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.

ТРАВЕНЬ-СЕРПЕНЬ
2016 ● Київ
ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 3–4

З М І С Т

ЮВІЛЕЇ

До 70-річного ювілею Любов Петрух – науковця, експериментатора, винахідника, укладача багатомовних медичних словників, термінолога…… 3

ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

Гудзенко О. П., Барнатович С. В. Експертна оцінка стану рецептурного відпуску лікарських засобів на регіональному фармацевтичному ринку та напрями його удосконалення …….. 5

Редькіна Є. А., Ткаченко Н. О., Гладишев В. В. Маркетингові дослідження українського ринку антиагрегантів…… 12

Трохимчук В. В., Вишницька І. В. Розроблення рекомендацій щодо створення локального формуляра лікарських засобів для хворих на гастрит і дуоденіт дітей…… 16

Посилкіна О. В., Котлярова В. Г., Чечотка О. В. Дослідження сутності й основних характеристик лікувально-косметичних засобів…… 21

Піняжко О. Б. Аналіз реальних даних призначень лікарських засобів при поширених гінекологічних захворюваннях в Україні…… 29

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Іванченко Д. Г. Синтез та біологічні властивості похідних 7-(2-гідрокси-3-метилфеноксипропіл-1-)теофіліну…… 42

Сафонов А. А. Синтез та фізико-хімічні властивості похідних 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів…… 50

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

Гнітько І. В., Лисянська Г. П., Гладишева С. А. Вивчення структурно-механічних властивостей крему з міноксидилом…… 55

ФАРМАКОГНОСТИЧНІ, ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Марчишин С. М., Гусак Л. В., Сіра Л. М. Морфолого-анатомічне дослідження чистецю Зібольда (*Stachys Sieboldii* Miq.)…… 61

Сас І. А., Грицик А. Р., Мельник М. В. Дослідження морфолого-анатомічних ознак видів роду Буквиця (*Betonica* L.)…… 70

© Фармацевтичний журнал, 2016

Марчишин С. М., Стойко Л. І., Дахим І. С. Визначення якісного складу та кількісного вмісту кислот гідроксикоричних у тирличу хрещатого траві (*Gentiana cruciata* L.)…… 76

Бельтюкова С. В., Чередниченко Є. В., Теслюк О. І. Визначення суми флавоноїдів у хмелі (*Humulus* L.) із використанням люмінесцентного сенсора на основі комплексу рутину з ітрієм (III)…… 82

ВИРОБНИЦТВО, КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ

Омельченко І. О., Ярних Т. Г., Янчук І. Б., Борщевський Г. І. Ідентифікація комплексів включення β-циклодекстрину методом інфрачервоної спектроскопії…… 87

Давтян Л. Л., Воронкіна А. С., Чубенко О. В., Трохимчук В. В. Розроблення методик контролю якості стоматологічних лікарських плівок із хлоргексидином, метронідазолом та глюкозаміном…… 92

ЗАГАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Щербина Р. О. Дослідження жарознижувальної дії нових S-похідних 1,2,4-триазолу, що містять морфолінометиленовий замісник…… 100

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» 30. 06. 2016 р., протокол № 06; також Вченою радою при Національному фармацевтичному університеті від 31. 05. 2016 р., протокол № 9.

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

Фармацевтичний журнал № 3-4, травень-серпень, 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. 08. 2016 р. Підписано до друку 30. 08. 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. № 14080.
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

ЮВІЛЕЇ

ДО 70-РІЧНОГО ЮВІЛЕЮ ЛЮБОВ ПЕТРУХ – НАУКОВЦЯ, ЕКСПЕРИМЕНТАТОРА, ВИНАХІДНИКА, УКЛАДАЧА БАГАТОМОВНИХ МЕДИЧНИХ СЛОВНИКІВ, ТЕРМІНОЛОГА



Любов Іванівна Петрух (24. 05. 1946, м. Львів) – доктор фармацевтичних наук (1990 р.), професор (1993 р.), завідувач кафедри фармацевтичної хімії факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (1991–2015 рр.). Проф. Л. І. Петрух – дійсний член Наукового товариства ім. Шевченка (2015 р.), дійсний член-академік Української міжнародної академії профілактичної медицини НТШ у ЛНМУ імені Данила Галицького (2009 р.), член Української національної спілки педагогічних і наукових працівників Львівщини (1993 р.), член АН вищої школи України (1993 р.), президент фармацевтичної асоціації Львівщини (ФАЛ) (1998 р.); віце-президент (1994 р.), президент Світової федерації українських фармацевтичних товариств (СФУФТ, 2002 р.). Орґанізувала і провела у Львові 27–29 травня 1994 р. І Конґрес СФУФТ, присвячений 125-річчю Галицького товариства фармацевтів. Проф. Л. І. Петрух нагороджена дипломом «За вагомий внесок у розвиток міста Львова, наукові та навчальні успіхи в галузі фармацевтичних наук» (1997 р.) Львівською міською радою, Західним регіональним відділенням АН вищої школи України. За вагомий внесок у розвиток сучасної медицини нагороджена дипломом лауреата Всеукраїнського проекту «Літопис досягнень сучасної медицини: Сучасна медицина та охорона здоров'я України» (К., 2010 р.). За вагомий внесок у розбудову незалежної України як успішний професіонал України нагороджена пам'ятною відзнакою «Літопису досягнень сучасної медицини: Успішні професіонали України» (К., 2011 р.).

Вперше розробила в ЦЗЛ Львівського заводу «Реактив» препаративні методики промислового синтезу 20 нових фармакологічно активних похідних флуорену, які затверджені Міністерством хімічної промисловості. Деякі з активних флуоренів запропоновані як новий клас потенційних ліків протимікробної і противірусної дії.

Проф. Л. І. Петрух – автор українського протимікробного препарату Флуренізид, внесеного постановою Кабінету Міністрів України від 16. 11. 2001 р. № 1482, м. Київ, до «Національного переліку основних (життєво необхідних) лікарських засобів і виробів медичного призначення». З любов'ю до свого фаху проф. Л. І. Петрух втілює в життя власні наукові ідеї. Організувала промислове виробництво Флуренізиду у вигляді таблеток і капсул на АТ «Київський вітамінний завод» (2000 р.) та у вигляді піхвових свічок на ВАТ «Монфарм» (м. Монастирище Черкаської обл., 2001 р.). На фармацевтичний ринок впроваджують лікарські засоби, які відповідають державним стандартам, технічним регламентам і законодавству України.

Дослідженню Флуренізиду присвячено багато наукових праць, серед яких різна наукова продукція: раціоналізаторські посвідчення (23), авторські свідоцтва SU (28), патенти на винаходи України (59), статті до Державної фармакопеї України (7), інформаційні листи, затверджені Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (Укрмедпатентінформ) МОЗ України (14), галузеві нововведення МОЗ України (5), інструкції до медичного застосування Флуренізиду в порошковій та инших лікарських формах (5).

Наукові праці лягли в основу нормативно-аналітичної та нормативно-директивної документації МОЗ України: технічні умови, тимчасова фармакопейна стаття, фармакопейна

ISSN 0367-3057, Фармацевтичний журнал, 2016, № 3-4

стаття, технологічні регламенти, інструкції до медичного застосування Флуренізиду та лікарських форм на його основі, інформаційні листи та нововведення в системі охорони здоров'я. Інформаційні листи містять обґрунтовані на засадах доказової медицини рекомендації п'яти наукових проблем МОЗ України: «Фтизіатрія і пульмонологія», «Акушерство і гінекологія», «Дерматологія, венерологія», «Урологія та нефрологія», «Кардіологія і ревматологія» щодо ефективності і застосування способів, схем і доз Флуренізиду та його лікарських форм. За науковою тематикою у галузі медицини й фармації вченими України захищено 7 докторських та 48 кандидатських дисертацій.

Проф. Л. І. Петрух – автор 7 монографій: «Актуальність створення і впровадження у промислове виробництво нових лікарських засобів» (Зб. описів винаходів, Львів, 2003 р.), «Вклад у розвиток української фармацевтичної та медичної науки й практики кафедри фармацевтичної хімії факультету післядипломної освіти ЛНМУ імені Данила Галицького. Історичний нарис. До 50-річчя факультету післядипломної освіти ЛНМУ імені Данила Галицького» (Львів, 2005 р.), «Флуорени як туберкулостатики. Флуренізид: мікробіологічні, фармакологічні та клінічні аспекти» (Львів, 2008 р.)» «Фармацевтична освіта і мова. Здобутки наукової фармацевтичної діяльності» (Львів, 2011 р.), «Флуренізид: від синтезу до лікарського препарату в стандартах лікування туберкульозу і хламідіозу» (Львів, 2012 р.), «Флуорени вірулоцидної дії. Противірусна активність флуренізиду і перспектива застосування у боротьбі з біотероризмом» (Львів, 2014 р.), «Хламідіоз. Флуренізид. Супозиторії антихламідійної дії» (Львів, 2015 р.).

Професор Любов Петрух – керівник докторської і 6 кандидатських дисертаційних робіт, продовжує опонувати, редагувати, рецензувати наукові праці, монографії і довідкові видання.

Термінологічна діяльність проф. Л. І. Петрух присвячена унормуванню і стандартизації медичної і фармацевтичної термінології у XXI ст.

Велика трудівниця сумлінно й натхненно працювала над укладанням медичних словників (у 1990–1995 рр. – у видавничій спілці «Словник» ЛДМІ над ОСУМТ і УЛАМТС спільно з великим авторським колективом, у 2005–2015 р.р. – над УЛАМЕС із канд. мед. наук, доцентом Головко І. М.): Орфографічного словника українських медичних термінів (Львів, 1993 р.), Українсько-латинсько-англійського медичного тлумачного словника (Львів, 1995 р.), Українсько-латинсько-англійського медичного енциклопедичного словника (Київ, 2012, 2013, 2015, 2016 рр.), Українсько-латинсько-англійського медичного енциклопедичного словника «А-Я» (Київ, 2016 р.).

У XXI ст. цінність укладених ОСУМТ, УЛАМТС і УЛАМЕС велика і їх значущість для історії, розвитку української мови, науки і культури вагома.

Науковий доробок проф. Любові Петрух становить понад 500 наукових праць.

За час незалежності України Петрух Л. І. послідовно долала шлях від власної наукової ідеї до ефективного українського Флуренізиду. Шлях цей включав пов'язані між собою галузі знань «фармацевтична наука → синтез → технологія → контроль якості → промислове виробництво ліків → фармакологія → медицина → стандарти лікування хворих на туберкульоз і хламідіоз».

Вагомим результатом наукової діяльності проф. Л. Петрух як філолога-термінолога є створені вперше в Україні медичні словники ОСУМТ, УЛАМТС і УЛАМЕС.

Фармацевтична громадськість, друзі, колеги та учні сердечно вітають Любов Іванівну і бажають дорогій Ювілярці здоров'я, сил і натхнення для здійснення нових ідей і задумів в ім'я України.

Оляна Михалик, канд. фарм. наук, доцент
Марія Коваленко, канд. фарм. наук, доцент
Леся Шелепетень, канд. фарм. наук, доцент
Ігор Чабан, канд. фарм. наук, доцент
Леся Кукуруза, провізор, здобувач

УДК 616.11:615.2:339.13

О. П. ГУДЗЕНКО, д-р фарм. наук, проф.,
С. В. БАРНАТОВИЧ, канд. фарм. наук, доцент
ДЗ «Луганський державний медичний університет»

ЕКСПЕРТНА ОЦІНКА СТАНУ РЕЦЕПТУРНОГО ВІДПУСКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА РЕГІОНАЛЬНОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ ТА НАПРЯМИ ЙОГО УДОСКОНАЛЕННЯ

Ключові слова: лікарські засоби, рецептурний відпуск, самолікування, поліпрагмазія, анкетування, рецепти за міжнародною непатентованою назвою

Низька ефективність державного регулювання обігу лікарських засобів (ЛЗ) в Україні призвела до порушення рецептурного відпуску ліків, що стало причиною негативних наслідків у системі фармацевтичного забезпечення населення: недотримання правил виписування рецептів, порушення відпуску ліків з аптечних закладів, значне розповсюдження самолікування та поліпрагмазії [1, 2].

Саме лібералізація продажу ліків спровокувала поширення самолікування серед населення. Сьогодні в Україні ніхто не несе відповідальності за безконтрольне вживання ЛЗ. Більш того, не має статистики постраждалих у результаті неправильно або не за призначенням прийнятого препарату [3].

Водночас, відсутність дієвого механізму контролю за дотриманням правил виписування рецептів спричинило соціально-небезпечну проблему – призначення зайвих ліків (поліпрагмазію).

Поліпрагмазія унеможливлює контроль за ефективністю терапії, збільшує матеріальні витрати, знижує комплаєнс (прихильність до лікування). Економічний аспект проблеми полягає в тому, що поширення поліпрагмазії вичерпує і без того малі ресурси вітчизняної системи охорони здоров'я і збільшує фінансовий тягар пацієнтів.

Існує необхідність посилення контролю за відпуском ліків в аптеках, оскільки державний контроль на всіх етапах просування ЛЗ є гарантією якості й може створити бар'єр для необґрунтованого застосування лікарських препаратів (ЛП). Практика сьогодення свідчить про необхідність удосконалення організаційно-правових механізмів державного регулювання діяльності суб'єктів господарювання у сфері обігу ЛЗ [4].

Щодо сучасних проблем рецептурного відпуску в Україні важливою є думка фармацевтичних працівників, які безпосередньо здійснюють практичну діяльність у системі охорони здоров'я.

З огляду на це, **метою** нашої роботи стали дослідження з експертної оцінки фармацевтичних працівників для встановлення їхніх поглядів на проблеми та шляхи удосконалення рецептурного відпуску ЛЗ на прикладі регіонального фармацевтичного ринку Луганської області та огляд літературних джерел щодо вивчення світового досвіду рецептурного відпуску ЛЗ для впровадження в Україні.

Матеріали та методи дослідження

Інформаційну базу досліджень становили нормативно-правова база МОЗ України, джерела літератури, інтернет-ресурси.

Для комплексного оцінювання сучасних проблем виписування рецептів і рецептурного відпуску лікарських засобів, а також визначення шляхів їх вирішення було використано метод анкетного опитування фармацевтичних працівників за запропонованою анкетою. Як експерти виступили 66 керівників та провізорів аптечної ме-

© О. П. Гудзенко, С. В. Барнатович, 2016

режі комунальної та приватної форми власності Луганської області, підконтрольній Україні.

У роботі також було використано наукові методи: графічний – схематичне представлення результатів анкетування, узагальнення – формування висновків за результатами досліджень.

Результати дослідження та обговорення

Анкетування дало змогу встановити, що на практиці у 69% пацієнтів, які звернулися до аптеки за рецептурними ліками, рецепти відсутні.

Близько 88% експертів підтверджують призначення в рецепті більше трьох найменувань ЛЗ, що є порушенням вимог Наказу МОЗ України від 19. 07. 2005 р. № 360.

Під час вибору ЛЗ, на думку експертів, більшість пацієнтів довіряють провізору і лікарю – 84% та 75% відповідно. 62% опитаних вважають, що джерелом інформації у разі вибору ЛЗ є засоби масової інформації, 28% – родичі та друзі .

За результатами опитування встановлено, що 59% респондентів вважають поширеною проблему у безконтрольному споживанні ліків – поліпрагмазію.

Щодо проблеми розповсюдження самолікування серед населення, яке у переважній більшості й призводить до нераціонального використання ліків – поліпрагмазії, 59% фармацевтичних працівників відзначають причиною брак часу у пацієнтів для відвідування лікаря і недовіру до системи охорони здоров'я і компетентності лікаря. 37% опитаних визначають актуальність окресленої проблеми у зв'язку із доступністю рецептурних препаратів без рецепта. А 81% – вважають причиною можливість отримання пацієнтом консультації у провізора в аптеці замість відвідування лікаря.

Як видно на рис. 1, основними чинниками, у зв'язку з якими виникають проблеми із виписуванням рецептів у лікувально-профілактичних закладах (ЛПЗ), 87% респондентів вважають відсутність дієвого механізму контролю за дотриманням правил виписування рецептів, 62% опитаних вважають поширення самолікування серед населення, 50% – відсутність рецептурних бланків у ЛПЗ. Брак знань лікарями номенклатури ЛЗ вважають причиною 18% фахівців, 3% опитуваних відмічають велику завантаженість лікарів.

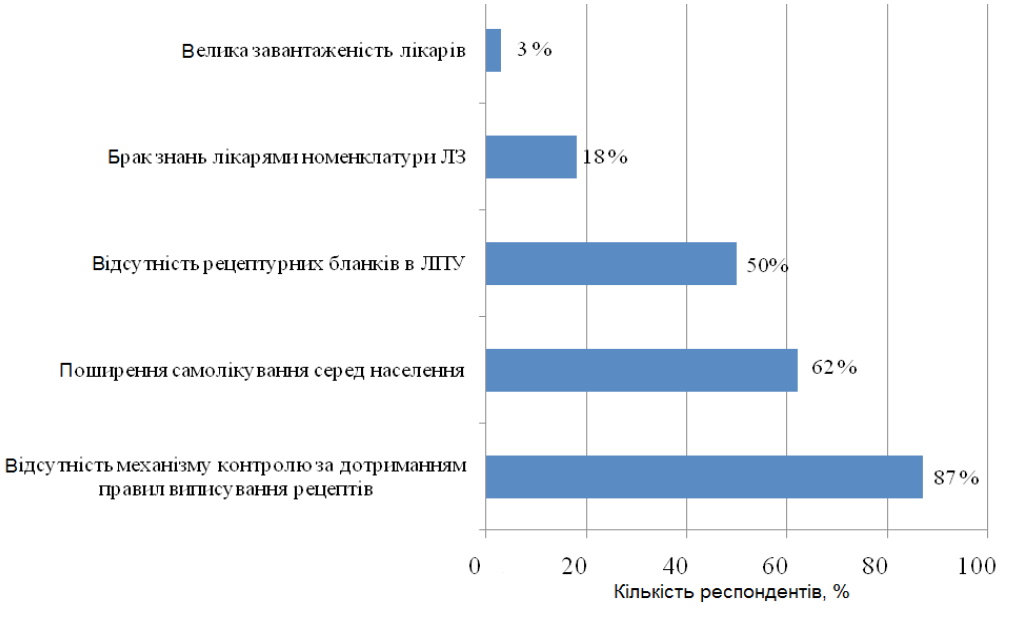


Рис. 1. **Чинники щодо виникнення проблем із виписуванням рецептів у лікувально-профілактичних закладах**

Під час визначення помилок, які найчастіше трапляються в рецептах, отримали такі відповіді: наявність помилок в оформленні або звичайний лист замість рецептурного бланка підтвердили 96% експертів, помилки у назвах ЛЗ – 31%, помилки в дозуванні й нормах відпуску – 15% і 12% відповідно.

Цікавим є погляд фармацевтичних працівників на процес реалізації рецептурних ЛЗ без рецепта з аптек і структурних підрозділів. З'ясовано, що більшість фармацевтичних працівників (71%) причиною реалізації рецептурних ЛЗ без рецепта з аптечних установ називають необхідність надання медичної допомоги хворому, а 59% – відсутність у хворого рецепта. Поряд із тим, 21% експертів причиною безрецептурного відпуску рецептурних препаратів вважають необхідність збільшення товарообігу і прибутку аптеки.

Респондентам було запропоновано висловити думку щодо переваг та недоліків у виписуванні рецептів за міжнародною непатентованою назвою (МНН).

На практиці виписування рецептів лікарями за торговою назвою ЛЗ, а не за МНН, підтверджують 100% фармацевтичних працівників.

На думку 90% респондентів перевагами виписування рецептів за МНН є можливість пацієнта самостійно обирати ціновий діапазон призначених йому ЛЗ, а на думку 50% – усунення корупційної взаємодії фармацевтичних компаній і лікарів.

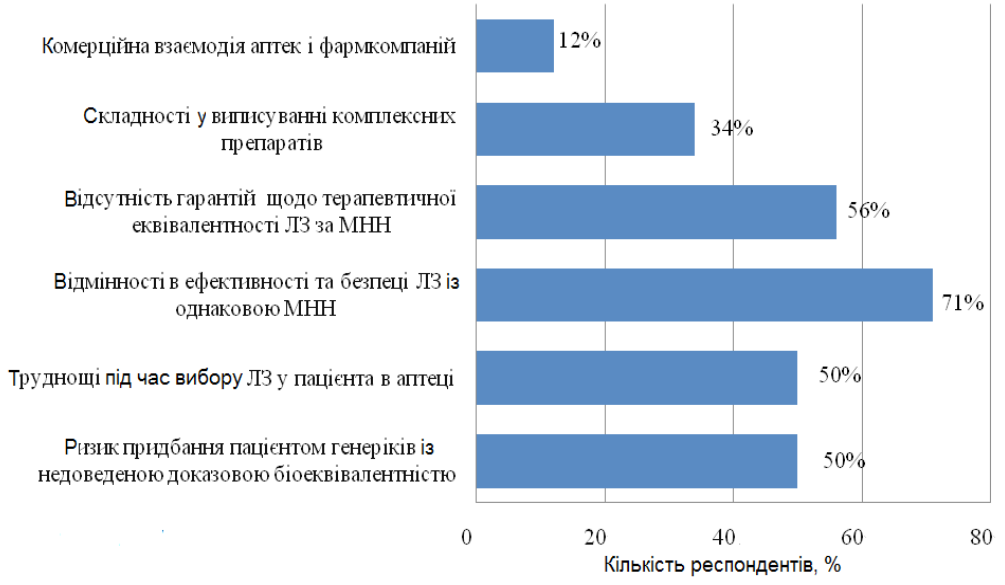


Рис. 2. **Недоліки у виписуванні рецептів за міжнародною непатентованою назвою**

Як випливає з рис. 2., до недоліків виписування ЛЗ за МНН 71% експертів відносять відмінності в ефективності й безпеці препаратів з однаковою МНН. Неможливість гарантування лікарем, що придбаний пацієнтом препарат під МНН буде терапевтично еквівалентним і ефективним для цього пацієнта вважають недоліком 56% фахівців. Ще 50% респондентів вбачають у виписуванні ЛЗ за МНН ризик придбання пацієнтом генериків із недоведеною клінічною ефективністю. Також недоліком, на думку 50% опитаних, є виникнення труднощів при виборі ЛЗ у пацієнта в аптеці, а у лікарів – у разі виписування комплексних препаратів (вважають 34% опитаних). Негативним, на думку 12% респондентів, також є комерційна взаємодія аптек і фармацевтичних компаній, яка може впливати на рекомендації провізора під час відпуску препарату за МНН.

За результатами анкетування встановили, що 46% респондентів вважають проблему рецептурного відпуску в Україні цілковито вирішуваною за умови реформування нормативної бази рецептурного відпуску, а 50% – за умови створення дієвого механізму його контролю. На думку 59% респондентів шляхом вирішення може стати впровадження обов'язкового медичного страхування.

Таким чином, врегулювання відпуску рецептурних препаратів з аптечних закладів залишається однією із актуальних задач лікарського забезпечення населення як на регіональному, так і на державному рівні.

Тому, реформування рецептурного відпуску ЛЗ потребує ґрунтовного системного опрацювання з боку уряду, вчених та провідних фахівців галузі охорони здоров'я та фармації [5].

