechuic and neochlorogenic acids were identified firstly. The method of *Cirsium arvense* (L.) Scop. grass standardization by content of the main flavonoid luteolin derivatives was proposed. The *Cirsium arvense* (L.) Scop. grass can be discovered to finding drugs with a pronounced anti-inflammatory, antioxidant and hepatoprotective activity.

Електронна адреса для листування з авторами: *yana.popova.zsmu@gmail.com*

УДК 582.665.11:581.4:615.32]-047.37
І. А. ЛУКІНА, О. В. МАЗУЛІН, д-р фарм. наук, проф.,
Г. В. МАЗУЛІН, канд. фарм. наук
Запорізький державний медичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ ГІРЧАКА ПОЧЕЧУЙНОГО (*POLYGONUM PERSICARIA* L.)

Ключові слова: амінокислоти, надземна частина, *Polygonum persicaria* L., лікарська рослинна сировина

Амінокислоти – органічні сполуки, які об'єднують в собі властивості кислот і амінів та відіграють головну роль у житті організмів і в організмі людини в тому числі. Сучасна медицина використовує широкий спектр фармакологічної активності амінокислот. Один із перспективних джерел отримання амінокислот – лікарські рослини. Рослинні амінокислоти утворюють велику групу органічних сполук, вони мають унікальні біологічні, фармакологічні та токсикологічні властивості. При цьому вони знаходяться в сировині як у вільному, так і у зв'язаному стані. Маючи широкий спектр фармакологічної дії і здатність посилювати засвоюваність інших речовин, амінокислоти привертають до себе все більше уваги дослідників як потенційні лікарські засоби. Так як амінокислоти роблять істотний внесок в фармакологічну активність рослин, то слід враховувати їх вміст в рослинних об'єктах [1, 2].

Гірчак почечуйний (*Polygonum persicaria* L.) – рослина належить до роду Гірчак (*Polygonum*) род. Гречкові (*Polygonaceae*). Це однорічна трав'яниста рослина, росте на вологих ділянках, найпоширеніша на європейській частині СНД. Ресурси рослини в Україні достатні для промислової заготівлі. Основні запаси сировини знаходяться на Поліссі та в північних районах степової та лісостепової зони України. Рослина містить флавоноїди (кверцетин, рутин, персикарин), дубильні речовини (галова кислота, танін), ефірну олію, вітамін К, аскорбінову кислоту, пектинові речовини, вуглеводи і слиз [3, 4]. Даних про вміст амінокислот в надземній частині гірчака почечуйного нами не виявлено.

Метою цієї роботи було дослідження амінокислотного складу надземної частини (суцвіття, листя, трава) гірчака почечуйного (*Polygonum persicaria* L.).

Матеріали та методи дослідження

Рослинну сировину (верхівка пагона довжиною 10–15 см з прилеглим листям та суцвіттям) *Polygonum persicaria* L. було зібрано в період цвітіння (липень–серпень 2013–2015 рр. у Запорізькій обл., с. Володимирівка) відповідно до загальновідомих вимог [4, 5].

Для якісного підтвердження наявності вільних амінокислот використовували нінгідринову реакцію, яку здійснювали у водних і водно-спиртових екстрактах надземної частини (суцвіття, листя, трава) гірчака почечуйного. Під час реакції спостерігали появу червоно-синього забарвлення, що свідчить про наявність у витягу амінокислот [6].

За методикою Штейна і Мура на високоефективному рідинному хроматографі моделі ААА 881 (Чеська Республіка) виконували дослідження якісного складу та встановлення кількісного вмісту вільних і зв'язаних у складі білка амінокислот [2].

Для визначення зв'язаних у складі білка амінокислот 0,1 г (точна наважка) подрібненої рослинної сировини піддавали кислотному гідролізу 6 М розчином хлористоводневої кислоти на водяній бані за температури 105 °С протягом 24 год, сухий залишок розчиняли в цитратному буферному розчині.

© Колектив авторів, 2016

Вільні амінокислоти визначали за тією самою методикою без попереднього гідролізу білкових сполук.

Амінокислоти ідентифікували методом стандартних добавок. Аналіз результатів здійснювали на основі 6 визначень і опрацьовували методом варіаційної статистики.

Результати дослідження та обговорення

У ході дослідження визначили якісний склад та кількісний вміст амінокислотного складу надземної частини гірчака почечуйного. Встановили загальний вміст суми вільних і зв'язаних амінокислот.

Ідентифікували 15 амінокислот у вільному та зв'язаному стані, 7 із яких є незамінними (валін, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, треонін, фенілаланін)

Результати дослідження подано в таблиці.

Таблиця

Вміст амінокислот у надземній частині гірчака почечуйного, мг/100 мг, $(\bar{x} \pm \Delta\bar{x})$, $n = 6$