Наступним етапом дослідження було вивчення світового досвіду рецептурного відпуску ЛЗ. Враховуючи світовий досвід, одним з ефективних шляхів вирішення проблеми рецептурного відпуску є запровадження електронної системи виписування рецептів, яка є більш ефективною, ніж традиційне виписування від руки [6, 7, 8]. Запровадження електронних рецептів дасть змогу зменшити частоту процедурних помилок та часу на виписування рецепта, витрати робочого часу як медичних, так і аптечних працівників на оброблення і зберігання рецептурних бланків, а також дасть можливість уникнути проблеми щодо недостатньої кількості рецептурних бланків у ЛПУ.

Система електронної рецептури дасть змогу розвантажити лікарські кабінети і коридори лікувальних установ, що вирішить одну із причин щодо існуючих проблем рецептурного відпуску в Україні [9, 10, 11, 12, 13]. Але для того, щоб в Україні можна було впровадити систему електронної рецептури, необхідно створення стандартів електронного документообігу в системі охорони здоров'я. Також важливо визначити, на які групи лікарських засобів поширюватиметься дія електронного рецепта. Опрацювання також потребує перелік законодавчих та нормативно-правових актів, в які необхідно внести зміни для запровадження електронної рецептури [14].

Слід також взяти до уваги досвід зарубіжних країн у виписуванні рецептів за МНН [15]. Виписування рецептів на підставі МНН є досить поширеною практикою, спрямованою на збільшення частки споживання генериків [16]. Норма виписування ЛЗ за МНН діючої речовини визначена і в Україні згідно з Наказом МОЗ зі змінами та доповненнями від 19. 07. 2005 р. № 360. Але враховуючи фактори, притаманні Україні – відсутність доказової біоеквівалентності на значну кількість генеричних препаратів, лобіювання інтересів фармацевтичних компаній у виписуванні й відпуску ЛЗ лікарями і провізорами, виникає ризик для пацієнта в отриманні неналежної фармакотерапії у разі самостійного вибору провізором торгівельної назви лікарського препарату.

Тому, у разі впровадження цієї системи в Україні мають бути вирішені проблеми якості та безпеки, біоеквівалентності та терапевтичної еквівалентності генериків, що дасть можливість виключити негативні наслідки для здоров'я пацієнтів. При цьому має бути наявна відкрита публікація щодо рівня доказової терапевтичної еквівалентності та ефективності всіх ЛЗ, які допускають на ринок України (як приклад, американська Orange Book).

Також рецептурний обіг в Україні може бути врегульований за умов впровадження системи обов'язкового медичного страхування і механізму реімбурсації, за яким рецепт показуватиме не тільки призначення лікаря, але й матиме статус правового та фінансового документа, який гарантуватиме правомірність призначення ЛЗ, що, безперечно, стимулюватиме пацієнта відвідати лікаря [17].

Вдосконалення рецептурного відпуску ЛЗ дасть змогу створити в Україні ефективну систему охорони здоров'я, яка буде гарантувати раціональність та ефективність фармакотерапії, буде сприяти мінімізації самолікування і поліпрагмазії.

Висновки

1. Дослідження з експертної оцінки стану рецептурного відпуску ЛЗ на регіональному фармацевтичному ринку Луганської області висвітлили основні чинники виникнення проблеми рецептурного обігу, а саме: розповсюдження самолікування та поліпрагмазії, відсутність дієвого механізму контролю за дотриманням правил виписування рецептів, відсутність рецептурних бланків у ЛПЗ, брак знань лікарями номенклатури ЛЗ, наявність помилок в оформленні рецепту, помилок у назвах, у дозуванні й нормах відпуску ЛЗ, існування низки невирішених питань для впровадження виписування рецептів за МНН.

2. Враховуючи міжнародний досвід, визначено найбільш пріоритетні напрями удосконалення рецептурного відпуску ЛЗ: впровадження новітніх технологій з електронної рецептури, виписування рецептів на ЛЗ за МНН та їх генерична заміна, впровадження системи обов'язкового медичного страхування і механізму реімбурсації, реформування нормативної бази рецептурного відпуску та створення дієвого механізму його контролю.

Список використаної літератури

1. *Терещенко Л. В., Немченко А. С.* Оцінка проблеми рецептурного відпуску в Україні // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2012. – № 24. – С. 38–43.

2. Українська дилема: рецептурний відпуск [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://dovgolit.com/index.php?newsid=1059

3. Самолікування може зашкодити вашому здоров'ю [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.bsmu.edu.ua/uk/news/digest/1962

4. Контроль за виписуванням рецептів та відпуском рецептурних препаратів буде посилено [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.apteka.ua/article/60053

5. Виписування рецептів, проект ліцензійних умов та норми накопичення ліків обговорено експертною групою [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http: // apteka.ua / article/ 342577

6. Европейцы с помощью eHealth хотят вдвое сократить издержки медучреждений [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://corp.cnews.ru/reviews/free/publichealth/article/ehealth.shtml

7. Электронные рецепты становятся в США повседневной реальностью. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.hh.com.ua/news/novo-sti_meditsiny/electronic-prescriptions-are-a-daily-reality-in-the-us/

8. *Немченко А. С., Терещенко Л. В., Тетерич Н. В.* Наукове узагальнення світового досвіду впровадження новітніх технологій з електронної рецептури // Клін. фармація. – 2012. – Т. 16, № 4. – С. 25–30.

9. Парновський *Б. Л., Яцкова Г. Ю., Слабий М. В. та ін.* Електронний рецепт як елемент упровадження засад фармацевтичної діагностики // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 2 (16). – С. 28–33.

10. *Яковлева О. С.* Актуальність впровадження електронної системи виписування рецептів в охорону здоров'я України / Менеджмент охорони здоров'я. Мат. IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Харків, 3 листопада 2015 р. – С. 187–190.

11. Электронные рецепты оказались эффективнее обычных. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://medportal.ru/mednovosti/news/2012/02/01/-eprescribing/

12. Электронные рецепты. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.antibiotic.ru/blog/world/elektronnye-recepty.html

13. Електронні рецепти: стан та перспективи використання. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://novosti.mif-ua.com/archive/issue- 26808/article-26857

14. Правила виписування рецептів та відпуск ліків за пільговими рецептами розглянуто експертами [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http: // apteka.ua / article/ 348855

15. Мировой опыт в сфере назначения и отпуска из аптечных учреждений рецептурных препаратов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://healtheconomics.ru/item/12890

16. *Немченко А. С., Терещенко Л. В., Тетерич Н. В.* Аналіз основних проблем виписування рецептів за міжнародними непатентованими назвами та терапевтичної заміни в Україні / Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку. Мат. III наук.-практ. конф. – Харків, 4 листопада 2014 р. – С. 255–258.

17. *Терещенко Л. В.* Наукове обґрунтування принципів державного регулювання рецептурного та безрецептурного відпуску лікарських засобів в Україні. Автореф. дис. … канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Харків, 2015. – 20 с.

Надійшла до редакції 5 серпня 2016 року.

А. П. Гудзенко, С. В. Барнатович
ГЗ «Луганский государственный медицинский университет»

ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ РЕЦЕПТУРНОГО ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА РЕГИОНАЛЬНОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ И НАПРАВЛЕНИЯ ЕГО УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ

Ключевые слова: лекарственные средства, рецептурный отпуск, самолечение, полипрагмазия, анкетирование, рецепты по международному непатентованному названию

А Н Н О Т А Ц И Я

Низкая эффективность государственного регулирования оборота лекарственных средств в Украине привела к нарушению рецептурного отпуска лекарств, что стало причиной негативных последствий в системе фармацевтического обеспечения населения: несоблюдения правил выписывания рецептов, нарушения отпуска лекарств из аптек, значительного распространения самолечения и полипрагмазии.

Цель работы – анкетирование фармацевтических работников, непосредственно осуществляющих практическую деятельность, для установления их взглядов на проблемы и пути усовершенствования рецептурного отпуска ЛС на примере регионального фармацевтического рынка и обзор литературы по изучению мирового опыта рецептурного отпуска лекарственных средств для внедрения в Украине.

Для достижения поставленной цели в работе использованы научные методы: информационный поиск, графический, обоснования, анкетирования. В качестве экспертов выступили 66 руководителей и провизоров аптечной сети коммунальной и частной формы собственности Луганской области, подконтрольной Украине.

Проведенные исследования отразили основные причины возникновения проблемы рецептурного отпуска лекарственных средств: распространение самолечения и полипрагмазии, отсутствие действенного механизма контроля за соблюдением правил выписывания рецептов, отсутствие достаточного количества рецептурных бланков в лечебно-профилактических учреждениях, недостаточное знание врачами номенклатуры лекарственных средств, наличие ошибок в оформлении рецептов, ошибок в названиях, дозировке и нормах отпуска лекарственных средств, существование нерешенных проблем для внедрения выписывания рецептов по международным непатентованным названиям. Большинство фармацевтических работников (71%) причиной реализации рецептурних препаратов без рецепта из аптечных учреждений называют необходимость оказания медицинской помощи больному, а 21% экспертов – необходимость увеличения товарооборота и прибыли аптеки.

По мнению респондентов, проблема рецептурного отпуска в Украине может быть разрешена путем реформирования нормативной базы рецептурного отпуска и создания действенного механизма его контроля, а также путем внедрения обязательного медицинского страхования и реализации механизма реимбурсации.

Учитывая мировой опыт, одним из эффективных путей решения проблемы рецептурного отпуска является внедрение электронной системы выписывания рецептов, что позволит избегать ошибок в выписывании рецептов, разгрузить врачебные кабинеты и врачей, нивелировать проблему нехватки рецептурных бланков. Но для того, чтобы в Украине можно было внедрить систему электронной рецептуры, необходимо создать стандарты электронного документооборота в системе здравоохранения, определить группы лекарств, на какие может быть распространена система электронной рецептуры, отработать перечень соответствующих законодательных и нормативно-правовых документов.

Следует также взять во внимание опыт зарубежных стран в выписывании рецептов по международным непатентованным названиям. Но учитывая факторы, присущие Украине – отсутствие доказательной биоэквивалентности на значительное количество генериков, лоббирование интересов фармацевтических компаний в выписывании и отпуске лекарственных средств врачами и провизорами, возникает риск для пациента в получении ненадлежащей фармакотерапии при самостоятельном выборе провизором торгового названия лекарственного средства. Поэтому при внедрении этой системы в Украине должны быть решены проблемы качества и безопасности, биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности генериков, что позволит исключить негативные последствия для здоровья пациентов. При этом должна быть открытая публикация уровня доказательной терапевтической эквивалентности и эффективности всех лекарственных средств, которые допускаются на фармацевтический рынок Украины (как пример, американская Orange Book).

O. P. Gudzenko, S. V. Barnatovych
SI «Lugansk State Medical University»

EXPERT EVALUATION OF PRESCRIPTION DRUGS AT THE REGIONAL PHARMACEUTICAL MARKET AND ITS DIRECTION IMPROVEMENTS

Key words: drugs, prescription, self-medication, polypharmacy, survey, recipes of international nonproprietary names

A B S T R A C T

Low efficiency of state regulation of medicines in Ukraine led to the disruption of prescription drugs, which led to negative effects on the system of the pharmaceutical provision of the population: the improper prescribing, dispensing violation of pharmacies, significant proliferation of self and polypharmacy.

Purpose – a survey of pharmaceutical workers who are directly involved in practical activities, to establish their views on the problems and ways to improve the prescription drugs on the example of the regional pharmaceutical market and review of the literature on the study of international experience of prescription drugs for introduction in Ukraine.

To achieve this goal in the used scientific methods: information search, graphic, studies and surveys. The experts were 66 managers and pharmacists pharmacy network of municipal and private ownership of Lugansk region, controlled by Ukraine.

The studies reflected the main cause of the problem of prescription drugs: the spread of self-medication and polypharmacy, lack of an effective mechanism for monitoring compliance with the rules of prescribing, the lack of a sufficient number of prescription forms in health facilities, the lack of knowledge by doctors nomenclature of drugs, the presence of errors in obtaining prescriptions, errors in names, dosage and drug holidays rules, the existence of unresolved problems for the introduction of prescribing by INN. Most pharmacists (71%) the cause of the implementation of prescription drugs without a prescription from a pharmacy institutions referred to the need to provide medical aid to the patient, and 21% of the experts – the need to increase turnover and profit pharmacy.

According to respondents, the problem of prescription in Ukraine can be solved by reforming the regulatory framework prescription and the establishment of an effective mechanism of its control, as well as through the introduction of compulsory medical insurance reimbursement and implementation mechanism.

Taking into account international experience, one of the most effective ways to solve the problem of prescription is the introduction of e-prescribing system that will avoid errors in prescribing, relieve doctors' offices and medical, neutralize the problem of shortage of prescription forms. But for Ukraine could be to introduce a system of electronic recipes, you must create an electronic document standards in the health care system, to determine the groups of drugs, what system of electronic formulations can be extended, to work out a list of relevant legislative and normative – legal documents.

It should also take into account the experience of foreign countries in prescribing by INN. But given the factors inherent in the Ukraine – the lack of evidence of bioequivalence of a significant number of generic drug companies lobbying in prescribing drugs and leave doctors and pharmacists, there is a risk for the patient to obtain an improper choice of pharmacotherapy at independent pharmacist trade name drugs. Therefore, the introduction of this system in Ukraine should be addressed quality and safety issues, bioequivalence and therapeutic equivalence of generics, which will eliminate the negative impact on patients' health. At the same time, it must be nayavnoy open publication of the level of evidence of therapeutic equivalence and effectiveness of all drugs that are allowed on the pharmaceutical market of Ukraine (as an example, the US Orange Book).

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

УДК 615.273:339.139(477)
Є. А. РЕДЬКІНА, здобувач, Н. О. ТКАЧЕНКО, канд. фарм. наук, доцент,
В. В. ГЛАДИШЕВ, д-р фарм. наук, проф.
Запорізький державний медичний університет

МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ УКРАЇНСЬКОГО РИНКУ АНТИАГРЕГАНТІВ

Ключові слова: антиагреганти, маркетингові дослідження, ринок

Належна гарантія постачання населенню лікарських засобів (ЛЗ) та виробів медичного призначення (ВМП) залежить сьогодні від багатьох факторів, розпочинаючи з можливості розроблення та виробництва основних груп фармацевтичних продуктів чи їх імпорту до підвищення ефективності та доступності ліків. Але в Україні значна кількість проблем щодо формування збалансованої системи забезпечення ліками населення досі не вирішена, і однією з найгостріших сьогодні є імпортозалежність вітчизняного ринку ЛЗ [1].

Концепція розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 рр. окреслила напрям вирішення вказаної проблеми шляхом виробництва генеричних або біологічно подібних препаратів та розвитку напряму модифікованих ЛЗ – створення препаратів другого, третього та четвертого поколінь із відомих діючих речовин [2].

Сьогодні профілактика і лікування кардіологічних хвороб і хвороб системи кровообігу є однією із пріоритетних проблем охорони здоров'я. Це зумовлено значними втратами, які завдають ці захворювання у зв'язку зі смертністю й інвалідністю [3]. Із кожним роком збільшується кількість активних біологічних субстанцій, які застосовують для лікування серцево-судинних захворювань, росте об'єм інформації про механізм їхньої дії, ефективність і безпеку, особливості використання у різних груп пацієнтів. У профілактиці й терапії захворювань серцево-судинної системи обов'язково присутні лікарські засоби групи антиагрегантів [4].

Мета роботи – формування інформаційного масиву про ЛЗ, які мають антиагрегантні властивості та визначення актуальності й доцільності розроблення нових ЛЗ на підставі маркетингового аналізу вітчизняного ринку антиагрегантів.

Матеріали та методи дослідження

Під час дослідження було виконано пошук, аналіз, узагальнення та систематизацію інструкцій до медичного застосування антиагрегантів за допомогою електронної бази Державного реєстру ЛЗ, Компендіуму [5] та Державного формуляру лікарських засобів [6] із використанням елементів, запропонованих алгоритмом маркетингових досліджень асортименту ЛЗ на фармацевтичному ринку України та низкою публікацій [7, 8, 9].

Результати дослідження та обговорення

За даними ДП «Державний експертний центр МОЗ України» станом на 01. 02. 2016 р. на території України зареєстровано 87 найменувань номенклатурних позицій, що згідно з міжнародної класифікацією АТС мають код B01AC Антиагреганти.

У ході маркетингових досліджень було проаналізовано фірмову структуру іноземних та вітчизняних компаній, що мають місце на українському фармацевтичному ринку. Антиагреганти випускають 49 виробників із 18 країн світу. На сьогодні більша частина цього сегменту фармацевтичного ринку представлена зарубіжними фірмами-виробниками – їх частка становить 55,2%, частка українських виробників – 44,8%.

Серед іноземних країн-постачальників лідируючі позиції займають 7 компаній-виробників Індії. Друга позиція серед іноземних виробників належить 4 фірмам Німеччини. На третьому місці за кількістю фірм-виробників, що представлені на ринку

© Колектив авторів, 2016

України, опинилась Іспанія – 3 фірми. Серед українських виробників значне місце посідають: ТОВ «Дослідний завод "ГНЦЛС"», м. Харків та ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП» (4 препарати та 3 препарати відповідно).

Під час структурного внутрішньогрупового аналізу встановлено, що асортимент сформований 11 підгрупами антиагрегантів. Серед них провідну позицію займає підгрупа B01AC04 Клопідогрель, на яку припадає 44,8% за кількістю препаратів. Друге місце займає підгрупа B01AC06 Кислота ацетилсаліцилова, а третє – B01AC07 Дипірідамол (27,6% і 10,3% відповідно). Найменшою кількістю препаратів, представлених на фармацевтичному ринку України, є підгрупи B01AC05 Тіклопідин, B01A C18 Тріфлусал, B01AC23 Циластазол і B01AC24 Тікагрелор, на частку яких припадає по 1,1% (по 1 препарату).

Потрібно відзначити, що серед усіх лікарських засобів антиагрегантної дії комбіновані препарати нараховують 5 пропозицій, що становить 8% від усього асортименту антиагрегантів. Тобто більшу частку становлять монопрепарати – 92% або 80 пропозицій (рис. 1).

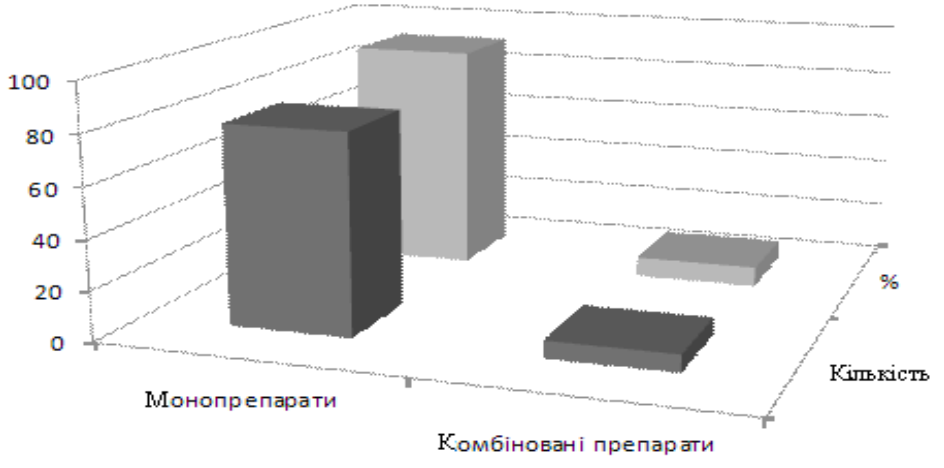


Рис. 1. **Діаграма розподілу антиагрегантів за складом лікарської форми**

Найпоширенішими у загальній асортиментній структурі антиагрегантів є тверді лікарські форми, а саме таблетки – 76 пропозицій (87,3% номенклатури цієї групи). Окрім того, на ринку антиагрегантів присутні розчини для ін'єкцій – 8 пропозицій або 9,2% номенклатури, капсули і розчини для інгаляцій – 2 і 1 пропозиції або 2,3% і 1,2% відповідно (рис. 2).

Якщо порівнювати асортимент лікарських форм вітчизняного та іноземного виробництва, то констатуємо факт, що саме закордонні виробники випускають антиагреганти не тільки в таблетованих формах і розчині для ін'єкцій, а ще й у капсулах та розчині для інгаляцій.

Вивчення Державного формуляру лікарських засобів (Наказ МОЗ України від 30. 03. 2015 р. № 183 «Про затвердження сьомого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності») за досліджуваною групою свідчить, що зареєстровані в Україні антиагреганти підгруп B01AC04 – Клопідогрель, B01AC05 – Тіклопідін, B01AC06 – Кислота ацетилсаліцилова, B01AC07 – Діпірідамол, B01AC11 – Ілопрост, B01AC16 – Ептифібатид, B01AC54 – Клопідогрел, комбінації та B01AC57 – Ацетилсаліцилова кислота, комбінації увійшли до рекомендацій щодо раціонального призначення та використання лікарських засобів з урахуванням ефективності, безпеки та економічної доцільності їх застосування при медикаментозному лікуванні хвороб та станів у кардіології (63,6% асортименту за АТС-класифікацією).



Рис. 2. **Діаграма розподілу антиагрегантів за лікарською формою**

Окрім того, ліки вищезазначених груп є у наявності у Переліку лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади й установи охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України «Про порядок закупівлі лікарських засобів закладами та установами охорони здоров'я, що фінансуються з бюджету» від 05. 09. 1996 р. № 1071.

У ході досліджень встановлено, що асортиментний ряд антиагрегантів представлено як рецептурними, так і безрецептурними лікарськими засобами. Переважають лікарські препарати, які відпускають із аптеки за рецептом лікаря – 69%. Безрецептурні ЛЗ становлять 31% асортименту антиагрегантів.

В и с н о в о к

Український ринок антиагрегантів сформовано переважно іноземними виробниками, які представляють більш ніж 55% асортименту. У цій групі ЛЗ відзначається гострий дефіцит комбінованих препаратів. Аналіз асортименту лікарських засобів – антиагрегантів ринку України згідно зі системою АТС свідчить, що найбільшим розмаїттям за найменуванням та кількістю пропозицій відзначається підгрупа Клопідогрелю. На жаль, за кількістю лікарських форм цей сегмент фармацевтичного ринку досить одноманітний – більш ніж у 90% переважають тверді лікарські форми (таблетки і капсули).

Усе вищезазначене зумовлює перспективний напрям для подальших досліджень стосовно нових лікарських форм антиагрегантів.

Список використаної літератури

1. *Дацько О. І.* Імпортозаміщення у фармацевтичній галузі як пріоритет стратегії соціальної безпеки / Соціальна фармація в Україні: стан, проблеми та перспективи: Мат. всеукр. наук.-практ. інтернет-конференції за участю міжнар. спеціалістів. – Харків: Вид-во НФаУ, 2013. – С. 109–120.

2. Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 роки. Наказ МОЗ України від 13. 09. 2010 р. № 769. [Електронний ресурс] – Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100913_769. html

3. *Іпатова А. В., Дроздова І. В., Ханюкова І. Я., Мацуга О. М.* Інвалідність унаслідок хвороб системи кровообігу (первинна, прихована, прогнозована) // Укр. терапевт. журн. – 2013. – № 2. – С. 47–53.

4. *Казак Л. І., Чекман І. С.* Антиагреганти у фармакотерапії серцево-судинних захворювань // Рациональная фармакотерапия. – 2008. – № 4.

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

6. Державний формуляр лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.moz.gov.ua/ua/portal

7. *Кривов'яз О. В.* Маркетинговий аналіз ринку лікарських засобів для лікування глаукоми // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2013. – № 1. – С. 51–55.

8. *Глущенко А. В., Георгіянц В. А., Валігура Ю. Г.* Аналітичний огляд фармацевтичного ринку сучасних гепатопротекторних препаратів // Фармац. журн. – 2014. – № 4. – С. 17–23.

9. *Руденко В. В., Шматенко О. П., Притула Р. Л., Максимук Т. М.* Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів групи D06 антибіотики і хіміотерапевтичні препарати для застосування в дерматології // Вісн. фармації. – 2012. – № 4. – С. 66–70.

Надійшла до редакції 13 червня 2016 року.

Е. А. Редькина, Н. А. Ткаченко, В. В. Гладышев
Запорожский государственный медицинский университет

МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ УКРАИНСКОГО РЫНКА АНТИАГРЕГАНТОВ

Ключевые слова: антиагреганты, маркетинговые исследования, рынок

А Н Н О Т А Ц И Я

В профилактике и терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы обязательно присутствуют лекарственные средства группы антиагрегантов.

Цель работы – формирование информационного массива о лекарственных средствах, обладающих антиагрегантными свойствами, определение актуальности и целесообразности разработки новых лекарственных средств на основании маркетингового анализа отечественного рынка антиагрегантов.

На территории Украины в группе «Антиагреганты» зарегистрировано 87 номенклатурных позиций согласно международной классификации АТС. Их выпускают 49 производителей из 18 стран мира. На сегодняшний день большая часть этого сегмента фармацевтического рынка представлена зарубежными фирмами-производителями – их доля составляет 55,2%, доля украинских производителей – 44,8%. Ассортимент сформирован 11 подгруппами антиагрегантов, ведущую позицию занимает подгруппа B01AC04 Клопидогрель, на которую приходится 44,8%.

Среди всех лекарственных средств антиагрегантного действия комбинированные препараты насчитывают 5 предложений, что составляет 8% от всего ассортимента антиагрегантов.

Преобладают в общей ассортиментной структуре антиагрегантов твердые лекарственные формы – таблетки (76 предложений или 87,3% номенклатуры этой группы). Кроме того, присутствуют растворы для инъекций – 8 предложений или 9,2% номенклатуры, капсулы и растворы для ингаляций – 2 и 1 предложения или 2,3% и 1,2% соответственно.

Таким образом, украинский рынок антиагрегантов сформирован преимущественно иностранными производителями. Отмечается острый дефицит комбинированных препаратов. Наибольшим разнообразием по наименованию и количеству предложений составляет подгруппа Клопидогреля. По количеству лекарственных форм этот сегмент фармацевтического рынка довольно однообразный – более чем в 90% преобладают твердые лекарственные формы (таблетки и капсулы). Все вышесказанное обусловливает перспективное направление для дальнейших исследований по разработке новых лекарственных форм антиагрегантов.

E. A. Redkina, N. O. Tkachenko, V. V. Gladishev
Zaporizhzhia State Medical University

MARKETING RESEARCH UKRAINIAN MARKET ANTIPLATELET AGENTS

Key words: antiplatelet agents, market research, market

A B S T R A C T

Antiplatelets are present at prevention and therapy of cardiovascular diseases necessarily.

The aim of this work is organizing of informational file about medicines with antiplatelet activity, determination of actuality and advisability of development of the new dosage forms based on marketing analysis of home-produced antiplatelets.

In Ukraine the «Antiplatelet» group is contain 87 registered nomenclature positions according to international classification ATC. They are produced by the 49 producers from the 18 countries. At present the most part of this segment of pharmaceutical market is presented by the foreign firm-producers – their part is 55,2%, the part of the Ukrainian producers is 44,8%. Assortment is formed by the 11 antiplatelet subgroups and the main role belongs to B01AC04 Clopidogrel, its part is 44,8%.

Combined medicines count 5 propositions from the all antiplatelets, it is 8% of the whole of antiplatelet assortment.

The solid dosage forms – tablets – prevail in all assortment structure (76 proposals or 87,3% of the nomenclature of this group). Moreover solutions for injections – 8 proposals or 9,2% of the nomenclature, capsules and solutions for inhalations – 2 and 1 proposals or 2,3% and 1,2% accordingly are presented.

So, Ukrainian antiplatelet market is formed by the foreign producers mainly. The acute deficiency of the combined medicines is noted. Subgroup Clopidogrel has the largest variety of goods and propositions. By amount of the dosage forms this segment of pharmaceutical market is rather monotonous – solid dosage forms (tablets and capsules) prevail in more than 90%. So all of the above mentioned determines a perspective tendency for the further investigations on the new antiplatelet dosage forms.

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

УДК 615.243:616.33/342-002]-053.2:614.2
В. В. ТРОХИМЧУК[1], д-р фарм. наук, проф., І. В. ВИШНИЦЬКА [2]
[1] Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ
[2] Одеський національний медичний університет

РОЗРОБЛЕННЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ ЩОДО СТВОРЕННЯ ЛОКАЛЬНОГО ФОРМУЛЯРА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ХВОРИХ НА ГАСТРИТ І ДУОДЕНІТ ДІТЕЙ

Ключові слова: гастрит і дуоденіт, діти, лікарське забезпечення, формулярний перелік

Лікарський формуляр (ЛФ) визначено одним із галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я, що детально пояснює, за допомогою яких лікарських засобів (ЛЗ) необхідно виконувати клінічний протокол. Велика частина ЛЗ на сучасному фармацевтичному ринку є генеричними препаратами та згідно з даними роздрібного аудиту TMS Health і DSM Group, становить від 77 до 88% і має тенденцію до зростання. Наявність локальних формулярів ЛЗ у закладах охорони здоров'я позитивно впливає на якість призначення препаратів за умови постійного перегляду цих переліків. Дієздатна формулярна система (ФС) також мінімізує вплив представників фармацевтичних компаній та рекламної інформації, що, в свою чергу, сприяє здійсненню лише раціональних призначень [1, 2]. Локальні формуляри ЛЗ достатньо ефективно зменшують витрати лікувально-профілактичного закладу на фармакотерапію (ФТ) через обмеження використання дороговартісних ЛЗ. При необхідності зміни ЛЗ лікар потребує фахової доказової інформації стосовно ЛЗ для раціоналізації ФТ. Таким чином, актуальним завданням є проведення регулярного контролю за якістю та раціональністю призначення ліків, зокрема за принципом фармакоекономічного аналізу (ФЕА) «вартість–ефективність», та внесення змін до локальних формулярів ЛЗ із урахуванням вимог Державного формуляра (ДФ) ЛЗ України (перше видання – 2009 р., восьме – 2016 р.).

Матеріали та методи дослідження

Формування переліку рекомендованих груп ЛЗ для подальшого формування локальних формулярів і страхових переліків ЛЗ на основі проведеного ФЕА, експертного дослідження лікарських препаратів (ЛП) для лікування хворих на гастрит і дуоденіт дітей, використання сучасних інформаційних технологій. У процесі використано методи експертних оцінок, анкетного опитування, безпосереднього спостереження, моделювання, інформаційний аналіз.

Результати дослідження та обговорення

Питання впровадження локальних формулярів ЛЗ як одного із важливих механізмів державного регулювання якості й доступності наданої населенню медичної і фармацевтичної допомоги вивчали протягом останнього десятиріччя з організаційно-економічної, фармакоекономічної, нормативно-правової точок зору [3, 4, 5, 6].

Метою реалізації ФС є створення комплексу управлінських заходів регулювання, формування соціально орієнтованої моделі охорони здоров'я з метою раціоналізації фармацевтичного забезпечення, підвищення якості медичної й фармацевтичної допомоги в умовах обмеженості ринкових ресурсів галузі охорони здоров'я й фармації, зростаючих потреб населення [3, 4, 5]. Тому продовженням досліджень стало розроблення моделі локального формуляра ЛЗ, що містить у систематизованому вигляді законодавчо-нормативні, медичні, організаційно-економічні та маркетингові характеристики препаратів, що сприятиме підвищенню ефективності застосування цієї інформації.

© В. В. Трохимчук, І. В. Вишницька, 2016

Нами були проаналізовані розділ 3 ДФ ЛЗ України «Гастроентерологія. Лікарські засоби» (2009–2016 рр.) [7], що включає ЛЗ для гастроентерологічних захворювань згідно зі стандартами лікування на предмет вмісту ЛЗ для симптоматичного і патогенетичного лікування гастриту і дуоденіту, а також розділ 17 формуляра «Протимікробні та антигельмінтні засоби», що включає антибактеріальні ЛЗ для проведення ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori*.

Порівняльний аналіз показав, що перший випуск (2009 р.) мав у своєму складі 37 ЛЗ, із другого (2010 р.) було виключено комбіновані фітопрепарати (тирлич жовтий + золототисячник + ромашка лікарська + кмин звичайний; перстач гусячий + квітки ромашки лікарської + корінь солодки + корінь дягелю + трава кардобенедикта + трава полину гіркого + трава звіробою звичайного), кальцію карбонат + магнію карбонат, альгінова кислота та фамотидин + кальцію карбонат + магнію гідроксид. Другий і третій (2011 р.) випуски ДФ ЛЗ України не відрізняються між собою за групою досліджуваних ЛЗ і включають по 36 препаратів. Четвертий випуск (2012 р.) залишився без змін у досліджуваних розділах. Із п'ятого випуску (2013 р.) вилучено гідротальцит, із сьомого (2015 р.) – пірензепін та комбіновані препарати: омепразол + амоксицилін + кларитроміцин, рабепразол + орнідазол + кларитроміцин, пантопразол + амоксицилін + кларитроміцин. У ДФ наголошено на наданні переваги включення до переліку монопрепаратів.

Існує Уніфікована «Методика з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів з медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини», що була представлена у МОЗ України (лютий 2009 р.) [10]. Для вибору фармакотерапевтичної групи і внесення ЛЗ у протокол встановлено такі критерії: наявність реєстрації ЛЗ в Україні; включення ЛЗ до складу Національного переліку основних (життєво необхідних) ЛЗ; терапевтична еквівалентність (близькість отриманих терапевтичних ефектів при застосуванні близьких за лікувальною дією ЛЗ, що не є аналогами); фармакоекономічна оцінка (вартість–ефективність або інша оцінка, яку розраховано за допомогою одного із методів фармакоекономічного аналізу) ЛЗ, представлених у ДФ за умов обов'язкового медичного страхування визначають склад страхових переліків ЛЗ, за якими має здійснюватись реімбурсація вартості препаратів, які споживають.

Запропоновані методичні підходи до оптимізації управлінських процесів при наданні лікарської допомоги хворим на гастрит і дуоденіт дітям включають декілька етапів. На першому роблять характеристику надання медичної допомоги хворим на хронічний гастрит і гастродуоденіт (ХГ і ХГД) дітям та аналіз фармацевтичної допомоги цій категорії хворих. Фармацевтичне забезпечення хворих дитячого віку мають здійснювати з врахуванням таких чинників: мала кількість дитячих ЛФ, обмеженість фінансових ресурсів держави, обмеженість фінансових ресурсів пацієнтів, витрати часу для проведення ФЕА.

На другому етапі виконують структурний аналіз сучасного асортименту ЛЗ для фармакотерапії ХГ та ХГД.

Третій етап представляє собою розроблення методичних рекомендацій щодо фармакоекономічних підходів лікарського забезпечення та використання інформаційних технологій для проведення ФЕА.

На основі одержаних даних здійснюють оптимізацію лікарського забезпечення хворих на гастрит і дуоденіт дітей (четвертий етап), яка забезпечить підвищення рівня освіти медичних і фармацевтичних фахівців, раціоналізацію використання часу на проведення ФЕА, оптимізацію лікарських призначень, економію фінансових коштів держави та пацієнтів тощо.

Оптимізація лікарського забезпечення дітей необхідна на основі формулярних переліків з урахуванням рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). У жовтні 2007 р. ВООЗ затвердила перший Приблизний перелік основних лікарських засобів для дітей (доповнення у 2015 р.), де вказано перелік дитячих лікарських форм [8, 9].

Відповідно до наказу МОЗ України № 529 «Про створення формулярної системи забезпечення лікарськими засобами закладів охорони здоров'я» від 22. 07. 2009 р. (редакція від 08. 08. 2014 р.) [6] локальний формуляр – це перелік ЛЗ із найбільшою доказовою базою щодо їхньої ефективності, безпеки та економічно вигідного використання фінансових ресурсів закладу охорони здоров'я (ЗОЗ). Його затверджує керівник ЗОЗ за погодженням із МОЗ України, структурними підрозділами з питань охорони здоров'я обласних державних адміністрацій. Призначення хворим препаратів, яких немає в переліку локального формуляра, виконують із дотриманням чинного законодавства.

Під час розроблення рекомендацій щодо створення локального формуляра нами дотримано встановлені вимоги [10]: враховано склад ДФ ЛЗ, протоколів надання медичної допомоги дітям, хворим на гастрит і дуоденіт.

Перелік ЛЗ складається лише з INN за фармакотерапевтичними групами, включеними у ДФ ЛЗ, має алфавітний покажчик ЛЗ за INN з відповідними торговими назвами препаратів вітчизняного і зарубіжного виробництва (таблиця).

Таблиця

Кількісний склад відібраних лікарських препаратів для створення локального формуляра

№ з/п	Група лікарських засобів		INN	АТС-код	Лікарська форма
1	Ерадикаційна терапія	Антибактеріальні лікарські засоби	Амоксицилін	J01CA04	Пероральні
2			Кларитроміцин	J01FA09	«
3			Фуразолідон	G01AX06	«
4		Антисекреторні засоби	Омепразол	A02BC01	«
5			Пантопразол	A02BC02	«
6			Фамотидин	A02BA03	«
7		Інші засоби для лікування кислотозалежних захворювань	Вісмуту субцитрат колоїдний	A02BX05	«
8	Антацидні засоби		Алюмінію гідроксид + Магнію гідроксид	A02AD01	«
9			Алюмінію фосфат	A02AB03	«
10	Спазмолітичні засоби		Папаверин та його похідні	A03AD01	Ін'єкційні, пероральні
11			Дротаверин	A03AD02	Пероральні
12			Прифінію бромід	A03AB18	«
13	Стимулятори моторики ШКТ		Метоклопрамід	A03FA01	«
14			Домперидон	A03FA03	«
15	Цитопротектори і репаранти		Діосмектит	A07BC05	«

На основі результатів виконаного багатоетапного вивчення асортименту ЛЗ, нормативно-вартісного аналізу доведено можливість автоматизації фармацевтичного забезпечення дітей, хворих на гастрит і дуоденіт [11]. Це забезпечує оперативне проведення фармакоекономічного аналізу, дає змогу оцінювати раціональність призна-

чуваної лікарської терапії на базі централізованого спеціалізованого лікувально-профілактичного закладу або як дистанційних консультацій для центральних районних лікарень регіону.

За результатами проведеного комплексного дослідження фармацевтичного забезпечення лікування дітей, хворих на гастрит і дуоденіт, а також за даними експертної оцінки ЛЗ було визначено рекомендований перелік груп препаратів із 15 INN ЛЗ (таблиця) для використання в процесі розроблення локального формулярного переліку фармакотерапії досліджуваної патології з метою економії фінансових ресурсів, зокрема державних медичних закладів, страхових компаній та інших замовників медичної допомоги.

Висновки

1. Сформовано науково обґрунтовані методичні рекомендації з оцінки економічних витрат щодо включення ЛЗ у локальні формуляри ЛЗ лікувально-профілактичних закладів для надання допомоги дітям, хворим на гастрит і дуоденіт у стадії загострення, в умовах спеціалізованих стаціонарів з урахуванням особливостей перебігу досліджуваного захворювання на регіональному рівні.

2. За результатами проведеного комплексного дослідження фармацевтичного забезпечення лікування дітей, хворих на гастрит і дуоденіт, а також за даними експертної оцінки ЛЗ підготовлено рекомендації щодо створення локального формуляра і визначено рекомендований перелік груп препаратів із 15 INN ЛЗ для використання в процесі розроблення локального формуляра для фармакотерапії досліджуваної патології.

Список використаної літератури

1. *Давыдова К. С., Шохин И. Е., Раменская Г. В., Кукес В. Г.* Подходы к оценке эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств в современной фармацевтической практике // Вестн. фармации. – 2010. – № 3. – С. 66–68.

2. *Барміна Г.* Формулярна система в Україні: презентують фахівці ДЕЦ // Аптека. – 2013. – № 901 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.apteka.ua/article/224069

3. *Зіменковський А. Б., Ривак Т. Б.* Аналіз та стандартизація методів і проблем впливу на порядок лікарських призначень фармакотерапії на шляху до її раціоналізації // Клін. фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2009. – № 1–2. – С. 81–85.

4. *Майнич Ю. В., Парновський Б. Л., Заліська О. М.* Аналіз програм, організаційно-медичних документів, формулярних переліків, які регламентують лікарське забезпечення дітей // Фармац. часопис. – 2009. – № 2. – С. 66–71.

5. *Пестун І. В., Мнушко З. М.* Порівняльний аналіз окремих складових національної лікарської політики в Україні та за кордоном // Запорож. мед. журн. – 2012. – № 1. – С. 51–54.

6. Наказ МОЗ України від 22. 07. 2009 р. № 529 «Про створення формулярної системи забезпечення лікарськими засобами закладів охорони здоров'я» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/z1003–09

7. Державний формуляр лікарських засобів. 3–8-й вип. Державний експертний центр МОЗ України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.dec.gov.ua/ index.php/ua/informatsijno-poshukova-sistema-elektronnij-formulyar

8. WHO Model List of Essential Medicines for Children: First List, October 2007 [Electronic resource]. – Access mode: http://www.who.int/medicines/publications/ essentialmedicines/en/

9. WHO Model List of Essential Medicines for Children : updated in 2015. – 5th ed. [Electronic resource]. – Access mode: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/emlc_2015_FINAL_amended_AUG2015.pdf?Ua=1

10. Наказ МОЗ України від 22. 07. 2009 р. № 529 «Положення про локальний формуляр лікарських засобів закладу охорони здоров'я» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1006-09

11. *Ольхова И. В., Трохимчук В. В.* Автоматизация процессов лекарственного обеспечения детского населения Украины с гастроэнтерологической патологией // Вестн. Южно-Казахстанской фармац. академии. – 2014. – Т. 3, Вып. 3 (68). – С. 187–191.

Надійшла до редакції 1 серпня 2016 року.

В. В. Трохимчук [1], И. В. Вишницкая [2]
[1] Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев
[2] Одесский национальный медицинский университет

РАЗРАБОТКА РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО СОЗДАНИЮ ЛОКАЛЬНОГО ФОРМУЛЯРА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ДЕТЕЙ С ГАСТРИТОМ И ДУОДЕНИТОМ

Ключевые слова: гастрит и дуоденит, дети, лекарственное обеспечение, формулярный перечень

А Н Н О Т А Ц И Я

Актуальной задачей является проведение регулярного контроля за качеством и рациональностью назначения лекарств, внесение изменений в формулярные перечни с целью положительного влияния на процессы фармацевтического обеспечения, в частности детей с гастритом и дуоденитом.

Целью работы было формирование перечня рекомендованных групп лекарственных средств для дальнейшего формирования локальных формулярных и страховых перечней лекарственных средств для лечения детей с гастритом и дуоденитом с использованием современных информационных технологий. В процессе работы использованы методы экспертных оценок, анкетирования, непосредственного наблюдения, моделирование, информационный анализ. Объектами исследования были нормативные и законодательные документы, листы назначений из историй болезни, прайс-листы оптовых фармацевтических фирм, анкеты экспертных оценок.

Сформированы научно обоснованные методические рекомендации по оценке экономических затрат по включению лекарственных средств в локальные формуляры лекарственных средств лечебно-профилактических учреждений для оказания помощи детям с гастритом и дуоденитом в стадии обострения, в условиях специализированных стационаров с учетом особенностей течения исследуемого заболевания на региональном уровне.

По результатам проведенного комплексного исследования фармацевтического обеспечения лечения детей с гастритом и дуоденитом, а также по данным экспертной оценки лекарственных средств подготовлены рекомендации по созданию локального формуляра и определен рекомендованный перечень групп препаратов по 15 INN лекарственных средств для использования в процессе разработки локального формуляра для фармакотерапии исследуемой патологии.

V. V. Trokhymchuk [1], I. V. Vyshnytska [2]
[1] Shupyk National Medical Academy of Post-graduate Education, Kyiv
[2] Odesa National Medical University

DEVELOPMENT OF RECOMMENDATIONS ON CREATING LOCAL FORMULARY DRUG LIST FOR CHILDREN AFFECTED WITH GASTRITIS AND DUODENITIS

Key words: gastritis and duodenitis, children, drug supply, formulary list

A B S T R A C T

An urgent task is to carry out regular quality control and rational prescribing of drugs, changes to the drug formulary lists for the purpose of positive influence on the processes of pharmaceutical provision, especially children affected with gastritis and duodenitis.

The aim of the work was to create a list of the recommended groups of drugs for further development of the local insurance and formulary drug lists used for treatment of children with gastritis and duodenitis using modern information technologies. Methods of peer reviews, questionnaires, direct observation, modeling, and information analysis were used in the process. The objects of study were regulatory and legislative documents, medication treatments sheets, price lists of wholesale pharmaceutical companies, forms of expert assessments.

Science-based guidelines for the assessment of the economic costs for the inclusion of medicines in local formulary drug lists of health care institutions to help children with gastritis and duodenitis in the acute stage, in specialized hospitals, taking into account peculiarities of the disease under study at the regional level were formed.

According to the results of a comprehensive study of pharmaceutical provision for treatment of children with gastritis and duodenitis, in addition to an expert evaluation of medicines, recommendations for the creation of a local formulary drug list were made and recommended list of drug groups was determined by 15 INN drugs to be used in the development of a local drug formulary list for pharmacotherapy of the pathology under study.

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

УДК 616.12.687.55.339.138
О. В. ПОСИЛКІНА, д-р фарм. наук, проф.,
В. Г. КОТЛЯРОВА, канд. економ. наук, доцент, О. В. ЧЕЧОТКА
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ДОСЛІДЖЕННЯ СУТНОСТІ Й ОСНОВНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЛІКУВАЛЬНО-КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ

Ключові слова: проблеми шкіри, лікувальна косметика, аптечна косметика, дерматологічна косметика, космецевтика

Шкіра є одним із основних органів людини. Через сенсорні та захисні механізми шкіри здійснюється її контакт із зовнішнім середовищем. За дослідженнями косметологів та лікарів-дерматологів, на стан шкіри впливає низка зовнішніх та внутрішніх чинників. До основних відносять:

– погіршення кліматичних умов – високі температури, сухість повітря, інтенсифікація променистої енергії;

– дія хімічних факторів – використання косметичних засобів зі вмістом барвників, консервантів, спиртів, лугів, лагунів, тобто мила, лосьйонів, одеколонів;

– особливості організму людини – генетика, порушення обміну речовин, порушення функцій внутрішньої секреції;

– вікові зміни в організмі людини.

Інтенсифікація впливу зазначених факторів дедалі буде підвищуватися, що пов'язано з дією об'єктивних чинників: глобального потепління, яке прогнозують вчені; зменшення обсягів натуральних ресурсів, що використовують для виробництва парфюмерно-косметичних засобів; старіння людини. Вплив зазначених факторів на шкіру призводять до появи косметичних проблем: заєдів, «судинних зірочок», хвороби сальних залоз, себореї, псоріазу, кропив'янки, екземи, рубців, гіперпігментації, веснянок, акне, алопеції та ін.

Дефекти шкіри є не тільки косметичною проблемою, але й зумовлюють психічні розлади здоров'я – дисморфофобію, надмірну стурбованість людини дефектами та особливостями свого тіла. За даними досліджень, серед пацієнтів, що страждають дисморфофобією, спостерігають депресію, низьку самооцінку, зниження працездатності, суїцидальні прояви, частота яких у 45 разів у цій групі населення вища, ніж в інших групах населення.