Назва амінокислот	*Polygonum persicaria* L.					
	суцвіття		листя		трава	
	вільні	зв'язані	вільні	зв'язані	вільні	зв'язані
Незамінні амінокислоти						
Валін	0,06 ± 0,0018	0,48 ± 0,0144	0,03 ± 0,0009	0,15 ± 0,0045	0,05 ± 0,0015	0,27 ± 0,0081
Ізолейцин	0,07 ± 0,0021	0,83 ± 0,0249	0,08 ± 0,0024	0,34 ± 0,0102	0,08 ± 0,0024	0,47 ± 0,0141
Лейцин	0,16 ± 0,0048	0,87 ± 0,0261	0,09 ± 0,0027	0,50 ± 0,015	0,09 ± 0,0027	0,58 ± 0,0174
Лізин	0,19 ± 0,0057	0,91 ± 0,0273	0,13 ± 0,0039	0,68 ± 0,0204	0,11 ± 0,0033	0,66 ± 0,0198
Метіонін	0,03 ± 0,0009	0,21 ± 0,0063	0,01 ± 0,0003	0,05 ± 0,0015	0,02 ± 0,0006	0,12 ± 0,0036
Треонін	0,07 ± 0,0021	0,4 ± 0,012	0,05 ± 0,0015	0,23 ± 0,0069	0,05 ± 0,0015	0,27 ± 0,0081
Фенілаланін	0,06 ± 0,0018	0,55 ± 0,0165	0,04 ± 0,0012	0,20 ± 0,006	0,05 ± 0,0015	0,31 ± 0,0093
Замінні амінокислоти						
Аланін	0,18 ± 0,0054	2,68 ± 0,0804	0,13 ± 0,0039	0,68 ± 0,0204	0,14 ± 0,0042	0,86 ± 0,0258
Аргінін	0,18 ± 0,0054	0,93 ± 0,0279	0,14 ± 0,0042	0,76 ± 0,0228	0,13 ± 0,0039	0,74 ± 0,0222
Аспарагінова кислота	0,07 ± 0,0021	0,42 ± 0,0126	0,05 ± 0,0015	0,23 ± 0,0069	0,04 ± 0,0012	0,24 ± 0,0072
Гістидин	0,05 ± 0,0015	0,46 ± 0,0138	0,02 ± 0,0006	0,12 ± 0,0036	0,04 ± 0,0012	0,24 ± 0,0072
Гліцин	0,02 ± 0,0006	0,4 ± 0,012	0,04 ± 0,0012	0,20 ± 0,006	0,04 ± 0,0012	0,24 ± 0,0072
Серин	0,03 ± 0,0009	0,27 ± 0,0081	0,01 ± 0,0003	0,05 ± 0,0015	0,02 ± 0,0006	0,12 ± 0,0036
Тирозин	0,07 ± 0,0021	0,22 ± 0,0066	0,04 ± 0,0012	0,20 ± 0,006	0,03 ± 0,0009	0,2 ± 0,006
Цистин	0,12 ± 0,0036	1,28 ± 0,0384	0,20 ± 0,006	1,10 ± 0,033	0,20 ± 0,006	1,17 ± 0,0351
Сума амінокислот	1,36 ± 0,0408	10,91 ± 0,3273	1,06 ± 0,0318	5,49 ± 0,1647	1,09 ± 0,057	6,49 ± 0,1947

Було встановлено, що незалежно від морфолого-анатомічної частини рослини домінували такі амінокислоти: аланін, цистин, аргінін (замінні), лейцин, лізин, ізолейцин (незамінні). Аналізуючи вміст превалюючих амінокислот (вільні та зв'язані, відповідно) гірчака почечуйного, отримали такі результати: у суцвітті – аланін (0,18 ± 0,0054% та 2,68 ± 0,0804%), цистин (0,12 ± 0,0036% та 1,28 ± 0,0384%), аргінін (0,18 ± 0,0054% та 0,93 ± 0,0279%), лейцин (0,16±0,0048 % та 0,87 ± 0,0261%), лізин (0,19 ± 0,0057% та 0,91 ± 0,0273%); у листі – аланін (0,13 ± 0,0039% та 0,68 ± 0,0204%), цистин (0,20 ± 0,006% та 1,10 ± 0,033%), аргінін (0,14 ± 0,0042% та 0,76 ± 0,02285%), лейцин (0,09 ± 0,0027% та 0,50 ± 0,015%), лізин (0,13 ± 0,0039% та 0,68 ± 0,0204%); у траві – аланін (0,14 ± 0,0042% та 0,86 ± 0,0258%), цистин (0,20 ± 0,006% та 1,17 ± 0,0351%), аргінін (0,13 ± 0,0039% та 0,74 ± 0,0222%), лейцин (0,09 ± 0,0027% та 0,58 ± 0,0174%), лізин (0,11 ± 0,0033% та 0,66 ± 0,0198%). Визначили концентрацію вільних та зв'язаних амінокислот гірчака почечуйного у суцвітті – 1,36 ± 0,0408% та 10,91 ± 0,3273%, у листі – 1,06 ± 0,0318% та 5,49 ± 0,1647%, у траві – 1,09 ± 0,057% та 6,49 ± 0,1947% відповідно. Найбільше накопичення амінокислот спостерігали у суцвітті рослини.

Результати дослідження буде використано у разі розроблення методів контролю якості на досліджувану лікарську рослинну сировину та буде враховано для прогнозування фармакологічної дії лікарських засобів, отриманих на її основі.

Висновки

1. В суцвітті, листі та траві гірчака почечуйного встановлено якісний склад і кількісний вміст вільних та зв'язаних амінокислот. Визначено присутність 15 амінокислот, 7 із яких є незамінними. Незалежно від морфолого-анатомічної частини рослини превалювали такі амінокислоти: аланін, цистин, аргінін (замінні), лейцин, лізин, ізолейцин (незамінні).

2. Спостерігали найбільше накопичення амінокислот (вільні та зв'язані, відповідно) у суцвітті гірчака почечуйного (1,36 ± 0,0408% та 10,91 ± 0,3273%), незначно відрізнялася концентрація у траві (1,09 ± 0,057% та 6,49 ± 0,1947%) та у листі (1,06 ± 0,0318% та 5,49 ± 0,1647%).