З метою лікування та корекції вищезазначених проблем у косметології застосовують засоби лікувальної косметики. Згідно з Законом України «Про лікарські засоби» лікувальна косметика є лікарським засобом. Про це свідчать і її основні ознаки: необхідність реєстрації в Україні, наявність (дія) державного фармакологічного нагляду за безпекою засобу, вміст активних фармацевтичних інгредієнтів та, зазвичай, рекомендація щодо застосування лікарів-дерматологів чи косметологів. Але ці засоби є товарами нерецептурного відпуску: понад 54% споживачів застосовують їх на основі власного вибору чи за рекомендацією провізора. Невпорядковане застосування засобів лікувальної косметики призводить до таких же негативних наслідків, як і лікарських засобів.

Водночас в Україні поступово зростає попит на так звані «продукти для покращення якості життя». У 2013–2014 рр. приріст обсягів продажу засобів лікувальної косметики в Україні становив 23%, у той час як приріст обсягів реалізації лікарських засобів – 6,7%. Десять років потому асортимент аптек на 95–98% складався з лікарських засобів. Натепер питома вага цієї категорії становить 80%, товари категорії

© Колектив авторів, 2016

«парафармацевтичні засоби» – 20%, у тому числі сегмент засобів лікувальної косметики – 5%. Фармацевти-практики сьогодні розглядають засоби лікувальної косметики як важливу складову асортименту аптечних закладів, яка характеризується більш високою валовою маржою порівняно з лікарськими засобами і суттєво поліпшує фінансові результати діяльності аптек.

Але на темпи зростання обсягів реалізації лікувальної косметики впливають і негативні фактори: відсутність чіткого позиціонування на ринку, застарілі форми реалізації, недостатній рівень сервісу в аптеках, відсутність кваліфікованих консультантів із лікувальної косметики в аптеках.

Збільшення попиту на засоби лікувальної косметики, відсутність позиціонування її як лікарського засобу та непередбачувані наслідки невпорядкованого її застосування зумовлюють актуальність проблеми розроблення адекватних інструментів просування та реалізації засобів лікувальної косметики. Як свідчать проведені дослідження, на цей час серед науковців не склалося однозначного визначення категорії засобів, які долають дерматологічні проблеми. Відсутність їх чіткого визначення і класифікації призводить до низки проблем: відсутності нормативного врегулювання обігу цих засобів, науково-обґрунтованих підходів до їх просування та збуту, юридичної відповідальності виробників та посередників за обіцяний ефект, недоброчинного поводження виробників та посередників щодо проходження процедур реєстрації і сертифікації. Низка наведених проблем і зумовила актуальність дослідження.

Темою роботи є визначення сутності засобів, які використовують для профілактики та лікування дерматологічних проблем шкіри і дослідження їх основних характеристик.

Для визначення засобів, які застосовують для профілактики та лікування дерматологічних проблем шкіри, різні автори використовують різні назви: аптечна, активна, дерматологічна, натуральна, органічна, лікарська косметика.

Так, на думку Башури А. та Ткаченко С. «терміни «аптечна», «лікувальна», «дерматологічна», «фармацевтична» косметика можна вживати як синоніми» [1, стор. 4]. За даними джерел [2, 3] ця низка синонімів доповнюється термінами «активна» та «медикаментозна» косметика.

Але для більшості авторів перелічені терміни мають різне визначення.

Наприклад, лікувальна косметика за думкою Турубари Є. – це «засоби особистої гігієни» [4], Ломакіної Н. – «аптечні мазі» [5], Корнєєвої Р. – «винахід маркетологів» [6], Храмової М. – «це мазі, креми, гелі, лосьйони на настоях трав зі вмістом ефірних олій. Це звичайна косметика зі застосуванням фітотерапії, її використання допоможе у щоденній боротьбі з вуграми, запаленнями, сухістю шкіри, лупою і посіченням волосся. Допоможе, але не позбавить від проблеми» [7]. Основне призначення лікувальної косметики – корекція патології та специфічного догляду, очищення, тонізування, живлення, зволожування, захист шкіри [8].

Космецевтика, на думку Ломакіної Н., – «професійна косметика, середнє між лікувальною та звичайною косметикою, декоративно-гігієнічні засоби, що характеризуються лікувальними властивостями» [5], Корнєєвої Р. – «косметика з високою концентрацією активних добавок» [6].

Дерматологічна косметика, за думкою Нехорашвили Н., «містить дермато-естетичні засоби спрямованої дії, що містять біологічно активні інгредієнти, які дозволяють здійснювати лікувальний і профілактичний догляд за шкірою у разі порушення певних її функцій. Біологічна дія поширюється на шар епідермісу і окремі клітини шкіри: Лангерганса, фібробластів, меланоцитів. Використовують як в салонах краси, так і для домашнього догляду» [9].

Активну косметику, за джерелом [8], поділяють на лікувальну (дерматокосметику) (Bioderma, Avene, Ducray, La Roche-Posay, A-Derma, Exfoliac, Uriage) та аптечну (Galenic, Vichy, Phytosolba, Klorane, Korff).

Медикаментозна косметика – це мазі і креми, що містять активні діючі речовини хімічного походження. Ці засоби містять такі компоненти як азелаїнова кислота, пероксид бензоїлу, цинк, селен, а також гормони, антибіотики. Ці засоби має виписувати дерматолог або дермакосметолог, у них є побічні ефекти і протипоказання, як у більшості лікарських препаратів [7].

Натуральною косметику можна називати тільки в тому разі, якщо вона відповідає вимогам стандартів BDIH (Bund deutscher Industrie – und Handelsunternehmen – Federal Association of Industrial and Commercial Companies) до рослинної та мінеральної сировини, захисту тварин, обмеження використання природних матеріалів та консервантів.

Таким чином, проведений аналіз категоріального апарату, що визначає засоби для профілактики та лікування дерматологічних проблем шкіри, свідчить, що різні автори, по-перше, дотримуються різної думки щодо ідентичності вказаних термінів; по-друге, автори вкладають в їх визначення різний зміст.

Мета статті – дослідження сутності та розроблення категорійного апарату щодо засобів, які використовують для профілактики та лікування проблем шкіри.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження є процес визначення сутності та основних характеристик засобів, які використовують для профілактики та лікування проблем шкіри. Предметом дослідження – підходи до визначення таких засобів.

У роботі використано матеріали попередніх досліджень щодо підходів визначення сутності, основних характеристик та особливостей реалізації, застосування лікувально-косметичних засобів.

З метою дослідження сутності та характеристик засобів лікувальної косметики застосовано методи: порівняння та контент-аналізу; тлумачень досліджуваних засобів різними авторами; аналізу складу, механізму, виду та результатів дії та інших ознак лікувальних засобів, засобів лікувальної косметики та косметики; узагальнення та аналогій властивостей та виділення істотних ознак лікувально-косметичних і лікувальних засобів та ін.

Результати дослідження та обговорення

Різноманітність тлумачень призводить до неоднозначності визначення категорії засобів, які застосовують для профілактики та лікування дерматологічних проблем шкіри. На думку авторів, для запобігання такої невизначеності необхідно упорядкувати категоріальний апарат. Він має відображати загальне поняття, що виражає найбільш суттєві ознаки. У табл. 1 наведено сутнісні характеристики категорій, що застосовують для визначення засобів для профілактики та лікування проблем шкіри.

Таблиця 1

Узагальнення та характеристика категоріального апарату, використовуваного для визначення засобів, призначених для профілактики та лікування дерматологічних захворювань шкіри

Косметика	Характеристика
Лікувальна косметика	Сутність дії засобу
Дерматологічна косметика	Предмет дії засобу
Аптечна косметика	Місце продажу засобу
Активна косметика	Інтенсивність дії
Натуральна (органічна) косметика	Вміст речовин
Космецевтика	Поєднання слів

У переводі з грецької «дерматос» – шкіра, «косметик» – мистецтво прикрашати. Таким чином, дослівно, дерматологічна косметика – мистецтво прикрашати шкіру. Термін «аптечна» косметика вказує на місце реалізації засобів. Але у аптеці крім засобів лікувальної косметики продають ще й парфюмерно-косметичні засоби. Термін «активна» косметика характеризує інтенсивність впливу засобу на шкіру. Але такий засіб косметики як пілінг також активно впливає на шкіру, але при цьому впливає тільки на поверхневий шар шкіри. За словами А. Клігмана, станом на 2006 р. 90% всієї косметики можна віднести до активної. Термін «космецевтика» утворився з поєднання двох понять «косметика» та «фармацевтика» та не визначає самої суті категорії.

Аналіз термінів, які застосовують для визначення засобів для профілактики та лікування дерматологічних проблем шкіри показав, що саме термін «лікувальна» косметика найбільш точно і повно характеризує їх сутність. Тому ці засоби пропонують називати лікувально-косметичні. До того ж цей термін визначено у Законі України «Про лікарські засоби» [10]. Згідно з цим Законом, засоби лікувальної косметики – це лікарські засоби – «будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), що має властивості та призначена для лікування або профілактики захворювань у людей, чи будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), яка може бути призначена для запобігання вагітності, відновлення, корекції чи зміни фізіологічних функцій у людини шляхом здійснення фармакологічної, імунологічної або метаболічної дії або для встановлення медичного діагнозу». Але аналіз основних характеристик лікувально-косметичних засобів та лікувальних засобів свідчить, що хоча лікувальна косметика має лікувальну дію, вона за багатьма характеристиками відрізняється від лікувальних засобів.

Для того, щоб описати будь-яку категорію, необхідно визначити загальні властивості предметів чи явищ. Тобто, для категорізації засобів, що застосовують для профілактики та лікування дерматологічних проблем шкіри, доцільно визначити їх загальні властивості. А внаслідок того, що ці засоби мають ознаки як лікарських засобів, так і косметики, для визначення категорії «лікувально-косметичні» засоби автори пропонують визначити властивості цієї категорії порівняно з властивостями категорій «лікарські засоби» та «косметика». У табл. 2 наведено порівняльну характеристику цих категорій.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика категорій «лікарські засоби», «лікувально-косметичні засоби», «косметика»

Ознака	Лікарські засоби	Лікувально-косметичні засоби	Косметика
Предмет впливу	Системні захворювання, патологія шкіри	Несистемні захворювання та косметичні проблеми шкіри	Косметичні проблеми шкіри
Мета впливу	Лікування та профілактика системних захворювань шкіри	Лікування з метою естетичної корекції шкіри	Естетична корекція та догляд за шкірою
Тип засобу	Лікарський засіб		Парфюмерно-косметичний засіб
Нормативні акти, які регламентують виробництво та обіг	Закон України «Про лікарські засоби»		ДСТУ «Продукція парфюмерно-косметична»
Реєстрація в Україні	Необхідна		
Сертифікація	Обов'язкова		Добровільна

Продовження табл. 2

Ознака	Лікарські засоби	Лікувально-косметичні засоби	Косметика
Дозвільні документи	Свідоцтво про державну реєстрацію засобу. Сертифікат якості на кожну серію. Державний реєстр лікарських засобів		Свідоцтво про державну реєстрацію засобу. Декларація відповідності на кожну партію. Протоколи випробування
Державний нагляд за безпекою	Фармакологічний нагляд		Відсутній
Концентрація АФІ	Висока	Гранично-безпечна	Відсутні АФІ
Форма	Таблетки, ін'єкції, мазі, гелі	Креми, шампуні, бальзами, емульсії, зубні пасти, солі та екстракти для ванн	
Застосування	Перорально Парентерально Місцеве нанесення	Місцеве нанесення	
Вид дії	Фармакологічна Імунологічна Метаболічна	Фармакологічна Естетична	Естетична
Результат дії	Патогенічне лікування кожних захворювань	Лікування та запобігання проблем шкіри	Маскування недоліків
Рівень впливу	Вплив на організм людини	Вплив на всі шари шкіри	Вплив виключно на поверхневий шар шкіри
Склад	Натуральні та синтетичні компоненти	В основному натуральні компоненти. Відсутність гормонів та антибіотиків. Обмежений вміст і встановлений перелік застосовуваних консервантів	Натуральні та синтетичні компоненти. Великий вміст консервантів
Періодичність застосування	Курсами		Постійно
Механізм дії	Попадання засобу у кровоносну систему	Доставка засобу до глибинних шарів шкіри	Вплив виключно на епідерміс
Фармакологічна дія	Зміна функцій організму, систем, органу, клітини	Корекція, модифікація фізіологічних функцій шкіри	Відсутня
Ефект	Тривалий лікувальний завдяки зміні стану фізіологічних функцій організму	Тривалий лікувальний завдяки глибині проникнення засобу. Не визиває звикання	Маскувальний, тимчасовий, протягом використання засобу. Постійне застосування визиває звикання.
Вимоги клінічних випробувань	Клінічні випробування на групі досліджуваних у кількості не менше 500 осіб		Випробування на групі досліджуваних у кількості 20–30 осіб
Сертифікація	Обов'язкова		
Безпечність	Має побічні ефекти	Не має побічних ефектів. Контроль водно-лужного балансу шкіри. Гіпоалергенні	Має побічні ефекти

Продовження табл. 2

Ознака	Лікарські засоби	Лікувально-косметичні засоби	Косметика
Особа, яка призначає засіб	Призначає лікар-дерматолог	Рекомендує як косметолог, лікар-дерматолог, так само і провізор або обирається самостійно	Обирається самостійно або за допомогою консультанта у торговій точці
Наслідки у разі неправильного застосування	Тяжкі		Не тяжкі, але можлива алергія
Місця продажу	Аптека		Аптека, спеціалізовані магазини, відділи супермаркетів
Вкладиш-інструкція	Обов'язкова		Не обов'язкова

Порівняльна характеристика наведених ознак показала, що лікувально-косметичні засоби, здійснюючи лікувальну дію на шкіру, за такими ознаками як мета та предмет впливу, вид дії та інші відрізняються від лікувальних засобів. Окрім наведених, важливою ознакою, за якою відрізняються лікувально-косметичні засоби від лікарських засобів, є завжди інноваційний та оригінальний характер.

Зазвичай підприємства, які виробляють лікувально-косметичні засоби, організують на базі дослідницьких лабораторій. Вони здійснюють інноваційні розробки (формули, речовини (сполуки речовин) чи технології), які стають базовими для розроблення лікувально-косметичних засобів. У табл. 3 наведено характеристику базових інновацій дослідницьких дерматологічних лабораторій відомих торгових марок лікувально-косметичних засобів.

Таблиця 3

Базові інновації дерматологічних лабораторій

Торгова марка	Дослідницька дерматологічна лабораторія	Базова інновація
Vichy	Лабораторії L'Oreal	Термальна мінеральна вода Vichy
Phyto	Біотехнологічна лабораторія PHYTOSOLBA	Інноваційні формули: PHYTOLIUM ®4, CapicellPro®, компонент із гриба Шиітакі®, екстракт пальмового дерева®, гликопротеїни пасльону®, виноградний процианідин® та ін.
Lierac	Лабораторії Lierac	Компонент детокс хромо-комплексу LIERAC®
Filorga	Лабораторія Filorga	Комплекс Filorga® – поліревітамінізуючий коктейль із 55 активних компонентів, 14 вітамінів, 24 амінокислот, 6 коензимів, 5 нуклеїнових основ, 4 мінералів, 2 антиоксидантів
NUXE	R&D лабораторія NUXE	32 патенти на рослинні екстракти
Uriage	Лабораторія Uriage – дермакосметичний підрозділ фармацевтичної лабораторії групи БІОРГА	Термальна вода Uriage – природний антиоксидант та нейтралізатор вільних радикалів
A-Derma	Лабораторія Пьєр Фабр	Екстракт вівса Rhealba®
AVENE		Термальна вода AVENE
RoC	Лабораторія Roge Cavailles	Інноваційна технологія стабілізації вітаміну А
Эсвей Кедем	Лабораторія Кедем	Кліматичні та географічні особливості території збору сировини лікарських рослин. Власні плантації заводу. Стандарт BDIH
DENOVA	Лабораторія DENOVA	Мул Мертвого моря

Як свідчать наведені дані, лікувально-косметичні засоби окремої торгової марки виробляють власні заводи на основі розробок власних дослідницьких лабораторій. Тобто, під окремою торговою маркою випускають тільки оригінальні лікувально-косметичні засоби. Чого не можна сказати про виробництво лікарських засобів. Окрім оригінальних лікарських засобів на фармацевтичному ринку присутні і їх генерики.

За результатами дослідження під лікувально-косметичними засобами пропонуємо розуміти клас лікарських засобів, оригінальних за формулою, речовиною чи технологією виробництва, що впливають на глибинні шари шкіри і забезпечують не тільки лікувальний, але й естетичний ефект.

Таким чином, дослідження сутності засобів, що використовують для профілактики та лікування дефектів шкіри, дає підстави для включення їх до лікувальних засобів.

Висновки

1. Досліджено, що серед вчених не має одностайної думки щодо тлумачення та визначення засобів, які використовують для профілактики та лікування проблем шкіри.

2. Різноманіття тлумачень призводить до неоднозначності визначення категорії засобів, що застосовують для профілактики та лікування дерматологічних проблем шкіри.

3. Запропоновано засоби, що використовують для профілактики та лікування дефектів шкіри називати за способом їх дії – лікувальною косметикою.

4. Порівняльна характеристика категорій «лікарські засоби», «лікувально-косметичні засоби» та «косметика» показала, що між лікувальними, косметичними та лікувально-косметичними засобами є низка схожих властивостей, що, по-перше, дає підстави віднести лікувально-косметичні засоби до лікувальних, по-друге, таке поєднання надає досліджуваним засобам особливого статусу. Це спричинює необхідність розроблення особливих інструментів та методів вивчення потреб споживачів цих засобів, їх розподілу, позиціонування та просування.

Список використаної літератури

1. *Башура О., Ткаченко С.* Лікувальна косметика в аптеках і не тільки… – Харків: Прапор, 2006. – 392 с.

2. *Храмова М.* Аптечна косметика: довіру до якості [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://marichka.info/content/aptechna-kosmetika-doviru-do-yakosti/

3. Аптечна косметика: чи варто їй довіряти [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://megasite.in.ua

4. *Турубара Е., Лоскутова Е.* Исследование ассортимента лечебной косметики в аптечной организации // Вест. Росс. ун-та дружбы народов. Серия: Медицина. – 2004. – № 4. – С. 177–178.

5. *Ломакіна Н.* В чем отличие лечебной косметики от космецевтической и обычной [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://ohrana-zdorovja.ru/beauty/

6. *Корнєєва Р.* Космецевтика «де факто» и «де юре» // Cosmetic inter. – 2015. – № 5. – С. 120–124.

7. *Храмова М.* Аптечна косметика: довіру до якості [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://marichka.info/

8. Аптечна косметика: чи варто їй довіряти [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://megasite.in.ua

9. *Бехорашвили Н.* Формирование классификации косметических средств // Росс. аптеки. – 2008. – № 21. – С. 45–49.

10. Закон України «Про лікарські засоби» від 04. 04. 1996 р. № 123/96-ВР.

Надійшла до редакції 9 червня 2016 року.

О. В. Посылкина, В. Г. Котлярова, Е. В. Чечотка
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ИССЛЕДОВАНИЕ СУЩНОСТИ И ОСНОВНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Ключевые слова: проблемы кожи, лечебная косметика, аптечная косметика, дерматологическая косметика, космецевтика

А Н Н О Т А Ц И Я

Отсутствие четкого определения и классификации средств, которые применяют для профилактики и лечения проблем кожи, приводит к ряду проблем: отсутствию нормативного урегулирования обращения этих средств, научно-обоснованных подходов к их продвижению и сбыту, юридической ответственности производителей и посредников за обещанный эффект, недобросовестному поведению производителей и посредников относительно прохождения процедур регистрации и сертификации.

Средства, которые применяют для профилактики и лечения, разные авторы называют по-разному: дерматологическая, активная, аптечная, органическая косметика, космецевтика. В статье доказано, что среди терминов исследуемых средств именно термин «лечебная косметика» наиболее точно и полно характеризует их сущность.

В работе показано, что средства лечебной косметики имеют как признаки лекарственных и косметических средств, так и признаки, которые присущи только лечебно-косметическим средствам. К таким предлагают отнести: предмет и цель влияния средства, концентрация АФИ и состав, вид, механизм и результат действия, уровень влияния на кожу, уровень безопасности. Важным признаком, по которому отличают лечебно-косметические средства от лекарственных средств, является инновационный и оригинальный их характер.

Проведенные исследования показали, что средства лечебной косметики имеют характеристики как лекарственного средства, так и косметики. Такое сочетание предоставляет исследуемым средствам особенный статус. Это вызывает необходимость разработки особенных инструментов и методов изучения потребностей потребителей этих средств, их распределения, позиционирования и продвижения.

O. V. Posylkina, V. G. Kotlyarova, O. V. Chechotka
National University of Pharmacy, Kharkiv

RESEARCH OF ESSENCE AND BASIC DESCRIPTIONS OF CURATIVELY-COSMETIC FACILITIES

Key words: skin problems, medical cosmetics, pharmacy cosmetics, dermatological cosmetics, cosmeceuticals

A B S T R A C T

The lack of a clear definition and classification of means that are used for prevention and treatment of skin problems, leads to a number of problems: lack of normative regulation of circulation of these means, evidence-based approach to their promotion and marketing, legal liability of manufacturers and mediators for the promised effect, inequitable conduct of manufacturers and mediators with respect to registration and certification procedures.

The means used for prevention and treatment various authors call differently: dermatological, active, chemist, organic cosmetics, cosmeceuticals. It is proved hereby that among the terms of the test means namely the term «medical cosmetics» the most accurately and fully characterizes their essence.

It is shown that the means of medical cosmetics have both signs of pharmaceuticals and cosmetics, as well as features that are typical only for medical and cosmetic products. These propose to include: object and purpose of influence of means, API concentration and composition, type, mechanism and result of action, level of influence on the skin, level of security. An important characteristic, that distinguishes medical and cosmetic products from medical products, is their innovative and original nature.

The studies have shown that means of medical cosmetics have the characteristics of both of drugs and cosmetics. This combination provides a special status to investigational means. This causes the necessity of development of special tools and methods of study of consumers' needs of these means, their distribution, positioning and promotion.

Електронна адреса для листування з авторами: kaf.yep@nuph.edu.ua

УДК 681.513:614.27:615.036.8:618.2/.7]-167.2(477)
О. Б. ПІНЯЖКО
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

АНАЛІЗ РЕАЛЬНИХ ДАНИХ ПРИЗНАЧЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРИ ПОШИРЕНИХ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ В УКРАЇНІ

Ключові слова: реальні дані, оцінка технологій охорони здоров'я, практика призначень, прийняття рішень, гінекологічні захворювання

За даними ВООЗ, проблематика жіночого здоров'я та репродуктивної медицини у країнах Європи набуває все більшої актуальності. Ключові питання та розроблена стратегія у програмі «Здоров'я 2020» акцентують на основних причинах захворюваності, смертності та соціоекономічних факторах впливу на здоров'я жінок [1].

Водночас ООН розробила та затвердила у 2015 р. Глобальну стратегію для покращення стану жіночого здоров'я на 2016–2030 рр., в якій обґрунтовано соціальні та економічні причини інвестицій у цей напрям охорони здоров'я (ОЗ) та 10-кратне повернення інвестицій, оскільки майже 25% зростання доходів у держав із низьким та середнім рівнем доходів в період 2000–2011 рр. відбувалося, в основному, внаслідок поліпшення результатів лікування [2].