Список використаної літератури

1. *Жохова Е. В., Гончаров М. Ю., Повыдыш М. Н., Деренчук С. В.* Фармакогнозия: Уч. для студентов фармацевтических колледжей и техникумов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Электронный ресурс] – Режим доступу: http://www.medcollegelib.ru / book / ISBN9785970427248.html

2. *Хортецька Т. В., Мазулін О. В., Смойловська Г. П. та ін.* Амінокислотний склад рослинної сировини *Plantago media* L. та *Plantago altissima* L. флори України // Запорізький мед. журн. – 2012. – № 3 (72). – С. 132–134.

3. *Сербін А. Г., Сіра Л. М., Слободянюк Т. О.* Фармацевтична ботаніка: Підручник / Під ред. *Л. М. Сірої.* – Вінниця: Нова книга, 2007. – 488 с.

4. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1989. – Вып. 2: Лекарственное растительное сырье. – 400 с.

5. *Олешко Г. И., Ярыгина Т. И., Зорина Е. В., Решетникова М. Д.* Разработка унифицированной методики количественного определения суммы свободных аминокислот в лекарственном растительном сырье и экстракционных препаратах // Фармация. – 2011. – № 3.– С. 14–17.

6. *Симонян А. В., Саламатов А. А., Покровская Ю. С., Аванесян А. А.* Использование нингидриновой реакции для количественного определения α-аминокислот в различных объектах: Метод. рекомендации. – Волгоград, 2007. – 106 с.

Надійшла до редакції 4 травня 2016 року.

И. А. Лукина, А. В. Мазулин, Г. В. Мазулин
Запорожский государственный медицинский университет

ИССЛЕДОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ГОРЦА ПОЧЕЧУЙНОГО (*POLYGONUM PERSICARIA* L.)

Ключевые слова: аминокислоты, надземная часть, *Polygonum persicaria* L., лекарственное растительное сырье

А Н Н О Т А Ц И Я

Одним из перспективных источников получения аминокислот являются лекарственные растения. Растительные аминокислоты образуют большую группу органических соединений, которые обладают уникальными биологическими, фармакологическими и токсикологическим свойствам. Имея широкий спектр фармакологического действия и способность усиливать усвояемость других веществ, аминокислоты привлекают к себе все больше внимания исследователей как потенциальные лекарственные средства. Так как аминокислоты вносят существенный вклад в фармакологическую активность растений, то следует учитывать их содержание в растительных объектах.

Целью этой работы было исследование аминокислотного состава надземной части (соцветия, листья, трава) горца почечуйного (*Polygonum persicaria* L.).

По методике Штейна и Мура на высокоэффективном жидкостном хроматографе проводили исследование качественного состава и установление количественного содержания свободных и связанных в составе белка аминокислот.

Было установлено, что независимо от морфолого-анатомической части растения доминировали такие аминокислоты: аланин, цистин, аргинин (заменимые), лейцин, лизин, изолейцин (незаменимые). Определено присутствие 15 аминокислот, 7 из которых являются незаменимыми. Наблюдали наибольшее накопление аминокислот в соцветии горца почечуйного (1,36 ± 0,0408% и 10,91 ± 0,3273%), незначительно отличалась концентрация в траве (1,09 ± 0,057% и 6,49 ± 0,1947%) и в листьях (1,06 ± 0,0318% и 5,49 ± 0,1647%).

Результаты исследования будут использованы при разработке методов контроля качества на исследуемое лекарственное растительное сырье и будут учтены для прогнозирования фармакологического действия лекарственных средств, полученных на его основе.

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

RESEARCH OF AMINO ACID AERIAL PARTS *POLYGONUM PERSICARIA* L.

Key words: amino acids, aerial parts, *Polygonum persicaria* L., medicinal herbs

A B S T R A C T

One of the most promising sources of amino acids are medicinal plants. Amino acids plant's form a large group of organic compounds that have unique biological, pharmacological and toxicological properties. With a wide range of pharmacological actions and the ability to enhance the assimilation of other substances, amino acids have attracted large the attention of researchers as potential drugs. Since amino acids contribute significantly to the pharmacological activity of plants, it is necessary to take account of their content in the medicinal plants.

The aim of this study was to investigate the amino acid composition of the aerial part (inflorescences, leaves, herb) *Polygonum persicaria* L.

According to the method of Moore and Stein on high performance liquid chromatography conducted research to establish qualitative composition and quantitative content of free and protein-bound amino acids composition.

It was determined that, regardless of the morphological and anatomical parts of the plant these dominating amino acids: alanine, cysteine, arginine (nonessential), leucine, lysine, isoleucine (essential). Is defined the presence of 15 amino acids, 7 of which are essential. There was the greatest accumulation of amino acids in the inflorescence *Polygonum persicaria* L. (1,36 ± 0,0408%, 10,91 ± 0,3273%), differed slightly the concentration in the herb (1,09 ± 0,057%, 6,49 ± 0,1947%) and in leaves (1,06 ± 0,0318%, 5,49 ± 0,1647%).

The research results will be used in the development of quality control methods on the investigational medicinal plant and will be counted for the prediction of the pharmacological effects of drugs derived from it.

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

УДК 615.31’792’21.024.015.4:616-009.17

Д. М. ДАНІЛЬЧЕНКО,
В. В. ПАРЧЕНКО, д-р фарм. наук, проф.,
О. І. ПАНАСЕНКО, д-р фарм. наук, проф.,
Є. Г. КНИШ, д-р фарм. наук, проф.
Запорізький державний медичний університет

ПРОТИВТОМЛЮВАЛЬНА ДІЯ АЛКІЛПОХІДНИХ 5-(ФУРАН-2-ІЛ, 2-МЕТИЛФУРАН-3-ІЛ)-4-АМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ

Ключові слова: втомлюваність, актопротекторна дія, похідні 1,2,4-триазолу

Втомлюваності організму є безліч визначень, але в цілому її можна охарактеризувати як почуття важкості, яке виникає у разі ініціювання або підтримки добровільної фізичної або розумової діяльності, що пов’язані з роботою на рівні своїх нормальних здібностей [1, 2]. Втомлюваність можна умовно розділити на фізичну втому і розумову втому.

Фізична втома, так звана периферична втома, може супроводжуватися погіршенням продуктивності. Було визначено кілька факторів, які спричинюють фізичну втому під час навантажень, а саме – виснаження джерел енергії, таких як глікоген, вироблення і накопичення продуктів обміну речовин, таких як молочна кислота і аміак, дисбаланс між окисно-відновними процесами в організмі, тобто перехід організму в стан окисного стресу [3].

Проблема терапії втомлюваності полягає в пошуках ефективних препаратів, які впливають на механізми його розвитку та спрямовані на відновлення функції клітин, зокрема підвищення активності ферментів антиоксидантної системи захисту організму. Таким чином, фармацевтична і медична практика все більш зацікавлена в засобах, які можуть не тільки допомогти поліпшити фізичні здібності організму, а й відтермінувати втому або прискорити період відновлення організму, але при цьому мати менше побічних ефектів [4, 5].

На нашу думку, такими засобами можуть виступати похідні 1,2,4-триазолу, які мають низьку токсичність та широкий спектр фармакологічної дії [6].

Таким чином, **метою** наших досліджень було вивчення противтомлювальної (актопротекторної) дії похідних 1,2,4-триазолу, а також встановлення закономірностей відносно хімічної будови та фармакологічної дії похідних 1,2,4-триазолу.

Матеріали та методи дослідження

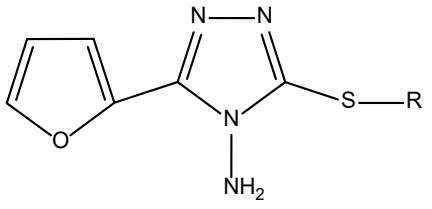
У дослідженнях було використано похідні 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіону (табл. 1), які вперше синтезовано в лабораторії органічного синтезу кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету.

Для визначення умов дозування досліджуваних речовин попередньо здійснювали вивчення загальнотоксичної дії та гострої токсичності досліджуваних сполук, яке виконували за експрес-методом В. Б. Прозоровського [7], та ступінь токсичності оцінювали за К. К. Сидоровим [8].

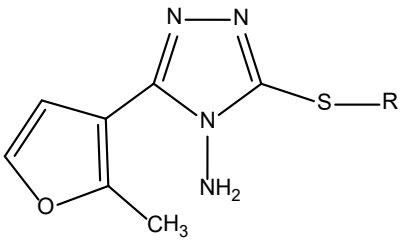
© Колектив авторів, 2016

Таблиця 1

Похідні 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіону



1a-g



2a-g

№ з/п	Сполука	R
1	**1a**	C_3H_7
2	2a	C_3H_7
3	**1b**	C_4H_9
4	2b	C_4H_9
5	**1c**	C_5H_{11}
6	2c	C_5H_{11}
7	2d	C_6H_{13}
8	**1d**	C_7H_{15}
9	2e	C_7H_{15}
10	**1e**	C_8H_{17}
11	2f	C_8H_{17}
12	**1f**	C_9H_{19}
13	2g	C_9H_{19}
14	**1g**	$C_{10}H_{21}$

Досліди виконано на групі білих нелінійних щурів масою 163–214 г. Для вивчення актопротекторної активності використано метод примусового занурення у воду з навантаженням 10% від маси щура. Навантаження фіксували біля основи хвоста тварин. Плавання виконували до виснаження, яке фіксували після 10-секундного занурення лабораторних тварин під воду. Щурів занурювали поодинці у ємність із шаром води 60 см. Температура води становила 24–27 °С. Досліджувані сполуки та еталон порівняння Рибоксин вводили внутрішньоочеревинно за 20 хв до початку занурення тварин. Речовини вводились в дозі 1/10 від LD_{50} [9], а референс-препарат Рибоксин у дозі 100 мг/кг (розчин для ін'єкцій Рибоксин-Дарниця, 20 мг/мл по 5 мл) [10]. Час запливу реєстрували в секундах. Для порівняння використовували також контрольну групу тварин, які внутрішньоочеревинно отримували фізіологічний розчин за 20 хв до занурення. Утримання та дослідження здійснювали згідно з науково-практичними рекомендаціями та етичними нормами поводження з лабораторними тваринами [11].

Одержані дані оброблено статистично за допомогою стандартного пакета програм Microsoft Office 2007 та «STATISTICA@ for Windows 6.0». Достовірність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Рівень статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – $p < 0{,}01$ [12].

Результати дослідження та обговорення

За результатами виконаних досліджень було встановлено, що серед досліджуваних речовин для подальших поглиблених досліджень може бути рекомендована лише одна сполука **1d**, яка за своїм актопротекторним ефектом перевищує референс-препарат Рибоксин з показником тривалості примусового плавання 275,14 ± 1,62 с (20,9Δ%, $p \leq 0,01$), тоді як група тварин, яким застосовували референс-препарат Рибоксин, плавала з показником 274,43 ± 2,30 с (20,59Δ%, $p \leq 0,01$), що не набагато менше, ніж у разі застосування 3-гептилтіо-5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-триазолу (**1d**).