В умовах реформування системи ОЗ України та розробки Національної політики забезпечення лікарськими засобами (National Drug Policy), створення системи використання оцінки технологій охорони здоров'я (англ. HTA) у забезпеченні доказової політики і прийняття управлінських рішень у сфері ОЗ забезпечить впровадження міжнародних вимог та стандартів [3, 4].

У контексті стандартизації звітів із HTA у провідних країнах світу вивчають необхідність використання реальних даних (під час формування структури звіту з HTA) [5, 6].

Нашою метою було обгрунтувати методологію аналізу реальних даних відповідно до міжнародних рекомендацій та їх використання при формуванні звітів із HTA, розробленні локальних формулярів та визначенні переліків для бюджетного фінансування. Для системного впровадження підходів із HTA в Україні слід використовувати міжнародний досвід зі стандартів та вимог до HTA, тому метою дослідження було провести збір та аналіз реальних даних за допомогою міжнародної методології ISPOR із використанням електронної бази даних спеціалізованого медичного закладу на прикладі ретроспективного аналізу електронних медичних карт пацієнток гінекологічного профілю та опитування лікарів, оцінити та проаналізувати реальну практику призначень лікарських засобів (ЛЗ) для лікування найпоширеніших гінекологічних захворювань.

За визначенням робочої групи експертів Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень (ISPOR) термін «реальні дані» (англ. real world evidence, РД) охоплює різноманітні типи інформації, яку використовують для прийняття рішень, що отримана не з рандомізованих клінічних досліджень, а за даними реальної практики, включаючи вагітних жінок, хворих із численними супутніми патологіями [5].

РД відрізняються за типом результатів лікування (клінічні, економічні, отримані від пацієнтів), надійністю і валідністю доказових даних для прийняття рішень. За методологією та підходами до одержання РД класифікуються на:

1) додаткові до традиційних рандомізованих клінічних досліджень – передреєстраційні, з метою реєстрації нового ЛЗ або нових показань до застосування;

© О. Б. Піняжко, 2016

2) прагматичні або натуральні клінічні дослідження, які проводять в умовах реального надання медичної допомоги, але мають ширші критерії включення та рандомізацію пацієнтів у групи лікування;

3) реєстри – проспективні спостережні когортні дослідження пацієнтів із певним захворюванням, які і/або отримують визначене лікування;

4) адміністративні дані на основі діючих баз даних;

5) опитування та інтерв'ювання фахівців охорони здоров'я, фармацевтичного сектору, пацієнтів;

6) електронні медичні записи (карти).

Як стверджують міжнародні спеціалісти, незважаючи на зручність використання електронних медичних записів та широке впровадження ІТ-рішень, перенесення даних для наступного дослідження потребує статистичного аналізу та є певним ускладненням під час досліджень [5–9].

Як результат, РД є невід'ємною складовою у прийнятті рішень щодо фінансування та реімбурсації ЛЗ, оскільки вони забезпечують і висвітлюють розуміння результатів лікування пацієнтів у реальних умовах, відображаючи діючу практику системи ОЗ. РД доповнюють і уточнюють інформацію щодо терапевтичної ефективності, отриману як «золотий стандарт» із клінічних досліджень, даними із практичної реальної ефективності, одержаними від ширшої популяції пацієнтів. Таким чином забезпечується комплексна інформація для зацікавлених сторін системи ОЗ, щоб прийняти обґрунтовані рішення – чи фінансувати окремий ЛЗ та чи відшкодовувати витрати на нього [5–9].

Основними зацікавленими сторонами у використанні РД є платники (державні), регуляторні органи, страхові компанії, постачальники послуг, HTA-агентства, клініцисти, пацієнти, виробники ЛЗ. РД можуть бути використані як на стадії розроблення ЛЗ, під час аналізу доступу до ринку (*market access*), реєстрації, HTA, так і після виведення на ринок ЛЗ для оцінки порівняльної безпеки та практичної ефективності, застосування ЛЗ поза офіційними показаннями (*off-label*). Наукова якість і валідність інформації з РД залежить від об'єму вибірки, репрезентативності й поширеності захворювання, наповненості інформації за необхідними параметрами [5–9].

Наприклад, останній аналіз прийнятих рішень Агентства з HTA та тарифікації (AOTMIT, Польща) показав зростання використання РД у 2012–2015 рр. У 53% прийнятих рішень щодо державного фінансування ЛЗ у Польщі були використані РД щодо ефективності і безпеки обраних ЛЗ. Запити на проведення HTA, які містили РД, у результаті частіше мали позитивну рекомендацію до фінансування досліджуваного ЛЗ, порівняно з такими, де РД були відсутні [6].

В Україні для оптимізації лікування найпоширеніших гінекологічних захворювань було оновлено клінічний протокол медичної допомоги у разі генітального ендометріозу (Наказ МОЗ України № 319 від 06. 04. 2016 р.) [10].

Фармацевтичні аспекти забезпечення жінок вивчали для замісної гормональної терапії (Мнушко З. М. і співав., 2007 р.; Вишневська Л. І. і співав., 2008 р.), ЛЗ для контрацепції та лікування клімактеричних розладів (Пушак К. І., 2009 р.), проведено клініко-економічний аналіз лікарських призначень пацієнтам, хворим на запальні гінекологічні захворювання (Немченко А. С. та співав. 2015 р.) [11, 12].

Нашим **завданням** було провести аналіз фармацевтичного забезпечення при гінекологічних захворюваннях в Україні та світі та опрацювати методику фармакоекономічного аналізу витрат на лікування ендометріозу, лейоміоми та хронічних запальних гінекологічних захворювань [11, 13–17].

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження була електронна база даних медичних карт пацієнток гінекологічного профілю, які проходили амбулаторне лікування у 2015 р., провідного спеціалізованого медичного закладу – Львівського обласного репродуктивного центру здоров'я населення. Вказаний центр забезпечує надання спеціалізованої медичної, консультативної, діагностичної та лікувальної допомоги жінкам м. Львова та області.

Нами проведено ретроспективний аналіз 205 медичних карт пацієнток із найпоширенішими гінекологічними захворюваннями за такими діагнозами відповідно до міжнародної клініко-статистичної класифікації хвороб МКХ-10: запальні процеси жіночих статевих органів (ЗПЖСО), а саме – сальпінгіт, оофорит, гідросальпінкс, сальпінгоофорит-аднексит (N 70), запальні хвороби матки та шийки матки – ендометрит, ендоцервіцит, цервіцит (N 71-72), запалення піхви та вульви – вагініт, вульвовагініт (N 76), кандидоз (B 37.3), доброякісні пухлини статевих органів – ендометріоз (N 80) та лейоміома матки (D 25).

Збір інформації з електронних медичних карт виконано за такими ключовими параметрами: дата, діагноз, пацієнт (вік, місто проживання), призначене медикаментозне лікування (ЛЗ, АТС-код, міжнародна непатентована назва – МНН, торгова назва – ТН, форма, доза, тривалість лікування). Базу для аналізу було зроблено у програмі Microsoft Excel.

Для доповнення інформації з електронних медичних карт стосовно показників ефективності під час фармакотерапії нами проведено опитування лікарів-гінекологів досліджуваного медичного закладу. Аналіз витрат здійснено з перспективи платника – пацієнта на курс лікування. Для розрахунку прямих медичних витрат на фармакотерапію використано середньозважені роздрібні ціни на ЛЗ за даними компанії Моріон (грудень 2015 р.). Аналіз практики призначень оцінено за допомогою інтегрованого частотного/ABC/VEN-аналізу [18, 19]. До категорії V нами віднесено ті торгові назви (ТН), які включено у 8 випуск Державного формуляру ЛЗ [20].

Результати дослідження та обговорення

До аналізу реальної практики призначень було включено всі дані 205 медичних карт. Нами визначено, що середній вік пацієнток становив 35,5 років (мінімальний – 19 років, максимальний – 68 років), 55% пацієнток були раннього репродуктивного віку (18–35 років) та 39,5% пізнього репродуктивного віку (36–49 років). Отримані дані свідчать про зростання кількості пацієнток молодого віку, гінекологи відзначають тенденцію до так званого «омолодження» гінекологічних захворювань. Для оптимізації аналізу лікарських призначень створену нами базу даних було класифіковано залежно від нозологічної форми: 1) ЗПЖСО; 2) ендометріоз; 3) лейоміома.

Відповідно до Методичних рекомендацій щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги (Наказ МОЗ України від 15. 07. 2011 р. № 417), пацієнтки одержували такі види медичної допомоги: діагностика, консультації лікаря, додаткові консультації протягом періоду лікування [21]. Результати аналізу свідчать:

1. *ЗПЖСО* встановлено у 58% пацієнток. За нозологічними формами нами розраховано частоту діагнозів серед усіх досліджуваних медичних карт (рис. 1): сальпінгіт – 5%, сальпінгоофорит – 7,8%, гідросальпінкс – 2,9%, ендоцервіцит – 5,4%, цервіцит – 12%, вульвовагініт – 7,3%, бактеріальний вагіноз – 10,2%, вагініт – 22,9%, кандидоз – 1,5%. У 13,7% пацієнток ЗПЖСО було діагностовано поряд із ерозією шийки матки (N 86), у 13% – із ендометріозом, а в 11% – із лейоміомою. У 9% медичних карт відсутні медикаментозні призначення. Як показує проведений нами аналіз медичних карт, поєднана патологія у гінекологічній практиці є причиною порушення фертильності у жінок та безпліддя.

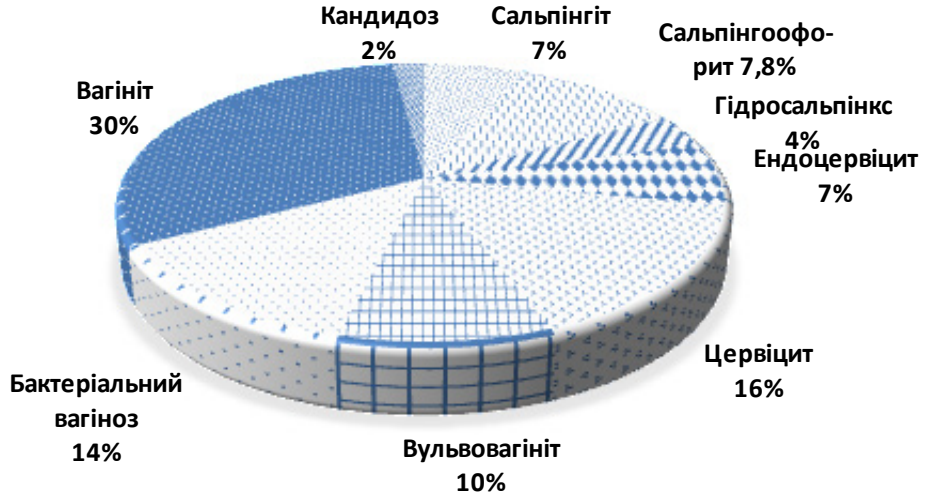


Рис. 1. **Структура частоти діагнозів запальних процесів жіночих статевих органів у досліджуваній базі даних електронних медичних карт**

Нами визначено 85 препаратів за ТН, які відповідають 43 МНН, 18 комбінованим ЛЗ, а також 8 БАД. Проаналізована сукупність із 349 лікарських призначень дала змогу встановити кореляцію між частотою лікарських призначень та витратами на них із розрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона.

Із метою оцінки раціональності витрат на лікування та визначення залежності між витратами та наявністю ЛЗ у Державному формулярі, тобто його життєвою необхідністю для системи ОЗ, проведено інтегрований частотний/ABC/VEN-аналіз та встановлено таке:

1) у групі А 32% витрат припадає на життєво необхідні ЛЗ – V, що становить 41% від усіх ТН групи А та 32% від кількості призначень ЛЗ у цій групі;

2) у групі В 52% витрат припадає на ЛЗ групи V, а це 53% ТН та 59% призначень відповідно;

3) в групі С – найменш витратних ЛЗ – 69% витрат відповідає життєво необхідним ЛЗ, що становить 77% лікарських призначень і 61% ТН.

У результаті опитування лікарів-гінекологів отримано інформацію щодо основних показників ефективності, якими спеціалісти керуються при раціональному виборі фармакотерапії ЗПЖСО, а саме: відсутність клінічних виявів, позитивна динаміка даних гінекологічного, лабораторного та УЗ-досліджень, нормалізація кольпоскопової картини та біоценозу піхви, відсутність патологічних змін при бактеріологічному дослідженні, відсутність порушень та відновлення репродуктивної функції.

Як показано у табл. 1, де наведено топ-5 препаратів за питомою вагою витрат на них, а також частота призначень, найвищими є витрати на лікування ЗПЖСО із використанням у схемах фармакотерапії противірусного ЛЗ Алокін-альфа, імуностимуляратора Неовір та комбінованого протимікробного і антисептичного засобу Тержинан. Результати нашого дослідження свідчать, що найчастіше призначуваними ЛЗ є комбіновані протимікробні препарати і пробіотики.

Відповідно до АТС-класифікації встановлено розподіл ЛЗ за частотою призначень при ЗПЖСО (рис. 2). Розраховано, що найвища частота призначень припадає на ЛЗ групи G – засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони – 51,6%, а саме G01 – протимікробні та антисептичні засоби, а також із групи J – протимікробні засоби для системного застосування.

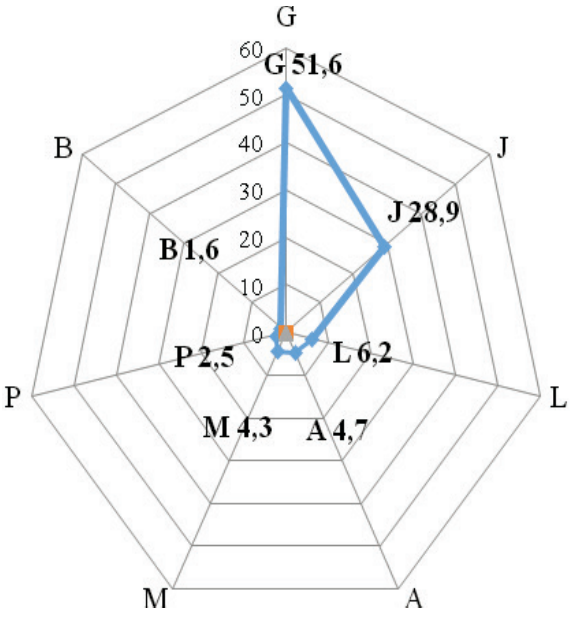


Рис. 2. **Структура частоти призначень лікарських засобів у разі запальних процесів жіночих статевих органів відповідно до фармакотерапевтичних груп**

Аналіз лікарських призначень показав, що співвідношення номенклатури препаратів імпортного і вітчизняного виробництва становить 69% і 31% відповідно. За частотою лікарських призначень 71% припадає на препарати іноземних компаній та 29% – вітчизняних фармвиробників. Отримані дані свідчать про перспективний напрям для українських виробників ЛЗ щодо розроблення, виробництва та виведення на ринок ЛЗ, які використовують у гінекологічній практиці.

Таблиця 1

Ранжований ряд лікарських засобів за питомою вагою витрат і частотою призначень у разі запальних процесів жіночих статевих органів

№	Назва ЛЗ	Компанія-заявник	Компанія-виробник	Питома вага витрат, %	Частота призначень, %	Частота призначень, *n*	ABC/ VEN
1	Алокін-альфа	Аллоферон, Росія	Біофарма, Україна	10,6	0,9	3	A/N
2	Неовір	Фармсинтез, Росія	Лекхім, Україна	7,2	2,6	9	A/N
3	Тержи-нан	Лабораторії Бушара Рекордаті, Франція	Софартекс, Франція	4,2	4,3	15	A/N
4	Дуфас-тон®	Абботт, Нідерланди	Абботт, Нідерланди	3,8	2,3	8	A/V
5	Гіно-флор	Медінова, Швейцарія	Медінова, Швейцарія	3,8	3,7	13	A/N

На рис. 3 графічно подано встановлену високу кореляцію між частотою призначень препаратів (%) та питомою вагою витрат (%) (r = 0,5), проте відсутня залежність між частотою призначень та ціною однієї упаковки препарату (r = 0,006).

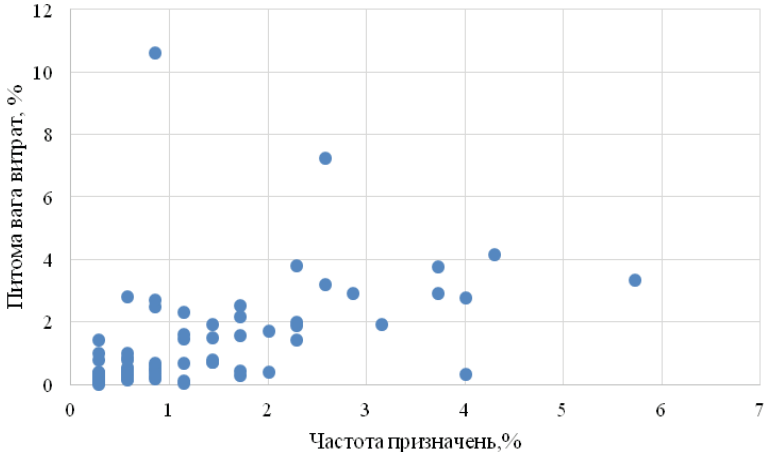


Рис. 3. **Кореляція між частотою призначень та питомою вагою витрат у разі запальних процесів жіночих статевих органів**

2. Діагноз *ендометріоз* було встановлено у 25% пацієнток із середнім значенням віку 39,5 років. Досліджуваний діагноз був асоційований із лейоміомою у 31% пацієнток, зі ЗПЖСО – 29%. Відсутність призначення ЛЗ відзначена у 25% медичних карт.

Протягом досліджуваного періоду визначено 55 препаратів за ТН, які відповідають 28 МНН, 17 комбінованим ЛЗ та 6 БАД. У результаті визначено сукупність із 99 лікарських призначень за ТН.

Нами проведено інтегрований частотний/ABC/VEN-аналіз та встановлено:

1) у групі А лише 34% коштів витрачається на життєво необхідні ЛЗ – V, що становить 50% від усіх ТН групи А та 46% від кількості призначень ЛЗ у цій групі;

2) у групі В – 22% витрат припадає на ЛЗ групи V, а це 25% ТН та 25% призначень відповідно;

3) в групі С – 29% витрат відповідає життєво необхідним ЛЗ, що становить 35% лікарських призначень і 31% ТН.

Із поданих у табл. 2 даних випливає, що найвищі витрати і частота призначень припадають у схемах фармакотерапії на БАД Епігалін – 17,3%. Відповідно до міжнародного консенсусу із менеджменту ендометріозу емпіричне лікування ЛЗ 1-ї лінії забезпечується призначенням нестероїдних протизапальних засобів, КОКів, прогестинів, а 2-ї лінії – агоністів гонадотропін-рилізинг гормонів чи внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом [22, 23]. Вивчення реальної практики свідчить, що 36% усіх витрат припадає на 8 гормональних ЛЗ за ТН, що становить лише 14% лікарських призначень за частотою. Серед гормональних ЛЗ відзначено високу частоту застосування норетистерону та дидрогестерону. Крім того, проведений нами аналіз показав високі витрати на препарати рослинного походження Циклодинон® та Мастодинон®, що відповідає високій частоті їх призначень та прихильності пацієнтів до лікування засобами рослинного походження.

Опитані нами лікарі-гінекологи враховують такі показники ефективності під час визначення тактики і лікування пацієнток з ендометріозом: швидкість зникнення больового синдрому, нормалізація менструального циклу, зменшення проліферативних процесів ендометрію, рівня онкомаркерів та розмірів кист, позитивна динаміка даних гінекологічного та УЗД органів малого таза, відновлення репродуктивної функції.

У результаті оцінки медичних карт із лікуванням ендометріозу відповідно до АТС-класифікації, встановлено (рис. 4), що перше місце в структурі призначень із частотою 61,3% припадає на ЛЗ групи G – засоби, що впливають на сечостатеву сис-

тему та статеві гормони, за якими йдуть ЛЗ групи А – засоби, що впливають на травну систему і метаболізм (15%) та групи J – протимікробні засоби для системного застосування (11,3%).

Встановлено, що структура номенклатури препаратів, які призначали, складається на 18% із препаратів вітчизняного виробництва, що становить тільки 10% від сукупності всіх призначень у цій групі.

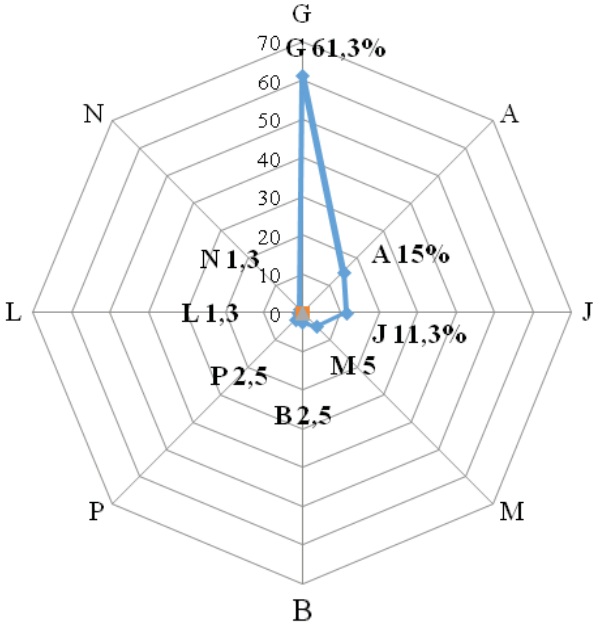


Рис. 4. **Структура частоти призначень лікарських засобів під час лікування ендометріозу відповідно до фармакотерапевтичних груп**

Нами визначено високу кореляцію між частотою призначень (%) та сумою витрат (%) із врахуванням показників по кожному препарату для лікування ендометріозу із досліджуваної сукупності (коефіцієнт кореляції Пірсона r = 0,6). Проте слід зазначити, що у разі розрахунку залежності між частотою призначень та ціною однієї упаковки ЛЗ кореляція відсутня (r = 0,02). Результати подано на рис. 5.

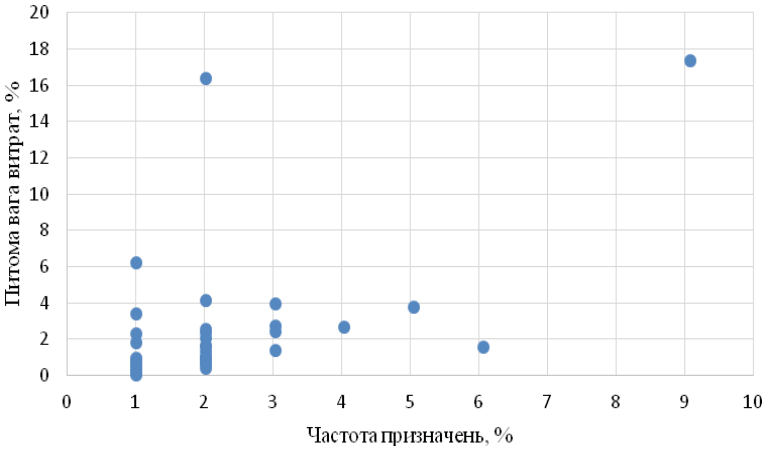


Рис. 5. **Кореляція між частотою призначень та питомою вагою витрат у разі лікування ендометріозу**

Таблиця 2

Ранжований ряд лікарських засобів за питомою вагою витрат і частотою призначень у разі лікування ендометріозу

№	Назва ЛЗ	Компанія-заявник	Компанія-виробник	Питома вага витрат, %	Частота призначень, %	Частота призначень, *n*	ABC/ VEN
1	Епігалін	ПРО-фарма, Україна	Бхі-Біохелс, Німеччина	17,3	9,1	9	A/-
2	Візан	Байєр, Німеччина	Байєр, Німеччина	16,4	2,0	2	A/N
3	Мірена	Байєр, Фінляндія	Байєр, Фінляндія	6,2	1,0	1	A/V
4	Циклодинон®	Біонорика, Німеччина	Біонорика, Німеччина	4,2	2,0	2	A/N
5	Норколут®	Гедеон Ріхтер, Угорщина	Гедеон Ріхтер, Угорщина	3,9	3,0	3	A/V

3. У результаті проведеного нами аналізу медичних карт, діагноз *лейоміома* було виявлено у 36% пацієнток із середнім значенням віку 42 роки. Лейоміома була асоційована з ендометріозом у 15% пацієнток, зі ЗПЖСО – 9%. Відсутні призначення фармакотерапії встановлено у 32% медичних карт.