Серед досліджуваних алкілпохідних 1,2,4-триазолу привертає до себе увагу 3-октилтіо-5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-триазол (**1e**), який не перевищує за своєю дією референс-препарат Рибоксин із показником 270,57 ± 5,57 с (18,9Δ%, $p \leq 0,01$).

Слід зазначити, що решта досліджуваних похідних 1,2,4-триазолу, які містять за C_5-атомом вуглецю фурановий замісник, не виявляють актопротекторних властивостей. Проте якщо ввести за вищезазначеним атомом вуглецю 2-метилфуран-3-ільний залишок, спостерігається незначна актопротекторна дія досліджуваних похідних 1,2,4-триазолу.

Таблиця 2

Актопротекторна активність похідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіону та його S-похідних (*n* = 7)

№ з/п	Сполука/група	Доза, мг/кг	Тривалість примусового плавання, с	Δ%
1	Контроль (фіз. р-н)	–	227,57 ± 2,73	–
2	Рибоксину р-н (20 мг/мл)	100	274,43 ± 2,30*	20,59
3	1a	83,4	161,14 ± 4,15*	-29,19
4	1d	51,4	275,14 ± 1,62*	20,90
5	1e	89,8	270,57 ± 5,57*	18,90
6	1g	90,0	163,14 ± 30,4	-28,31
7	1b	113,1	173,86 ± 23,21	-23,60
8	1c	84,2	224,57 ± 15,67	-1,32
9	1f	72,6	168,14 ± 19,88*	-26,11
10	2a	157,0	119,57 ± 16,81*	-47,46
11	2b	45,0	112,86 ± 30,84*	-50,41
12	2c	124,5	202,86 ± 22,33	-10,86
13	Контроль	–	229,86 ± 4,83	–
14	2d	35,7	257,57 ± 7,08*	12,06
15	2e	26,3	244,14 ± 7,87	6,22
16	2f	31,4	266,14 ± 4,11*	15,79
17	2g	52,5	244,86 ± 8,07	6,53

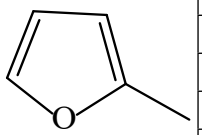
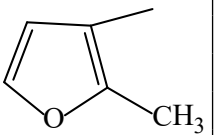
Примітки: * – дані достовірні відносно контрольної групи, $p < 0,01$;
n – кількість щурів у групі.

Так, серед алкілпохідних 5-(2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіонів (2a–g) найвиразнішу актопротекторну дією має 3-октилтіо-5-(2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-триазол (**2f**), у разі застосування якого тривалість примусового плавання зростає порівняно з контрольною групою на 15,79% ($p \leq 0,01$).

Здійснивши аналіз одержаних даних, нами були встановлені деякі закономірності залежності актопротекторної дії синтезованих сполук від хімічної структури (табл. 3).

Таблиця 3

Залежність «будова – актопротекторна дія»

№ з/п	Замісник за C_5-атомом ядра 1,2,4-триазолу	Замісник за C_3-атомом ядра 1,2,4 триазолу	Активність	Замісник за C_3-атомом ядра 1,2,4-триазолу	Замісник за C_5-атомом ядра 1,2,4-триазолу
	R	R		R	R
1		C_3H_7	Зростання активності	C_4H_9	
2		$C_{10}H_{21}$		C_3H_7	
3		C_9H_{19}		C_5H_{11}	
4		C_4H_9		C_7H_{15}	
5		C_5H_{11}		C_9H_{19}	
6		C_8H_{15}		C_6H_{13}	
7		C_7H_{15}		C_8H_{15}	

Висновки

1. Для подальших поглиблених досліджень рекомендовано сполуку **1d**, яка за показником ефективності перевищує результат контрольної групи на 20,9% та за своїм актопротекторним ефектом дещо перевищує референс-препарат Рибоксин із показником тривалості примусового плавання 275,14 ± 1,62 с.

2. Похідні 1,2,4-триазолу, які містять за C_5-атомом вуглецю фурановий замісник, не виявляють актопротекторних властивостей.

3. Подовження вуглеводного ланцюга в молекулі алкілтіопохідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіону сприяє незначному вияву актопротекторного ефекту.

Список використаної літератури

1. *Vaida Marius*. The relation between fatigue state, the recovery process and the effort's capacity of an athlete // Revista Marathon, Editura ASE, Bucuresti. – 2013. – V. V, N 1. – P. 103–109.

2. *Cristian V*. Basic theory related to the concept of fatigue and recovery // Tradition and Perspectives in Physical Education and Sport Domain THE INTERNATIONAL SCIENTIFIC CONFERENCE 3-rd April 2015. – Bucharest, 2015. – P. 75–79.

3. *Wang L., Zhang H. L., Lu R. et al.* The decapeptide CMS001 enhances swimming endurance in mice // Peptides. – 2008. – N 29. – P. 1176–1182.

4. *Шабанов П. Д., Марышева В. В., Лукк М. В., Юнусов И. А.* Отсроченное действие гидробромида 2-амино-4-ацетилтиазоло[5,4-b]индола на физическую выносливость у мышей // Эксперим. клин. фармакол. – 2010. – № 7. – С. 19–22.

5. *Yan F., Zhang Yan, Wang B. B.* Effects of polysaccharides from Cordyceps sinensis mycelium on physical fatigue in mice // Bangladesh J. Pharmacol. – 2012. – N 7. – P. 217–221.

6. *Pandeya Surendra Nath*, *Pathak Ashish*, *Mishra Rupesh.* Triazole: a potential bioactive agent (synthesis and biological activity) // IJRAP. – 2011. – V. 2 (2), N 5. – P. 1490–1494.

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

8. *Сидоров К. К.* О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикол. новых пром. веществ. – М., 1973. – Вып. 13. – С. 45–71.