Аналіз реальної практики призначень пацієнткам із лейоміомою показав використання 70 ЛЗ за ТН під час проведеної фармакотерапії, що включають в себе 39 МНН, 15 комбінованих ЛЗ та 7 БАД. Нами оцінено 145 лікарських призначень ЛЗ.

Вивчення реальної практики дало змогу нам встановити таку залежність:

1) у групі А лише 28% коштів витрачається на життєво необхідні ЛЗ – V, що становить 50% від усіх ТН групи А та 36% від кількості призначень ЛЗ у цій групі;

2) у групі В – 37% витрат припадає на ЛЗ групи V, а це 38% ТН та 30% призначень відповідно;

3) у групі найменш витратних ЛЗ С – 72% витрат відповідає життєво необхідним ЛЗ, що становить 70% лікарських призначень і 73% ТН.

Як свідчать дані табл. 3, нами встановлено найбільш витратні для пацієнтів препарати, а саме комбіновані засоби рослинного походження – Епігалін, Мастодинон® та Циклодинон®. Слід зазначити, що гормональні ЛЗ Декапептил депо, Візан, Диферелін®, Мірена та препарат групи модуляторів прогестеронових рецепторів Есмія® є високовартісними і займають високу частку витрат (22,5%), але вони не є часто призначуваними. Спостерігається пряма залежність між частотою призначення препаратів рослинного походження і часткою витрат на них. Серед гормональних ЛЗ часто призначають Дуфастон® та Норколут®. Аналіз міжнародних рекомендацій із фармакотерапії лейоміоми свідчить, що консервативне лікування слід проводити індивідуалізовано з метою поліпшення перебігу симптомів та підвищення якості життя пацієнток, в тому числі збереження фертильності та відновлення репродуктивної функції [24].

Проаналізована практика призначень свідчить також те, що прихильність пацієнтів до лікування препаратами рослинного походження є вищою порівняно із гормональними ЛЗ і цей факт слід розглядати як соціальний та етичний аспект вибору відповідної схеми терапії лікарем та пацієнтом, а в перспективі вибір номенклатури ЛЗ для програм реімбурсації та медичного страхування.

Під час інтерв'ювання лікарів отримано дані щодо показників ефективності, на основі яких приймають рішення щодо вибору ЛЗ для лікування. Ними були такі показники у разі вибору схеми лікування лейоміоми: нормалізація менструального циклу, зменшення його об'єму, відсутність росту вузлів (із контролем не частіше 1 раз на 3 місяці, УЗД), відсутність патологічних змін під час гінекологічного дослідження та УЗД, відновлення фертильності.

Нами встановлено, що лише 15% призначень припадають на препарати вітчизняного виробництва, а це становить 16% в номенклатурі проаналізованих засобів для лікування лейоміоми.

Таблиця 3

Ранжований ряд лікарських засобів за питомою вагою витрат і частотою призначень у разі лікування лейоміоми

№	Назва ЛЗ	Компанія-заявник	Компанія-виробник	Питома вага витрат, %	Частота призначень, %	Частота призначень, *n*	ABC/ VEN
1	Епігалін	ПРО-фарма, Україна	Бхі-Біохелс, Німеччина	30,7	7,6	11	A/-
2	Мастодинон®	Біонорика, Німеччина	Біонорика, Німеччина	9,6	6,2	9	A/N
3	Декапептил депо	Феррінг, Німеччина/ Швейцарія	Феррінг, Німеччина	7,4	0,01	1	A/V
4	Есмія®	Гедеон Ріхтер, Угорщина	Гедеон Ріхтер, Угорщина	5,2	0,01	1	A/N
5	Візан	Байєр, Німеччина	Байєр, Німеччина	3,5	0,01	1	A/N

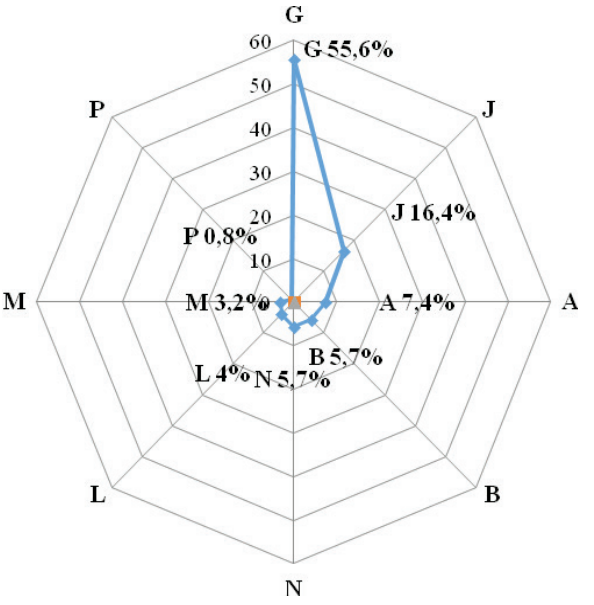


Рис. 8. **Структура частоти призначень лікарських засобів за лейоміоми відповідно до фармакотерапевтичних груп**

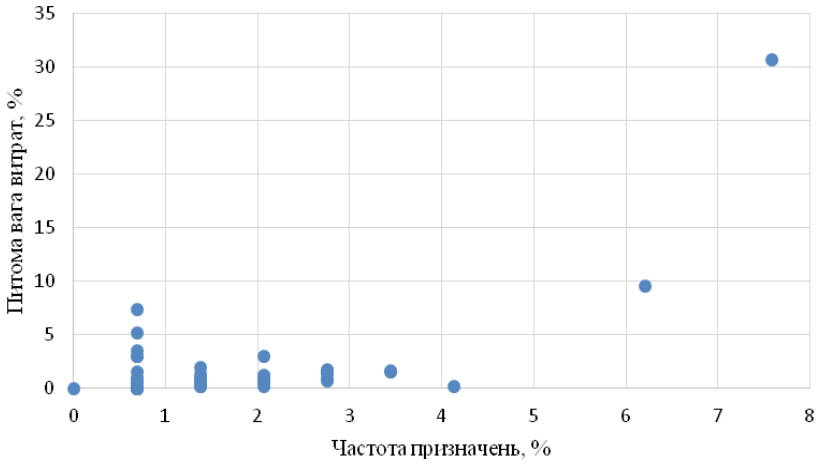


Рис. 9. **Кореляція між частотою призначень та питомою вагою витрат у разі лікування лейоміоми**

Нами встановлено високу позитивну кореляцію між частотою призначень та сумою витрат на досліджувані препарати вибору у разі лікування лейоміоми (r = 0,68) та низьку негативну залежність між ціною однієї упаковки препарату і частотою призначень (r = -0,11).

На прикладі лікування ендометріозу нами представлено сценарії практики призначень гормональних ЛЗ, які залежно від перспективи платника за фармакотерапію можуть бути використані при виборі найбільш економічно ефективних ЛЗ для реімбурсації та забезпечення більшої кількості пацієнтів фармацевтичною допомогою зі сторони держави. Препаратами вибору відповідно до сучасних доказових даних клінічної ефективності та ефективності в реальних умовах є ЛЗ з групи прогестинів. Моделюючи варіанти вибору відповідного ЛЗ, залежно від ціни на терапію середньою тривалістю в 3 місяці, отримуємо такі сценарії: норетистерон (Норколут®, табл. 5 мг, № 20) – 1 293,21 грн., левоноргестрел (Мірена, внутрішньоматкова с-ма 52 мг, № 1) – 2 057,92 грн., дієногест (Візан, 2 мг, № 28) – 2 859,21 грн.

Висновки

1. Аналіз міжнародних рекомендацій із НТА свідчить про доцільність використання реальних даних, які включають різні типи інформації, що використовують для прийняття рішень, та отримана не із рандомізованих клінічних досліджень, а за даними реальної практики, включаючи вагітних жінок, хворих із численними супутніми патологіями.

2. Узагальнюючі результати нашого аналізу електронних медичних карт показали, що практика призначення ЛЗ при найпоширеніших гінекологічних захворюваннях відповідає міжнародним рекомендованим клінічним керівництвам, заснованим на доказових даних.

3. Водночас нами встановлено, що співвідношення витрат на ЛЗ є нераціональним та їх призначення потребують стандартизації, оскільки на фармакотерапію життєво необхідними ЛЗ витрачається втричі менше коштів, ніж на другорядні ЛЗ.

4. Результати опитування лікарів свідчать про те, що кінцевим критерієм ефективності у разі лікування гінекологічних захворювань є збереження фертильності та відновлення репродуктивної функції з настанням вагітності та народженням дитини.

5. Встановлено, що зручне програмне забезпечення та ІТ-рішення є невід'ємним інструментом для впровадження у практику закладів ОЗ для отримання, аналізу реальних даних клінічної практики та оцінювання ефективності лікування.

6. У структурі витрат на ЛЗ в Україні висока частка особистих готівкових платежів пацієнтів обмежує доступність до лікування. Тому оцінка реальної практики призначення ЛЗ із перспективи платника-пацієнта є аргументом для прийняття рішень щодо вибору найбільш економічно ефективної схеми фармакотерапії. Обґрунтовано за результатами фармакоекономічного аналізу, що препаратами вибору в реальних умовах для лікування ендометріозу є ЛЗ із групи прогестинів, залежно від ціни на терапію середньою тривалістю в 3 місяці прийнятними є схеми: норетистерон (Норколут®, табл. 5 мг, № 20) – 1 293, 21 грн., левоноргестрел (Мірена, внутрішньоматкова с-ма 52 мг, № 1) – 2 057,92 грн., дієногест (Візан, 2 мг, № 28) – 2 859,21 грн.

Список використаної літератури

1. Beyond the mortality advantage. Investigating women's health in Europe. WHO, 2015 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/287765/Beyond-the-mortality-advantage.pdf?ua=1

2. The global strategy for women's, children's and adolescents' health (2016–2030). Every woman every child. United Nations, 2015 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://globalstrategy.everywomaneverychild. org/pdf/EWEC_globalstrategyreport_200915_FINAL_WEB.pdf

3. *Піняжко О. Б., Заліська О. М.* Методичні підходи до проведення оцінки технологій охорони здоров'я в Україні на основі європейської моделі // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2015.– № 2. – С. 44–54.

4. *Kaló Z., Gheorghe A., Huic M., Csanádi M. et al.* HTA Implementation Roadmap in Central and Eastern European Countries // Health Economics. – 2016. – V. 25 (1). – P. 179–192.

5. *Jr Garrison L. P., Neumann P. J., Erickson P., Marshall D. et al.* Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force Report // Value in Health. – 2007. – V. 10 (5). – P. 326–338.

6. *Wilk N., Skrzekowska-Baran I., Wierzbicka N., Tomassy J. et al.* Adoption of Real World Evidence in decision-making processes on public funding of drugs in Poland // JHPOR. – 2015. – V. 2. – P. 23–30.

7. *Wang S., Goring S. M., Lozano-Ortega G.* Inclusion of real-world evidence in submission packages to health technology assessment bodies: What do current guidelines indicate? // Value in Health. – 2016. – V. 19 (3). – P. 287.

8. *Berger M. L., Lipset C., Gutteridge A., Axelsen K. et al.* Optimizing the leveraging of real-world data to improve the development and use of medicines // Ibid. – 2015. – V. 18 (1). – P. 127–130.

9. *Parmenter L., Van Engen A.* HTA and market insights, real-world evidence generation for evolving stakeholder needs // Quintiles. – 2015. – P. 1–10.

10. Наказ МОЗ України від 06. 04. 2016 № 319 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при генітальному ендометріозі. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Тактика ведення пацієнток з ендометріозом». МОЗ України, 2016 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20151204_0.html#2)

11. *Піняжко О. Б., Заліська О. М., Готь Н. Р., Гнатишак Л. І.* Аналіз фармацевтичного забезпечення при гінекологічних захворюваннях в Україні та світі //Фармац. часопис. – 2013. – № 4 (29). – С. 109–115.

12. *Немченко А. С., Змисля М. В., Подколзіна М. В.* Клініко-економічний аналіз лікарських призначень пацієнтам, хворим на запальні гінекологічні захворювання в лікарні м. Києва / Формування Національної лікáрської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики. Матер. III Всеукр. наук.-практ. конф., м. Харків, 12 березня 2015 р. / Ред. кол.: *А. С. Немченко та ін*. – Харків: Вид-во НФаУ, 2015. – 272 с. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/6356/1/%D0%9E%D0%AD%D0%A4%2012.03.2015.pdf

13. *Zalis'ka O., Piniazhko O., Vernikovskyy I., Gnatyshak L.* The prevalence and cost of illness in women with endometriosis in Ukraine // Value in Health. – 2014. – Abstracts 17 th ISPOR Annual European Congress 8–12 November, Amsterdam, The Netherlands. – V. 17, N 7. – P. 158.

14. *Piniazhko O., Zalis'ka O., Vernikovskyy I., Gnatyshak L. et al.* Analysis of treatment costs for uterine fibroids in Ukraine // Value in Health. Abstracts 20th ISPOR Annual International Meeting May 16–20, Philadelphia, PA, USA – 2015.– V. 18, N 3. – P. 106.

15. *Zalis'ka O., Piniazhko O., Vernikovskyy I., Gnatyshak L.* Analysis Of Treatment Cost For Endometriosis In Ukraine // Value in Health. – 2014. – V. 17 (3). – P. 158.

16. *Piniazhko O., Zalis'ka O., Pyrohova V. et al.* Analysis of Real-World Database: Endometriosis Treatment Practice in Ukraine // Value in Health. Abstracts 21st ISPOR Annual International Meeting May 21–25, Washington, DC, USA. – 2016. – V. 19 (3). – P. A176.

17. *Piniazhko O., Zalis'ka O., Pyrohova V. et al.* Real-life evidence in the treatment of gynecological diseases: use in decision-making // Ibid. – 2016. – V. 19 (3). – P. A176.

18. Drug and Therapeutics Committees – A Practical Guide. WHO – 2003, P. 1–155 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://apps.who.int/ medicinedocs/pdf/s4882e/s4882e.pdf

19. *Морозов А. М., Яковлєва Л. В., Бездітко Н. В. та ін.* Методичні рекомендації з оцінки клінічної та економічної доцільності використання лікарських засобів у лікувально-профілактичному закладі (супровід формулярної системи). – Харків: Вид-во НФаУ, 2012. – 59 с.

20. Наказ МОЗ України від 14. 03. 2016 р. № 183 «Про затвердження восьмого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160314_0183.html

21. Наказ МОЗ України від 15. 07. 2011 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20110715_417.html

22. *Johnson N. P., Hummelshoj L.* Consensus on current management of endometriosis // Hum Reprod. – 2013. – V. 28 (6). – P. 1552–1568.

23. *Dunselman G., Vermeulen N., Nelen W.* The 2013 ESHRE guideline on the management of women with endometriosis // Hum. Reprod. – 2013. – V. 28, N 1. – P. 86–87.

24. *Vilos G. A., Allaire C., Laberge P. Y. et al.* The management of uterine leiomyomas // Obstet Gynaecol Can. – 2015. – V. 37 (2). – P. 157–181.

Надійшла до редакції 18 липня 2016 року.

О. Б. Пыняжко
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

АНАЛИЗ РЕАЛЬНЫХ ДАННЫХ НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ В УКРАИНЕ

Ключевые слова: реальные данные, оценка медицинских технологий, принятие решений, гинекологические заболевания

А Н Н О Т А Ц И Я

Все чаще данные об эффективности, полученные из реальной доказательной практики (RWE) необходимы для принятия решений путем охвата схем лечения и полученных доказательств в соответствии с существующими рекомендациями ВОЗ. Благодаря процессу реформирования в системе здравоохранения Украины, развитию национальной политики в области лекарственных средств, существует высокая потребность в соответствии с международными требованиями к ОМТ, ценообразования и практике возмещения. Целью исследования – представить методологию анализа RWE, изучить предписывающих практику, оценить стоимость лечения для воспалительных гинекологических заболеваний, эндометриоза и миомы матки.

Для оценки назначений и потребления лекарственных средств для лечения бесплодия амбулаторной медицинской помощи без учета ART в Украине мы использовали электронный регистр базы данных пациентов в Центре репродуктивного здоровья Львовской области в 2015 году (население Львовской области 2,5 млн человек). Мы проанализировали 205 медицинских карт женщин с диагнозами воспалительных гинекологических заболеваний, эндометриоза и миомы матки, разработали собственную базу данных для удобства использования и расчета средних затрат на лекарства для лечения одного пациента. Мы использовали средневзвешенные цены из базы данных компании Морион (Украина) на 01. 12. 2015 г. (1 USD = 23,3 грн.). Мы провели комплексный частотный/ABC/VEN-анализ и использовали Национальный формуляр лекарственных средств 8-го издания.

Расходы на амбулаторную помощь были оценены с перспективы пациентов. Выборка включала 205 женщин, возраст от 19 до 68 лет (средний возраст 35,5 лет). Общее количество рецептов на антибиотики, гормоны, лекарственные растения, пищевые добавки для указанных заболеваний – 593,0. В 22% случаях не было назначений лекарственных средств. У 58% пациентов были диагностированы воспалительные гинекологические заболевания – сальпингит (5%), сальпингоофорит (7,8%), эндоцервицит (5,4%), цервицит (12%), вульвовагинит (7,3%), бактериальный вагиноз (10,2%), вагинит (22,9%), кандидоз (1,5%). Мы определили 349 лекарств в назначениях при этих диагнозах, которые включали 85 торговых марок, среди которых 43 МНН, 18 комбинированных препаратов, 8 биологически активных добавок. Эндометриоз был выявлен у 25% женщин, и определены 99 лекарственных назначений, включающих 55 торговых марок, среди которых 28 МНН, 17 комбинированных препаратов и 6 биологически активных добавок. Мы оценили альтернативные сценарии лечения эндометриоза с использованием прогестинов в зависимости от затрат. Миома матки была диагностирована у 36% пациентов. Для лечения использовали 145 лекарственных назначений, включающих 70 брендов, 39 МНН, 15 комбинированных препаратов и 7 биологически активных добавок. Мы определили высокую положительную корреляцию между частотой назначений и общей долей расходов на лечение.

На примере схем лечения гинекологических заболеваний мы обосновали, как в реальном мире доказательства в различных терапевтических областях предоставляют набор данных для обоснования решений в области здравоохранения, рациональной политики возмещения для государственных плательщиков, частных страховых компаний и помогают развивать местные и национальные формуляры лекарственных средств. Удобство решений для обработки больших баз данных должно быть обеспечено интернет-провайдерами для систем здравоохранения. Для принятия решений наряду с использованием ОМТ должны приниматься во внимание реальные доказательства в этом процессе, в частности в Украине.

O. B. Piniazhko
Danylo Halytsky Lviv National Medical University

REAL WORLD EVIDENCE ANALYSIS OF PRESCRIBING PRACTICE OF MEDICINES FOR THE TREATMENT OF COMMON GYNECOLOGICAL DISEASES IN UKRAINE

Key words: real world evidence, health technology assessment, prescribing practice, decision making, gynecological diseases

A B S T R A C T

Increasingly, effectiveness data obtained from RWE are required to make reimbursement decisions through coverage with evidence development schemes in line with current WHO recommendations. Due to the reforming process in Ukraine health care system, development of National Drug Policy, there is a high need to match international requirements to HTA, pricing and reimbursement practice. The study aims to outline the methodology of RWE analysis, review, examine prescribing practice, estimate costs of treatment for the inflammatory gynecological disorders, endometriosis and uterine fibroids, which rank the first place among gynecologic diseases in reproductive age women.

To assess utilization and consumption of medicines for fertility treatments of out-patient care without considering ART in Ukraine we used electronic database registry of patients at Lviv Regional Reproductive Health Centre in 2015 (Lviv Region population 2,5 mln people). We analyzed 205 e-medical records of women diagnosed with inflammatory gynecological disorders, endometriosis and uterine fibroids, developed our own database for the usability and calculated average costs of medicine treatment per patient. We used the weighted average prices from Morion company database (Ukraine) on 01.12.2015 (1 USD = 23,3 UAH). We conducted integrated frequency/ABC/VEN-analysis and used National Drug Formulary of 8th edition.

The costs for out-patient care were estimated from the patients' perspective while all the payments for the prescribed medicines were out-of-pocket. The sample included 205 women with ages ranging from 19 to 68 years with a mean age of 35,5 years. 55% of women were of young reproductive age. The total number of prescriptions for antibiotics, hormones, herbal medicines, dietary supplements for the aforementioned diseases was 593,0. In 22% of cases there were no medicine's prescriptions. In 58% of patients were diagnosed inflammatory gynecological disorders – salpingitis (5%), salpingoophoritis (7,8%), endocervicitis (5,4%), cervicitis (12%), vulvovaginitis (7,3%), bacterial vaginosis (10,2%),vaginitis (22,9%), candidiasis (1,5%). We identified 349 medicines prescriptions for these diagnoses, that included 85 brand names, which accounted of 43 INN, 18 comb drugs and 8 dietary supplements. Endometriosis was identified in 25% of women and there were found 99 medicines prescriptions, that included 55 brand names, which accounted of 28 INN, 17 comb drugs and 6 dietary supplements. We presented the alternative scenarios of endometriosis management with the use of progestins depending on costs. Uterine fibroids was diagnosed in 36% of patients. 145 medicines prescriptions were assessed and there were included 70 brand names, 39 INN, 15 comb drugs and 7 dietary supplements. We evaluated the high positive correlation between the prescriptions' frequency and the total share of treatment costs. Due to the performed interviews with gynecologists the main goal of fertility treatment effectiveness outcome was pregnancy and childbirth.

On the example of gynecological treatment schemes we outlined how real-world evidence across different therapeutic areas provides a dataset to inform health care decisions, rational reimbursement policies for state payers, private insurers and helps to develop local and national drug formularies. A usability of solutions to handle big data and analytical methods to deal with the non-randomised nature of this data are needed to be secured by IT-providers for health care systems. The decision making along with HTA use have to take into account real-world evidence in this process, in particular in the Ukrainian setting.

Електронна адреса для листування з автором: *orestapb@gmail.com*

УДК 547.857.4.057.03/.04-026.8

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

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 7-(2-ГІДРОКСИ-3-МЕТИЛФЕНОКСИПРОПІЛ-1-)ТЕОФІЛІНУ

Ключові слова: синтез, теофілін, ПМР-спектроскопія, антибактеріальна активність, біологічна дія

Відомо, що більша частина ускладнень, які виникають після оперативного втручання, зумовлена різноманітними патогенними мікроорганізмами [1]. У лікуванні інфекційних захворювань широке застосування знайшли антибіотики різного походження та ціла низка інших хіміотерапевтичних засобів, в основі яких лежать гетероциклічні сполуки [2]. Похідні пурину давно використовують в медичній практиці як противірусні засоби (ацикловір, ганцикловір та ін.) [2], а отже подальші дослідження з пошуку нових протимікробних та противірусних засобів у ряду пуринових похідних є виправданими та перспективними, враховуючи те, що останні роботи [3–7] свідчать про наявність значної антимікробної дії в ряду синтетичних похідних ксантину (2,6-дигідроксипурину).