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

10. *Кныш Е. Г.* Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола: Дис. … д-ра фарм. наук. – Харьков, 1987. – 350 с.

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

12. *Вуколов Э. А.* Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTIC A и EXCEL: Уч. пособие. – М.: Форум, 2008. – 464 с.

Надійшла до редакції 7 квітня 2016 року.

Д. М. Данильченко, В. В. Парченко, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш
Запорожский государственный медицинский университет

ПРОТИВОУТОМЛЯЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ АЛКИЛПРОИЗВОДНЫХ 5-(ФУРАН-2-ИЛ, 2-МЕТИЛФУРАН-3-ИЛ)-4-АМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНОВ

Ключевые слова: утомляемость, актопротекторное действие, производные 1,2,4-триазола

А Н Н О Т А Ц И Я

Утомляемости организма есть множество определений, но в целом ее можно охарактеризовать как чувство тяжести, которое возникает при инициировании или поддержке добровольной физической или умственной деятельности, связанной с работой на уровне своих нормальных способностей. Утомляемость можно условно разделить на физическую усталость и умственную усталость.

Проблема терапии усталости заключается в поисках эффективных препаратов, которые влияют на механизмы ее развития и направлены на восстановление функции клеток, в частности повышение активности ферментов антиоксидантной системы защиты организма. Таким образом, фармацевтическая и медицинская практика все более заинтересованы в средствах, которые могут не только помочь улучшить физические способности организма, но и отсрочить усталость или ускорить период восстановления организма, но при этом иметь меньше побочных эффектов.

По нашему мнению такими средствами могут быть производные 1,2,4-триазола, которые имеют низкую токсичность и обладают широким спектром фармакологического действия.

Целью наших исследований было изучение противоутомляющего действия производных 1,2,4-триазола, а также установление закономерностей относительно химического строения и фармакологического действия производных 1,2,4-триазола.

Исследование проведено на группе белых нелинейных крыс массой 163–214 г. При изучении актопротекторной активности был использован метод принудительного погружения в воду с нагрузкой 10% от массы крысы.

Среди алкилпроизводных 5-(2-метилфуран-3-ил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тионов (2a–g) самым выразительным актопротекторным действием обладает 3-октилтио-5-(2-метилфуран-3-ил)-4-амино-1,2,4-триазол (2f), при применении которого продолжительность принудительного плавания увеличивается по сравнению с контрольной группой на 15,79%.

Следует отметить, что введение по C_5-атому углерода 2-метилфуран-3-ильного остатка приводит к незначительному увеличению актопротекторного действия среди исследуемых производных 1,2,4-триазола.

Проведя анализ полученных данных, нами были установлены некоторые закономерности зависимости актопротекторного действия от химической структуры синтезированных соединений. Для дальнейших углубленных исследований рекомендовано соединение **1d**, которое по своему актопротекторному эффекту незначительно превышает референс-препарат Рибоксин и значительно превосходит результаты контрольной группы.

D. M. Danilchenko, V. V. Parchenko, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh
Zaporizhzhia State Medical University

ANTIFATIGUE ACTION OF THE 5-(FURAN-2-YL, 2-METYLFURAN-3-YL)-4-AMINO-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIONE ALKYL DERIVATIVES

Key words: fatigue, antifatigue action, 1,2,4-triazole derivatives

A B S T R A C T

Body fatigue has many definitions but in general it can be described as a feeling of heaviness which occurs at the initiation or support physical or mental activities related to work at their normal abilities. Fatigue can be divided into physical and mental fatigue.

Fatigue therapy problem is directed to find effective drugs, which affect the mechanisms of fatigue development and are aimed at restoring the cell functions, in particular, increase enzymes activity of the antioxidant defense system. Thus, pharmaceutical and medical practice is more interested in the tools that can help to improve the body's physical abilities and also to postpone fatigue or accelerate the recovery period of the body, but have fewer side effects.

In our opinion these future drugs could be the 1,2,4-triazole derivatives which have low toxicity and wide spectrum of pharmacological action.

Thus, the objective of our research was to investigate the antifatigue action of 1,2,4-triazole derivatives, as well as establish the patterns between the chemical structure and pharmacological action.

The research was carried out on a group of white non-linear rats weighing 163-214. The study of antifatigue activity has been used forced immersion method in water with a load of 10% of the rats weight.

Among the alkyl derivatives of 5-(2-methylfuran-3-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiones (2a–g) the most expressive antifatigue action had the 3-octylthio-5-(2-methylfuran-3-yl)-4-amino-1,2,4-triazole (2f). Its application had led to the increasing of the forced swimming duration in comparison with the control group to 15.79%.

It should be noted that the 2-methylfuran-3-yl administration to the C_5 carbon atom leads to a slight increasing of the antifatigue actions at studied 1,2,4-triazole derivatives.

After analyzing the data, we have established some patterns of dependings on the chemical structure of the antifatigue action of the synthesized compounds. For further in-depth research it is recommended to study the compound **1d**, which by its antifatigue effect exceeds the referent Riboxinum.

Електронна адреса для листування з авторами: *danilchenko-dmitriy@mail.ru*

УДК 547.792.1’367-026.86
А. А. САФОНОВ, канд. фарм. наук
Запорізький державний медичний університет

ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ 4-(R-АМІНО)-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ МЕТОДОМ *IN VIVO*

Ключові слова: гостра токсичність, 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіоли, 1,2,4-триазоли

У медичну та ветеринарну практику кожен рік впроваджують велику кількість нових препаратів. Але серед цього різноманіття ліків тільки невеликий відсоток є оригінальними молекулами. Зазвичай для створення нової субстанції як ядро використовують вже відомі системи, які зарекомендували себе як потенційні ліки. Так, однією з таких є 1,2,4-триазолове кільце.