Метою цієї роботи є синтез неописаних раніше 7,8-дизаміщених теофіліну та вивчення їхньої токсичності (*in silico*), протимікробної та протигрибкової активності (*in vivo*).

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-400 (Німеччина), робоча частота 400 МГц, розчинник – диметилсульфоксид (ДМСО), внутрішній стандарт – тетраметилсілан (ТМС). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

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

Таблиця 1

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

Сполука	$T_{плавл}$, °C	Емпірична формула	Вихід, %	Сполука	$T_{плавл}$, °C	Емпірична формула	Вихід, %
2	141-142	$C_{18}H_{21}BrN_4O_4$	30,0	9	84-85	$C_{22}H_{31}N_5O_5$	61,3
3	130-131	$C_{24}H_{33}N_5O_4$	72,3	10	67-68	$C_{24}H_{35}N_5O_5$	54,5
4	154-155	$C_{25}H_{29}N_5O_4$	96,8	11	148-149	$C_{23}H_{27}N_5O_5$	87,0
5	125-126	$C_{26}H_{31}N_5O_4$	93,9	12	208-209	$C_{23}H_{31}N_5O_4$	74,6
6	160-161	$C_{20}H_{27}N_5O_5$	58,6	13	143-144	$C_{24}H_{33}N_5O_4$	71,9
7	105-107	$C_{21}H_{29}N_5O_5$	66,7	14	130-131	$C_{18}H_{20}N_4O_4$	72,0
8	110-111	$C_{21}H_{29}N_5O_5$	53,3				

© Д. Г. Іванченко, 2016

Таблиця 2

Величини хімічного зсуву в ПМР-спектрах похідних 7-(2-гідрокси-3-м-етилфеноксипропіл-1-)теофіліну

Сполука	δ-Шкала, м. ч.						
	$CH_{аром}$	OH (д, 1H)	C^8NH	$N^7CH_2CHCH_2$	NCH_3 (с, 3H)	ArC_2H_5	Інші сигнали
2	7,13 (т, 1H); 6,73 (д, 1H); 6,63 (м, 2H)	5,34	–	4,44 (м, 1H); 4,30 (м, 2H); 3,98 (д, 2H)	3,45; 3,21	2,56 (кв, 2H); 1,20 (т, 3H)	
3	7,16 (т, 1H); 6,77 (д, 1H); 6,68 (м, 2H)	5,56	6,59 (д, 1H)	4,17 (м, 3H); 3,90 (м, 2H)	3,35; 3,16	2,55 (кв, 2H); 1,15 (т, 3H)	3,63 (м, 1H) – NCH; 1,93-1,54 (м, 5H) – CH_2; 1,25 (м, 5H) – CH_2
4	7,40-7,12 (м, 7H)+NH; 6,77 (д, 1H); 6,66 (м, 2H)	5,45		4,56 (м, 2H); 4,22 (м, 3H); 3,95 (м, 2H)	3,35; 3,17	2,55 (кв, 2H); 1,16 (т, 3H)	
5	7,31-7,17 (м, 6H); 6,77 (д, 1H); 6,68 (м, 2H)	5,46	7,02 (т, 1H)	4,22-3,85 (м, 5H)	3,37; 3,16	2,54 (кв, 2H); 1,15 (т, 3H)	3,50 (кв, 2H) – NCH_2; 2,84 (т, 2H) – CH_2
6	7,17 (т, 1H); 6,76 (д, 1H); 6,69 (м, 2H)	5,51; 4,75 (т, 1H)	6,91 (т, 1H)	4,21-4,09 (м, 3H); 3,94 (м, 2H)	3,35; 3,16	2,56 (кв, 2H); 1,15 (т, 3H)	3,53 (м, 2H) – NCH_2; 3,36 (м, 2H) – CH_2O
7	7,16 (т, 1H); 6,76 (д, 1H); 6,68 (м, 2H)	5,48; 4,52 (т, 1H)	6,86 (т, 1H)	4,20-4,05 (м, 3H); 3,94 (м, 2H)	3,35; 3,15	2,55 (кв, 2H); 1,15 (т, 3H)	3,47 (кв, 2H) – NCH_2; 3,37 (кв, 2H) – CH_2O; 1,70 (м, 2H) – CH_2
8	7,16 (т, 1H); 6,77 (д, 1H); 6,68 (м, 2H)	5,56	6,85 (т, 1H)	4,22-3,77 (м, 6H)+CHO	3,36; 3,16	2,56 (кв, 2H); 1,16 (т, 3H)	4,77 (д.д, 1H) – OH; 3,24 (м, 2H) – NCH_2; 1,06 (д, 3H) – CH_3
9	7,15 (т, 1H); 6,76 (д, 1H); 6,68 (м, 2H)	5,49	6,87 (т, 1H)	4,20-4,05 (м, 3H); 3,93 (м, 2H)	3,35; 3,15	2,55 (кв, 2H); 1,15 (т, 3H)	3,35 (м, 4H) – NCH_2+OCH_2; 3,22 (с, 3H) – OCH_3; 1,77 (м, 2H) – CH_2
10	7,16 (т, 1H); 6,76 (д, 1H); 6,68 (м, 2H)	5,49	6,84 (т, 1H)	4,20-4,05 (м, 3H); 3,93 (м, 2H)	3,35; 3,15	2,56 (кв, 2H); 1,15 (т, 3H)	3,50 (м, 1H) – OCH; 3,35 (м, 4H) – NCH_2; 1,74 (м, 2H) – CH_2; 1,07 (д, 6H) – $(CH_2)_2$
11	7,58 (с, 1H); 7,16 (т, 1H); 6,77 (д, 1H); 6,67 (м, 2H); 6,40 (т, 1H); 6,33 (д, 1H)	5,46	7,37 (т, 1H)	4,23-4,08 (м, 3H); 3,94 (м, 2H)	3,36; 3,15	2,56 (кв, 2H); 1,16 (т, 3H)	4,53 (д, 2H) – NCH_2
12	7,16 (т, 1H); 6,77 (д, 1H); 6,68 (м, 2H)	5,44	–	4,34 (м, 1H); 4,17 (м, 2H); 3,87 (м, 2H)	3,38; 3,13	2,54 (кв, 2H); 1,16 (т, 3H)	3,30 (м, 2H) – NCH_2; 3,09 (м, 2H) – NCH_2; 1,65-1,50 (м, 6H) – $(CH_2)_3$
13	7,16 (т, 1H); 6,76 (д, 1H); 6,66 (м, 2H)	5,41	–	4,38 (м, 1H); 4,17 (м, 2H); 3,93 (м, 2H)	3,37; 3,19	2,57 (кв, 2H); 1,17 (т, 4H)+ CH	3,67 (д, 1H) – NCH_2; 3,43 (д, 1H) – NCH_2; 2,91 (т, 1H) – NCH_2; 2,78 (т, 1H) – NCH_2; 1,65 (м, 2H) – CH_2; 1,49 (м, 1H) – CH_2; 1,28 (м, 1H) – CH_2; 0,91 (д, 3H) – CH_3
14	7,21 (т, 1H); 6,79 (м, 3H)	–	–	4,56-4,33 (м, 3H); 4,26 (м, 1H)	3,36; 3,21	2,56 (кв, 2H); 1,16 (т, 3H)	5,85 (м, 1H) – OCH

Синтез 8-бромо-7-(2-гідрокси-3-м-етилфеноксипропіл-1-)теофіліну (2).

Суміш 25,9 г (0,1 моль) 8-бромотеофіліну (*1*) [8], 21,35 г (0,12 моль) м-етилфеноксиметилоксирану, 150 мл пропанолу-1 та 1,0 мл N,N-диметилбензиламіну (ДМБА) кип'ятять 2 год і фільтрують, охолоджують; осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, 10%-м розчином NH_4OH, знову водою, холодним пропанолом-2 та кристалізують із водного пропанолу-2.

Синтез 8-аміно-7-(2-гідрокси-3-м-етилфеноксипропіл-1-)теофілінів (3–13).

Розчин 3,1 г (7 ммоль) бромоксантину 2, 28 ммоль відповідного аміну в суміші 20 мл води та 20 мл діоксану-1,4 кип'ятять 2 год, фільтрують, фільтрат розводять водою до 150 мл. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та кристалізують із водного пропанолу-2.

Аналогічно одержують 6,8-диметил-3-м-етилфеноксиметил-2,3-дигідро-1,3-оксазоло[2,3-f]ксантин (*14*) (як амін використовують 2-етилпіперидин). Кристалізують із водного пропанолу-2.

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

Оцінку протимікробної та протигрибкової активності здійснювали з використанням еталонних тест-штамів мікроорганізмів, отриманих із бактеріологічної лабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний Центр державної санітарної служби України». У дослідженнях використовували штами *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Candida albicans* (ATCC 885-653). Чутливість мікроорганізмів до новосинтезованих перспективних протимікробних сполук визначали відповідно до методичних рекомендацій [9]. Для культивування бактерій використовували бульйон та агар Мюллера–Хінтона (pH 7,2–7,4), а для грибів – середовище Сабуро (pH 6,0–6,8).

Визначали мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК). Як розчинник сполук в дослідженнях використовували диметилсульфоксид, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Як еталонні препарати використовували Ампіцилін (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна) та Ністатин (Борщагівський ХФЗ, Україна).

Результати дослідження та обговорення

Встановлено, що нагрівання 8-бромотеофіліну (*1*) [8] із м-етилфеноксиметилоксираном у пропанолі-1 у присутності каталітичної кількості N,N-диметилбензиламіну веде до утворення 8-бромо-7-(2-гідрокси-3-м-етилфеноксипропіл-1-)теофіліну (*2*) (рисунок).

Наявність атома брому в положенні 8 молекули ксантину дало змогу вивчити реакції бромоспирту 2 із N-вміщуючими нуклеофілами, як такі були використані первинні та вторинні аміни. Доведено, що кип'ятіння вказаних синтонів у середовищі водного діоксану перебігає з утворенням відповідних 8-амінозаміщених *3–13* (рисунок). Слід зазначити, що реакції з піперидином та його 4-метильним похідним реалізуються, як і передбачалося, синтезом відповідних 8-піперидиноксантинів *12*, *13*. Використання як нуклеофілу 2-етилпіперидину несподівано веде до утворення оксазоліноксантину *14*. В цьому разі піперидин виступає як сильна основа, а не нуклеофіл внаслідок стеричного ефекту α-етильної групи, що веде до внутрішньомолекулярної циклізації бромоспирту 2.

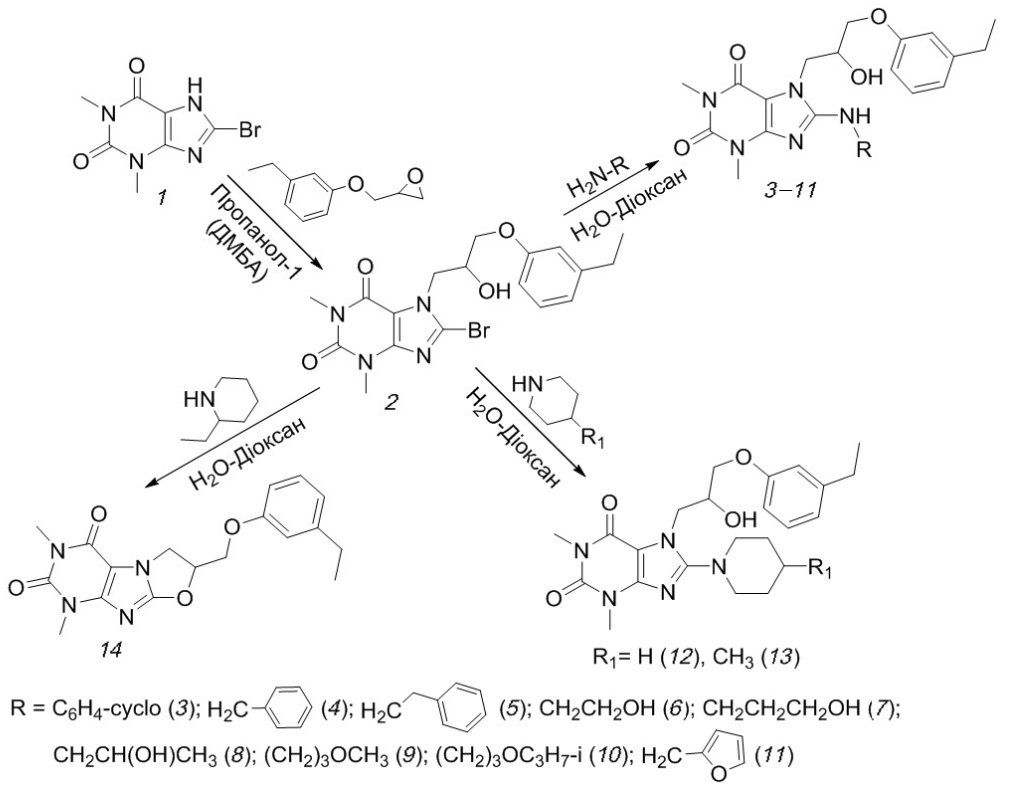


Рис. **Схема синтезу похідних 7-(2-гідрокси-3-м-етилфеноксипропіл-1-) теофіліну**

Будову синтезованих сполук однозначно підтверджують дані ПМР-спектроскопії (табл. 2). Наявність N^7-пропільного угруповання доводять мультиплети в інтервалі 4,23–3,85 м. ч., зумовлені резонансним поглинанням метиленових та метинового протонів. Мультиплетність сигналів пояснюється наявністю хірального атома карбону в положенні 2 пропільного залишку. Протон спиртової групи фіксується в спектрах у вигляді дублету відповідної інтенсивності в межах 5,56–5,41 м. ч. Протони м-заміщеного фенільного залишку реєструються в спектрах в інтервалі 7,17–6,66 м. ч. (5Н) у вигляді триплету, дублету та мультиплету відповідної інтенсивності. Протони етильної групи, зв'язаної з ароматичним ядром, утворюють у спектрах класичний квартет при 2,57–2,54 м. ч. (2Н) та триплет у сильному полі в ділянці 1,17–1,15 м. ч. (3Н). Слід зазначити, що квартет метиленових протонів частково перекривається синглетом метильних протонів розчинника (ДМСО). У спектрах 8-амінозаміщених ксантинів *3–11* в інтервалі 7,37–6,59 м. ч. фіксуються дублет (*3*) або триплети, зумовлені поглинанням протонів NH-груп у положенні 8. У спектрах аміноксантинів, у структурі яких є ароматичне ядро (*4*, *5*, *11*), додатково з'являються відповідні сигнали в ділянці поглинання ароматичних протонів. У спектрах аміноспиртів *6–8* фіксуються сигнали введених спиртових груп при 4,75 м. ч. (т, 1Н), 4,52 м. ч. (т, 1Н) та 4,77 м. ч. (дд, 1Н) відповідно. Сигнали протонів інших груп залишку аміну в положенні 8 повністю відповідають їхній структурі. Необхідно відзначити, що сигнали N-метильних протонів урацилової частини молекули всіх синтезованих сполук реєструються у вигляді двох інтенсивних синглетів у досить вузькому діапазоні 3,38–3,13 м. ч. У спектрі оксазоліноксантину *14*, на відміну від спектра бромоспирту 2, відсутній дублет протону ОН-групи при 5,34 м. ч. та з'являється мультиплет при 5,85 м. ч. (1Н), зумовлений резонансним поглинанням метинового протона оксазолінового кільця.

Комп'ютерне прогнозування властивостей синтезованих сполук свідчить (табл. 3), що індекс Ліпінські [10] для всіх речовин дорівнює 0. Слід відзначити, що 7-(2-гідрокси-3-м-етилфеноксипропіл-1)-8-фенетиламінотеофілін (*5*) за показником молекулярної рефракції не відповідає всім критеріям фільтра Гхоша [11].

Таблиця 3

Значення молекулярних дескрипторів синтезованих сполук (*3*–*14*)

Сполука	M, Да	Кількість			LogP	TPSA, Å²	Молекулярна рефракція, м³/моль
		атомів	донорів H^+	акцепторів H^+			
3	456	66	2	9	3,47 ± 0,50	103,31	126,171
4	464	63	2	9	3,24 ± 0,41	103,31	129,77
5	478	66	2	9	3,55 ± 0,41	103,31	134,525
6	418	57	3	10	1,18 ± 0,42	123,54	111,450
7	432	60	3	10	1,62 ± 0,31	123,54	116,315
8	432	60	3	10	1,54 ± 0,38	123,54	115,868
9	446	63	2	10	1,89 ± 0,23	112,54	121,066
10	474	69	2	10	2,63 ± 0,19	112,54	130,233
11	454	60	2	10	2,33 ± 0,55	116,45	122,161
12	442	63	1	9	2,88 ± 0,44	94,52	121,533
13	456	66	1	9	3,16 ± 0,49	94,52	126,082
14	356	46	0	8	2,58 ± 0,43	80,28	93,166

За розрахованим показником гострої токсичності для щурів та мишей синтезовані речовини належать до IV класу токсичності (табл. 4).

Таблиця 4

Гостра токсичність синтезованих сполук *in silico*

Сполука	LD_{50}, мг/кг					
	пероральне введення		внутрішньоочеревинне введення		внутрішньовенне введення	
	миші	щури	миші	щури	миші	щури
3	920	1207,0	360	484,2	85	76,91
4	1000	1655,0	630	453,3	90	120,90
5	970	2374,0	430	502,0	84	110,30
6	2000	1993,0	830	760,2	190	432,40
7	1300	1305,0	750	1029,0	160	291,30
8	1900	2339,0	700	841,7	160	170,60
9	970	1234,0	500	756,3	110	93,21
10	950	1693,0	450	1067,0	91	86,13
11	1200	641,9	510	746,2	94	71,21
12	890	1259,0	880	327,6	120	78,21
13	830	1311,0	800	317,8	89	45,53
14	620	1001,0	430	720,5	82	81,01

Таким чином, одержані дані свідчать, що подальші біологічні дослідження *in vitro* та *in vivo* виправдані.

Аналіз даних експериментальних досліджень протимікробної та протигрибкової дії синтезованих сполук свідчить, що всі вивчені речовини інгібують ріст та розмноження патогенних мікроорганізмів і грибів у широкому діапазоні мінімальних інгібуючих концентрацій (МІК) – 6,25–100 мкг/мл (табл. 5). Слід відзначити, що найактивнішими антистафілококовими сполуками виявилися 8-циклогексиламіноксантин *3* та оксазоліноксантин *14*, які інгібують ріст та розмноження *S. aureus* у концентрації 6,25 мкг/мл. Практично всі вивчені сполуки (за виключенням *13*) виявляють виразну активність відносно *Pseudomonas aeruginosa*. Всі сполуки виявляють високу протигрибкову дію щодо *Candida albicans* (МІК лежить у межах 12,5–25 мкг/мл). Особливо необхідно відзначити 8-аміноксантини *8–10*, які містять у положенні 8 гідроксипропільні залишки і виявили найвищу фунгістатичну дію (12,5 мкг/мл). Вважаємо, що перспективним буде подальше вивчення оксазоліноксантину *14*, який у концентрації 25 мкг/мл виявляє фунгістатичну активність.

Таблиця 5

Біологічна активність синтезованих сполук

Сполука	Мінімальна інгібуюча концентрація, мкг/мл			
	E. coli	***S. aureus***	***P. aeruginosa***	***C. albicans***
3	100	6,25	50	25
7	100	50	50	25
8	100	100	50	12,5
9	100	100	50	12,5
10	100	50	100	12,5
13	100	100	200	25
14	50	6,25	50	25
Ампіцилін	12,5	50	25	–
Ністатин	200	100	100	50

Вищезазначене свідчить про доцільність та перспективу подальшого пошуку протимікробних та протигрибкових засобів серед 7,8-дизаміщених похідних теофіліну.

Висновки

1. Розроблено просту методику одержання 8-бромо-7-(2-гідрокси-3-м-етилфеноксипропіл-1-)теофіліну як вихідної сполуки для подальшого синтезу різноманітних N-, O-, S-заміщених теофіліну.

2. Вивчено реакції 8-бромо-7-(2-гідрокси-3-м-етилфеноксипропіл-1-)теофіліну з первинними та вторинними гетероциклічними амінами, що дало змогу запропонувати доступні способи синтезу 8-амінозаміщених 7-(2-гідрокси-3-м-етилфеноксипропіл-1-) теофіліну та 6,8-диметил-3-м-етилфеноксиметил-2,3-дигідро-1,3-оксазоло[2,3-f]теофіліну.

3. Методом спектроскопії ЯМР H^1 доведено будову синтезованих сполук.

4. Розраховано молекулярні (LogP, TPSA, A) дескриптори для прогнозування властивостей одержаних речовин. Також розраховано показники гострої токсичності.

5. Проведено біологічні дослідження отриманих речовин, які свідчать про значну перспективу використання їх як антистафілококових та протигрибкових засобів.

Список використаної літератури

1. *Moriarty T. F., Zaat S. A. J., Busscher H. J.* Biomaterials associated infection: immunological aspects and antimicrobial strategies. – NY: Springer, London: Heidelberg Dordrecht, 2013. – 566 p.

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

3. *Киреев И. В.* Исследование антибактериальной и фунгистатической активности замещенных и аннелированных производных ксантина // Вісн. Сумського держ. ун-ту. Серія Медицина. – 2009. – № 1. – С. 22–29.

4. *Hayallah A. M., Talhouni A. A., Alim A. A. M. A.* Design and Synthesis of New 8-Anilide Theophylline Derivatives as Bronchodilators and Antibacterial Agents // Arch. Pharm. Res. – 2012. – V. 35, N 8. – P. 1355–1368.

5. *Voynikova Yu., Valchevab V., Momekova G., Peikova P., Stavrakova G.* Theophylline-7-acetic acid derivatives with amino acids as anti-tuberculosis agents // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2014. – V. 24, N 14. – P. 3043–3045.

6. Пат. на корисну модель № 94707. 7-н-Бутил-8-диетиламіноетиламіно-3-метилксантин, який виявляє антибактеріальну та протигрибкову дію / *Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, О. М. Камишний, Н. М. Поліщук, М. В. Назаренко* – Заявл. 16.06.2014; Опубл. 25.11.2014, Бюл. № 22.

7. *Романенко М. І., Назаренко М. В., Іванченко Д. Г., Камишний О. М., Поліщук Н. М.* Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-амінопохідних 7-алкіл-3-метилксантинів // Фармац. журн. – 2015. – № 6. – С. 50–55.

8. *Eckstein M., Gorczyca M., Zlyc A.* Uber die oxidative bromierung von methylxantinen // Acta Pharm. Jugoslav. – 1972. – N 4. – P. 133–136.

9. *Волянський Ю. Л., Гриценко І. С., Широбоков В. П. та ін.* Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Метод. реком. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2004. – 38 с.

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

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

Надійшла до редакції 23 травня 2016 року.