Вже добре відомі на українському фармацевтичному ринку вітчизняні лікарські засоби на основі 1,2,4-триазолу – Тіотриазолін® (компанія «Артеріум») та Флуконазол-Дарниця® (ТОВ «Дарниця»), а також нові ветеринарні препарати – Трифузол (НВП «Лугфарма») та Авесстим (ТОВ «Бровафарма»).

Відомі дані щодо протимікробної, противірусної, діуретичної, актопротекторної, аналгетичної активності [1–6] похідних 1,2,4-триазолу. Але в першу чергу стратегічно та економічно обґрунтованим є виконання дослідження гострої токсичності нових синтезованих сполук. Одержані дані допоможуть врахувати можливі ризики у разі створення нових лікарських засобів.

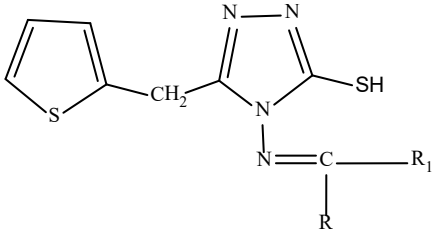
Метою цієї роботи було дослідження гострої токсичності 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів та виявлення можливих закономірностей залежності показників гострої токсичності від хімічної будови досліджуваних похідних.

Матеріали та методи досліджень

Об’єктом досліджень були нові 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіоли (табл. 1), які синтезовано в лабораторії органічного синтезу кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету.

Таблиця 1

4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіоли



№ з/п	Сполука	R	R_1
1	2	H	3-NO_2-C_6H_4
2	3	CH_3	4-F-C_6H_4
3	4	CH_3	C_6H_5
4	5	H	C_6H_5
5	6	H	4-диметиламінобензил

© А. А. Сафонов, 2016

Продовження табл. 1

№ з/п	Сполука	R	R_1
6	7	H	4-F-C_6H_4
7	8	H	тіофен-2-іл
8	9	H	3,4-дифторбензил
9	10	H	2-хлор-6-фторбензил
10	11	H	4-OCH_3-C_6H_4
11	12	H	3,4-диметоксибензил

Під час вивчення гострої токсичності нами був використаний табличний експрес-метод за В. Б. Прозоровським. В основі методу лежить пропозиція використовувати досліджувані речовини в дозах, які розміщено в логарифмічній шкалі з інтервалом 0,1, а всі можливі достовірні результати LD_{50} та їх похибки розраховано попередньо за програмою пробіт-аналізу та наведено в таблиці [6]. Для дослідження однієї речовини використовували 4 групи тварин, по 2 тварини для дослідження 1 дози сполуки.

Результати дослідження та обговорення

Аналіз результатів дослідження гострої токсичності похідних 1,2,4-триазолу свідчить, що всі сполуки належать до 4-го класу токсичності за К. К. Сидоровим. Їхня токсичність знаходиться в межах 357 ± 28–1 250 ± 220 мг/кг. Встановлено, що найтоксичнішою речовиною серед досліджуваних сполук є 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіол (1), його LD_{50} становить 357 ± 28 мг/кг, а найменш токсичною сполукою – 4-((3,4-дифторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіол (9) з LD_{50} 1 250 ± 220 мг/кг.

Таблиця 2

Гостра токсичність 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів

№ з/п	Сполука	$LD_{50} \pm S_{LD50}$, мг/кг
1	1	357 ± 28
2	2	566 ± 68
3	3	661 ± 64
4	4	566 ± 45
5	5	995 ± 173
6	6	627 ± 109
7	7	1 250 ± 220
8	8	714 ± 56
9	9	898 ± 71
10	10	576 ± 174
11	11	790 ± 137
12	12	714 ± 56

Проаналізувавши дані щодо залежності гострої токсичності від будови досліджуваних речовин, було виявлено ряд закономірностей.

Введення в молекулу 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу 3-нітробензиліденового (2), 4-диметиламінобензиліденового (6), 2-хлор-6-фторбензиліденового (10) замісників призводить до зниження гострої токсичності до 566–576 мг/кг.

Заміна 2-хлор-6-фторбензиліденового радикала в молекулі 4-((2-хлор-6-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу на 4-фторбензиліденовий (7), 3,4-дифторбензиліденовий (9), 4-метоксибензиліденовий

(11), 3,5-диметоксибензиліденовий (12) призводить до подальшого зниження токсичності.

Введення метильного радикала (3, 4) в молекули 4-(бензиліденаміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу та 4-((4-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу призводить до збільшення токсичності.

В и с н о в к и

1. Аналіз результатів дослідження гострої токсичності 12 нових 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів свідчить, що всі сполуки належать до 4-го класу токсичності за К. К. Сидоровим. Виявлено найбільш токсичну сполуку – 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол, та найменш токсичну речовину – 4-((3,4-дифторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол.

2. Встановлено закономірність залежності гострої токсичності досліджуваних сполук від їхньої будови.

Список використаної літератури

1. *Щербак М. О., Каплаушенко А. Г.* Вплив адсорбційних властивостей 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1, 2, 4-триазолів на їх токсичність та актопротекторну активність // Укр. біофармац. журн. – 2014. – № 2. – С. 68–72.

2. *Каплаушенко А. Г., Панасенко О. І., Книш Є. Г. та ін.* Анальгетична активність тіопохідних 5-R-4-R_1-1,2,4-тріазол-3-тіонів // Мед. хімія. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 19–23.

3. *Пругло Є. С., Білай І. М., Щербина Р. О. та ін.* Вплив S-похідних 4-R-5-R_1-1,2,4-триазол-3-тіону на видільну функцію нирок при експериментальній гіперліпідемії // Фармац. журн. – 2010. – № 6. – С. 62–67.

4. *Білай І. М., Пругло Є. С., Михайлюк Є. О. та ін.* Вплив похідних 4-R-5-R1-1,2,4-тріазол-3-тіону на видільну функцію нирок // Ліки – людині: Мат. XXVIII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Харків, 2011. – С. 15–16.

5. *Ільїна О. В., Селезньова А. М., Парченко В. В., Каплаушенко А. Г.* Імуномоделююча дія препарату триазолінового ряду щодо імунізації щенят у порівнянні з фоспренілом // Вет. науки: Зб. наук. праць Луганського Нац. аграрного ун-ту. – Луганськ, 2008. – № 92. – С. 92–96.

6. *Patel N. B., Khan I. H., Pannecouque C., De Clercq E.* Anti-HIV, antimycobacterial and antimicrobial studies of newly synthesized 1,2,4-triazole clubbed benzothiazoles // Med. Chem. Res. – 2013. – V. 22, Issue 3. – P. 1320–1329.

7. *Прозоровский В. Б.* О выборе метода построения кривой летальности и определение средней летальной дозы // Журн. общей биологии. – 1960. – Т. 21, № 3. – С. 221–228.

Надійшла до редакції 6 квітня 2016 року.

А. А. Сафонов

Запорожский государственный медицинский университет

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ 4-(R-АМИНО)-5-(ТИОФЕН-2-ИЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ МЕТОДОМ *IN VIVO*

Ключевые слова: острая токсичность, 4-(R-амино)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолы, 1,2,4-триазолы

А Н Н О Т А Ц И Я

Обычно для создания новой субстанции в качестве ядра используют уже известные системы, которые зарекомендовали себя как потенциальные лекарственные средства. Так, одной из таких является 1,2,4-триазоловое кольцо.

Целью работы было исследование острой токсичности 4-((R-иден)амино)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов и выявление возможных закономерностей зависимости показателей острой токсичности от химического строения исследуемых производных.

При изучении острой токсичности был использован табличный экспресс-метод по В. Б. Прозоровскому.

Анализ результатов исследования острой токсичности производных 1,2,4-триазола показал, что все соединения относятся к 4-му классу токсичности по К. К. Сидорову. Их токсичность находится в пределах 357 ± 28–1 250 ± 220 мг/кг.

Введение в молекулу 4-амино-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола 3-нитробензилиденового, 4-диметиламинобензилиденового, 2-хлор-6-фторбензилиденового заместителей приводит к снижению острой токсичности до 566–576 мг/кг.

Замена 2-хлор-6-фторбензилиденового радикала в молекуле 4-((2-хлор-6-фторбензилиден)амино)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола на 4-фторбензилиденовый, 3,4-дифторбензилиденовый, 4-метоксибензилиденовый, 3,5-диметоксибензилиденовый приводит к дальнейшему снижению токсичности.

Введение метильного радикала в молекулы 4-(бензилиденамино)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола и 4-((4-фторбензилиден)амино)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола приводит к увеличению токсичности.

Установлено, что самым токсичным веществом среди исследуемых соединений является 4-амино-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол, его LD_{50} составляет 357 ± 28 мг/кг, а наименее токсичным соединением – 4-((3,4-дифторбензилиден)амино)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол с LD_{50} 1 250 ± 220 мг/кг.

A. A. Safonov
Zaporizhzhia State Medical University

STUDY ACUTE TOXICITY OF 4-(R-AMINO)-5-(THIOPHEN-2-YLMETHYL)-4H-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOL *IN VIVO*

Key words: acute toxicity, 4-(R-amino)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol, 1,2,4-triazoles

A B S T R A C T

Typically, the system is already known are used as the core for a new substance, which have already proved themselves as potential drugs. So one of these is 1,2,4-triazole ring.

The purpose was to study acute toxicity of 4-((R-iden)amino)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols and identify possible patterns acute toxicity of the chemical structure of indicators derivatives. In the study of acute contact toxicity was used spreadsheet rapid method for Prozorovsky V. B.

Analysis of the results of studies acute toxicity of 1,2,4-triazole derivatives showed that all substances are relate to the 4th class of toxicity according to K. K. Sidorov. Their toxicity is in the range 357 ± 28–1 250 ± 220 mg/kg.

Introduction in a molecule 4-amino-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol nitrobenzylidene, dimethylaminobenzylidene, 2-chloro-6-fluorobenzylidene substituent leads to a reduction of acute toxicity to the 566–576 mg/kg. Replacement of 2-chloro-6-fluorobenzylidene radical in a molecule 4-((2-chloro-6-fluorobenzylidene)amino)-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol at 4-fluorobenzylidene, 3,4-difluorobenzylidene, 4-methoxybenzylidene, 3,5-dimethoxybenzylidene leads to further reduce toxicity.

Introduction methyl radical in a molecule 4-(benzylidene)amino)-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol and 4-((4-fluorobenzylidene)amino)-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol resulting to increased toxicity.

It was established that the most toxic substance among the test compounds is 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. Its LD_{50} is 357 ± 28 mg/kg and the least toxic compound 4-((3,4-difluorbenzylidene)amino)-5-(thiophen-2-ilmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol, LD_{50} 1 250 ± 220 mg/kg.

Електронна адреса для листування з автором: safon077@mail.ru

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 зметою 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»