Д. Г. Иванченко
Запорожский государственный медицинский университет

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 7-(2-ГИДРОКСИ-3-М-ЭТИЛФЕНОКСИПРОПИЛ-1-)ТЕОФИЛЛИНА

Ключевые слова: синтез, теофиллин, ПМР-спектроскопия, антибактериальная активность, биологическое действие

А Н Н О Т А Ц И Я

При лечении инфекционных заболеваний широкое применение нашли антибиотики разного происхождения и целый ряд других химиотерапевтических средств, в основе которых лежат гетероциклические соединения. Производные пурина давно используют в медицинской практике в качестве противовирусных средств (ацикловир, ганцикловир и др.), следовательно, дальнейшие исследования по поиску новых противомикробных и противовирусных средств в ряду пуриновых производных оправданы и перспективны.

Целью этой работы является синтез неописанных ранее 7,8-дизамещенных теофиллина и изучение их противомикробной и противогрибковой активности.

Температуру плавления определяли открытым капиллярным способом на приборе ПТП-М. Элементный анализ осуществляли на приборе Elementar Vario L cube, ПМР-спектры снимали на спектрометре Bruker SF-400.

Для первичного скринингового исследования новосинтезированных веществ использовали эталонные тест-культуры как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, принадлежащих к разным по морфофизиологическим свойствам клинически значимым группам возбудителей инфекционных заболеваний.

Нагревание 8-бромтеофиллина с м-этилфеноксиметилоксираном в среде пропанола-1 приводит к образованию 8-бром-7-(2-гидрокси-3-м-этилфеноксипропил-1-)теофиллина, реакции которого с первичными и вторичными аминами протекают при кипячении в среде водного диоксана с образованием соответствующих 8-аминопроизводных. Нагревание исходного вещества с 2-этилпиперидином ведет к образованию оксазолиноксантина.

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

Разработана простая методика получения 8-бром-7-(2-гидрокси-3-м-этилфеноксипропил-1-)теофиллина – исходного вещества для дальнейшего синтеза разнообразных N-, O-, S-замещенных теофиллина.

Изучены реакции 8-бром-7-(2-гидрокси-3-м-этилфеноксипропил-1-)теофиллина с первичными и вторичными гетероцикличными аминами, в результате чего были синтезированы 8-аминозамещенные 7-(2-гидрокси-3-м-этилфеноксипропил-1-)теофиллина и 6,8-диметил-2-м-этилфеноксиметил-2,3-дигидро-1,3-оксазоло[2,3-f]теофиллин. Изучены ПМР-спектральные характеристики полученных веществ.

Рассчитаны молекулярные и фармакологические (LogP, TPSA, A) дескрипторы для прогнозирования свойств полученных веществ. Также рассчитан показатель острой токсичности.

Проведены биологические исследования полученных веществ, которые показали значительную перспективу использования их в качестве антистафилококковых и противогрибковых средств.

D. G. Ivanchenko
Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 7-(2-HYDROXY-3-m-ETHYLPHENOXYPROPYL-1-)THEOPHILLINE DERIVATIVES

Key words: synthesis, theophilline, NMR-spectroscopy, antibacterial activity, biological action

A B S T R A C T

Various origin antibiotics and many other chemotherapeutic agents, which are based on the heterocyclic compound, found wide application in the treatment of infectious diseases. Purine derivatives have long been used in medical practice as antiviral agents (acyclovir, gancyclovir, etc.), and further research to find new antimicrobial and antiviral agents in the row of purine derivatives are justified and perspective.

The aim of this paper is to elaborate simple laboratory methods of 7,8-disubstituted theophylline synthesis, 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-400.

For the initial screening study of the newly-synthesized substances benchmark testing-cultures of both gram-positive and gram-negative bacteria have been used, which belong to clinically significant groups of infections agents which are differing by their morpho-physiological properties.

Heating of 8-bromotheophilline with m-ethylphenoxymethyloxyrane in propanol-1 environment results in formation of 8-bromo-7-(2-hydroxy-3-m-ethylphenoxypropyl-1-)theophylline. Its reactions with primary and secondary amines proceed at boiling in aqueous dioxane environment to form the corresponding 8-aminoderivatives. The heating of initial syntone with 2-ethylpiperidine leads to the formation of oxazoline xanthine.

By applying such computer programs as ALOGPS, DRAGON, GUSAR and ACD/Percepta Platform was established viability of further biological and toxicological *in vitro* and *in vivo* research.

Simple laboratory method has been elaborated to synthesize 8-bromo-7-(2-hydroxy-3-m-ethylphenoxypropyl-1-)theophylline, which is initial compound for further synthesis of various theophylline N-, O-, S-substituted.

Reactions of 8-bromo-7-(2-hydroxy-3-m-ethylphenoxypropyl-1-)theophylline with primary and secondary amines have been investigated. As a result 8-aminosubstituted of 7-(2-hydroxy-3-m-ethylphenoxypropyl-1-) theophylline and 6,8-dimethyl-2-m-ethylphenoxymethyl-2,3-dihydro-1,3-oxazolo[2,3-f]theophylline have been synthesized. NMR-spectral characteristics of new synthesized compounds have been studied.

Molecular and pharmacological descriptors (LogP, TPSA, A) to forecast properties of the obtained substances have been calculated, in addition to acute toxicity index. The perspective of the obtained substances using as antistaphylococcal and antifungal agents has been shown.

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

УДК 547.792-304.2.03/.04.057
А. А. САФОНОВ, канд. фарм. наук
Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 3-(АЛКІЛТІО)-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-АМІНІВ

Ключові слова: 1,2,4-триазол, ^{1}Н-ЯМР-спектроскопія, хромато-мас-спектри, галогеналкани

Завдяки розвитку медичних технологій вчені відкривають все більше і більше нових захворювань, спричинених різними факторами (віруси, бактерії, грибки, гельмінти). Пошук нових методів боротьби з причинами небезпечних хвороб є актуальним. На сьогодні синтез хімічних речовин набуває все більше популярності. Загальновідомо, що введення чужорідної молекули в організм призводить до змін як позитивних, так і негативних. Таким чином, створення нових препаратів на основі синтетичних субстанцій викликає інтерес у хіміків-фармакологів.

Особливу зацікавленість виявляють вже відомі системи, на основі яких уже знайдені перспективні сполуки з високою активністю [1–5] та низькою токсичністю [6, 7]. Так, синтез нових похідних 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів є актуальним на сьогодні.

Метою нашої роботи був синтез 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів та їх похідних, вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей.

Матеріали та методи дослідження

Для одержання 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів (Ia–Ih) було проведено реакцію алкілування галогеналканами (1-бромпропан, 1-бромбутан, 1-бромпентан, 1-бромгексан, 1-бромгептан, 1-бромоктан, 1-бромнонан, 1-бромдекан) в середовищі і-пропанолу (рис. 1).

Одержані сполуки являють собою кристалічні речовини жовтого кольору. Для аналізу сполуки було перекристалізовано з і-пропанолу. Фізико-хімічні константи одержаних сполук наведено в табл. 1.

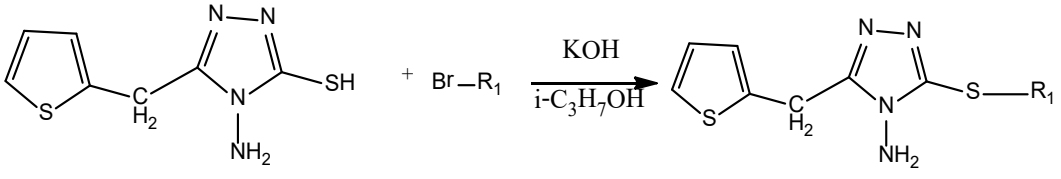
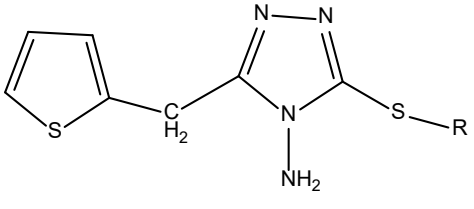


Рис. 1. **Схема синтезу 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів**

Таблиця 1

Фізико-хімічні константи 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів



© А. А. Сафонов, 2016

Продовження табл. 1

№ сполуки	R	$T_{пл}$, °C	Брутто формула	Вихід, %	Знайдено, %				Розраховано, %			
					C	H	N	S	C	H	N	S
Ia	H-C_3H_7	65–67	$C_{10}H_{14}N_4S_2$	68,22	47,34	5,52	22,10	25,31	47,22	5,55	22,03	25,21
Ib	H-C_4H_9	72–74	$C_{11}H_{16}N_4S_2$	79,34	49,34	6,01	20,98	23,84	49,22	6,01	20,87	23,89
Ic	H-C_5H_{11}	87–89	$C_{12}H_{18}N_4S_2$	71,38	51,23	6,41	19,88	22,75	51,03	6,42	19,84	22,71
Id	H-C_6H_{13}	78–80	$C_{13}H_{20}N_4S_2$	75,48	52,52	6,82	18,93	21,68	52,67	6,80	18,90	21,63
Ie	H-C_7H_{15}	94–96	$C_{14}H_{22}N_4S_2$	69,52	54,28	7,12	18,05	20,61	54,16	7,14	18,05	20,66
If	H-C_8H_{17}	105–107	$C_{15}H_{24}N_4S_2$	74,89	55,58	7,49	17,26	19,71	55,52	7,45	17,27	19,76
Ig	H-C_9H_{19}	110–112	$C_{16}H_{26}N_4S_2$	81,40	56,84	7,71	16,64	18,98	56,77	7,74	16,55	18,94
Ih	H-$C_{10}H_{21}$	89–91	$C_{17}H_{28}N_4S_2$	75,80	57,78	8,00	15,93	18,22	57,91	8,00	15,89	18,19

Синтез N-R-іден-3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-амінів було здійснено взаємодією 3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-аміну з ароматичними та гетероциклічними альдегідами в середовищі і-пропанолу з додаванням хлороводневої кислоти (рис. 2, табл. 2).

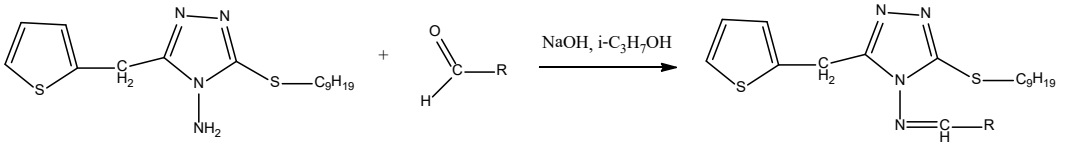
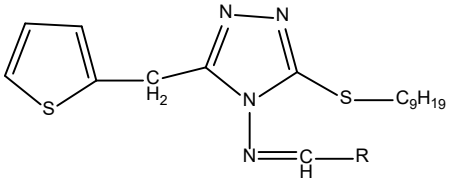


Рис. 2. **Схема синтезу N-R-іден-3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-амінів**

Таблиця 2

Фізико-хімічні константи N-R-іден-3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-амінів



№ сполуки	R	$T_{пл}$, °C	Брутто формула	Вихід, %	Знайдено, %				Розраховано, %			
					C	H	N	S	C	H	N	S
IIa	3-NO_2-C_6H_4	120–122	$C_{23}H_{29}N_5O_2S_2$	56,35	58,41	6,22	14,89	13,57	58,57	6,20	14,85	13,60
IIb	4-N-$(CH_3)_2$-C_6H_4	117–119	$C_{25}H_{35}N_5S_2$	58,98	63,79	7,53	14,94	13,68	63,93	7,51	14,91	13,65
IIc	4-F-C_6H_4	96–98	$C_{23}H_{29}FN_4S_2$	61,02	62,26	6,54	12,66	14,47	62,13	6,57	12,60	14,42
IId	Тіофен-2-іл	115–117	$C_{21}H_{28}N_4S_3$	48,11	58,18	6,50	12,94	22,24	58,30	6,52	12,95	22,23
IIe	2-Cl-6-F-C_6H_3	144–146	$C_{23}H_{28}ClFN_4S_2$	61,62	57,87	5,89	11,72	13,34	57,66	5,89	11,69	13,39
IIf	4-OCH_3-C_6H_4	132–134	$C_{24}H_{32}N_4OS_2$	52,11	63,22	7,04	12,24	14,00	63,12	7,06	12,27	14,04
IIg	C_6H_5	135–137	$C_{23}H_{30}N_4S_2$	52,84	64,86	7,06	13,18	15,00	64,75	7,09	13,13	15,03

3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-аміни

До 0,01 моль 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу додають 0,01 моль гідроксиду натрію та 60 мл і-пропанолу. Розчиняють за нагрівання та додають 0,01 моль відповідного галогеналкану (1-бромпропану, 1-бромбутану, 1-бромпентану, 1-бромгексану, 1-бромгептану, 1-бромоктану, 1-бромнонану, 1-бромдекану). Кип'ятять до нейтрального pH середовища. Випаровують. Осад перекристалізовують із і-пропанолу.

N-R-іден-3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-аміни

0,01 Моль 3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-аміну розчиняють за нагрівання в 20 мл ацетатної кислоти, додають 0,01 моль ароматичного (бензальдегід, 3-нітробензальдегід, 4-диметиламіно-бензальдегід, 4-фторбензальдегід, 2-хлор-6-фторбензальдегід, 4-метоксибензальдегід) або гетероциклічного (тіофен-2-карбальдегід) альдегіду. Перемішують, випаровують. Утворюються кристалічні речовини світло коричневого кольору.

Елементний склад сполук встановлено на елементному аналізаторі Elementar Vario L cube (CHNS), стандарт – сульфаніламід. Хромато-мас-спектральні дослідження здійснювали на газорідинному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC із обладнаним мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспреї – ESI), Н-ЯМР-спектри реєстрували на спектрометрі Mercury 400, розчинник – DMSO-D_6, внутрішній стандарт – тетраметилсилан, і розшифровували за допомогою комп'ютерної програми ADVASP 143 [8].

Результати дослідження та обговорення

Будову всіх синтезованих нами сполук підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу: елементного аналізу, ^{1}Н-ЯМР-спектроскопії, а їх індивідуальність – методом ВЕРХ-МС [8].

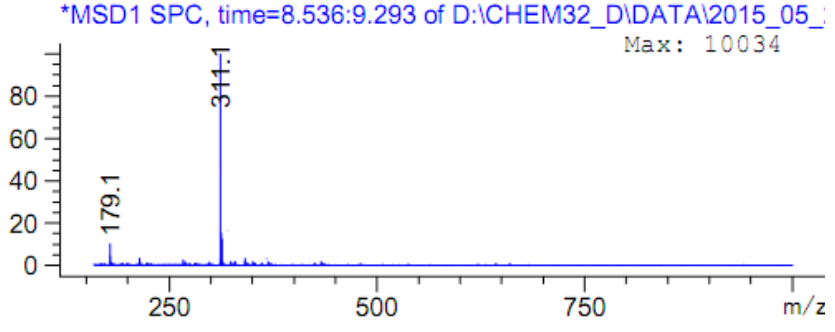


Рис. 3. **Фрагмент хромато-мас-спектру 3-(гептилтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-аміну (сполука Ie)**

Таблиця 3

Хромато-мас-спектри 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів та N-R-іден-3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів

№ сполуки	Точна маса	Пік псевдомолекулярного іона [MH] m/z
Ia	254	255
Ib	268	269
Ic	282	283
Id	296	297
Ie	310	311
If	324	325

Продовження табл. 3

№ сполуки	Точна маса	Пік псевдомолекулярного іона [MH] m/z
Ig	338	339
Ih	352	353
IIa	471	472
IIb	469	470
IIc	444	445
IId	432	433
IIe	479	480
IIf	456	457
IIg	426	427

На хромато-мас-спектрі сполуки Ie (рис. 3) (бруто-формула $C_{14}H_{22}N_4S_2$, мол. маса 310 а. о. м.) спостерігають пік псевдомолекулярного іона $[MH]^+$ із m/z 311. Також спостерігають пік розчинника – m/z 179 (ДМСО).

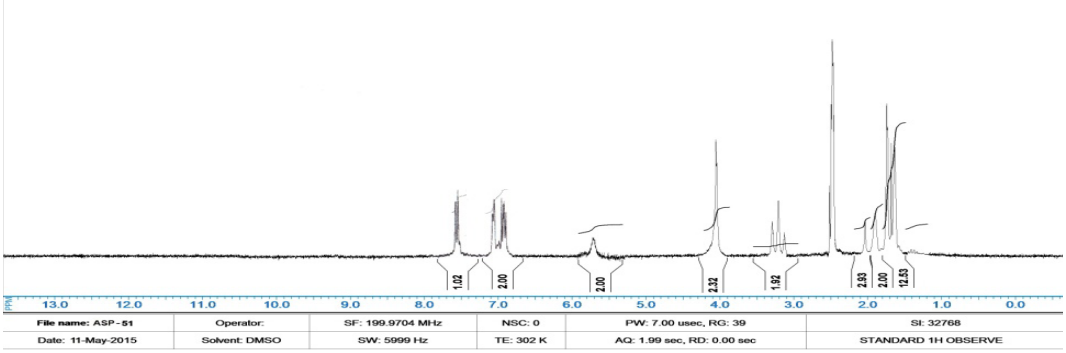


Рис. 4. **^{1}H-ЯМР-спектр 3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-аміну**

У ^{1}H-ЯМР-спектрі 3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-4-аміну (рис. 4) наявні сигнали протонів тіофенового кільця, які реєструються в спектрі у вигляді двох дублетів при 7,58 м. ч. (1H) та 7,07 м. ч. (1H) і триплету (1H, 6,90 м. ч.), протони аміногрупи фіксуються у вигляді синглету при 5,71 м. ч. (2H), протони метиленових груп реєструються у вигляді синглету при 4,02 м. ч. (2H), триплету – 3,12 м. ч. (2H) та мультиплету – 1,75 м. ч. (14H), сигнали протонів метильної групи у виляді триплету – 1,56 м. ч. (3H).

Висновок

Синтезовано ряд нових сполук – похідних 4-аміно-5-R-1,2,4-триазол-3-тіону, а саме 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-аміни та N-R-іден-3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-аміни, будову яких встановлено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу (елементного аналізу, ^{1}H-ЯМР-спектроскопії), а їх індивідуальність – методом ВЕРХ-МС. Досліджено фізико-хімічні властивості одержаних речовин.

Список використаної літератури

1. *Калдрикян М. А., Мелик-Оганджанян Р. Г., Арсенян Ф. Г.* Синтез и противоопухолевая активность 5-метилбензофурилзамещенных 1, 2, 4-триазолов и триазолинтионов-5 // Хим.-фармац. журн. – 2013. – Т. 47, № 4. – С. 13–16.

2. *Парченко В. В., Панасенко А. И., Кныш Е. Г.* Синтез, физико-химические и биологические свойства новых илиденгидразидов 2-[5-(фуран-2-ил, 2-метилфуран-3-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-илтио] ацетатных кислот // Вест. новых мед. технологий. – 2013. – Т. 20, № 3.

3. *Овсепян Т. Р. и др.* Синтез и противоопухолевая активность новых фурил-2-замещенных 1,3,4-тиадиазолов, 1,2,4-триазолов // Хим.-фармац. журн. – 2010. – Т. 45, № 12. – С. 3–6.

4. *Григорян Л. А. и др.* Синтез и противоопухолевая активность 2-N-,3-S-замещенных 5-[2-(4-) бензилоксифенил]-1,2,4-триазолов и ацилгидразидов // Там же. – 2011. – Т. 46, № . 9. – С. 11–15.

5. *Парченко В. В.* Противірусна активність похідних 1,2,4-тріазолу // Фармац. журн. – 2011. – № 3. – С. 49–53.

6. *Каплаушенко А. Г.* Взаємозв'язок між гострою токсичністю й дослідженими видами фармакологічної активності 4-моно-й 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону та їх S-похідних // Запорож. мед. журн. – 2010. – № 12, № 4. – С. 80–82.

7. *Каплаушенко А. Г., Книш Є. Г., Панасенко О. І.* Пошук біологічно активних речовин серед 4-моно та 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів та їх S-похідних //Фармац. часопис. – 2014. – № 1.

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

Надійшла до редакції 15 червня 2016 року.

А. А. Сафонов
Запорожский государственный медицинский университет

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 3-(АЛКИЛТИО)-5-(ТИОФЕН-2-ИЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-АМИНОВ

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, ^{1}Н-ЯМР-спектроскопия, хромато-масс-спектры, галогеналканы

А Н Н О Т А Ц И Я

В последнее время поиск новых соединений с высокой биологической активностью, которые могут стать потенциальной основой для лекарственных средств, становится все актуальней для мировых ученых. Особый интерес в этом направлении вызывают соединения гетероциклической структуры как высокоэффективные фармакологически активные соединения. Интерес ученых растет благодаря низкой токсичности и высокой реакционной способности системы 1,2,4-триазола. Доказано, что сочетание ядра триазола с другими гетероциклическими системами, особенно в пятом положении, вызывает усиление биологического действия, а иногда появление новой фармакологической активности.

Целью работы был синтез 3-(алкилтио)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-аминов и их производных, изучение их физико-химических свойств.

Синтезирован ряд новых соединений – производных 4-амино-5-R-1,2,4-триазол-3-тиона, а именно 3-(алкилтио)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амины и N-R-иден-3-(нонилтио)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амины, строение которых установлено с помощью современных физико-химических методов анализа (элементного анализа, ^{1}Н-ЯМР-спектроскопии). Индивидуальность доказана методом ВЭЖХ-МС.

A. A. Safonov
Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS, PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF DERIVATIVES 3-(ALKYLTHIO)-5-(THIOPHEN-2-YLMETHYL)-4H-1,2,4-TRIAZOLE-4-AMINE

Key words: 1,2,4-triazole, ^{1}H-NMR spectroscopy, gas chromatography-mass specrometry, halohenalkanes

A B S T R A C T

Recently, the search for new compounds with high biological activity, which can be the basis for potential drugs, becomes topical for world scientists. A heterocyclic compound cause particular interest in this area as highly pharmacologically active compounds. Scientists extends interest due to the low toxicity and high reactivity 1,2,4-triazole of the system. It is proved that the combination of triazole nucleus with other heterocyclic systems, especially in the fifth position, causes increased biological effect, and, sometimes, the appearance of new pharmacological activities.

The aim of the work was the synthesis of 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines and their derivatives, study of their physico-chemical properties.

A series of new derivatives of the compounds 4-amino-5-R-1,2,4-triazole-3-thione (3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines and N-R-idene)-3-(nonylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines) was synthesizes. The structure of compounds is set with modern physico-chemical methods of analysis (elemental analysis, ^{1}H-NMR spectroscopy). Individuality is proved by HPLC-MS.

Електронна адреса для листування з автором: safon077@mail.ru

УДК 616-076:581.4:635.18

С. М. МАРЧИШИН[1], д-р фарм. наук, проф., Л. В. ГУСАК[1],
Л. М. СІРА[2], канд. фарм. наук, доцент
[1] ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»
[2] Національний фармацевтичний університет, м. Харків

МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЧИСТЕЦЮ ЗІБОЛЬДА (*STACHYS SIEBOLDII* MIQ.)

Ключові слова: чистець Зібольда, морфолого-анатомічні ознаки, трава, кореневі бульби

Чистець Зібольда (стахіс) (*Stachys Sieboldii* Miq.) – багаторічна рослина родини ясноткові (*Lamiaceae*), у культурі вирощують як однорічник. У перший рік життя формує вегетативні органи (листя, кореневі бульби) і квітки. Насіння цей вид не утворює. Розмножується вегетативно – кореневими бульбами. Головне стебло і бічні пагони рослини чотиригранні, всередині – порожнисті. До кінця вегетації рослина досягає 40–70 см заввишки. Листя темно-зелене, цілісне, серцеподібної форми із загостреною верхівкою, краї зазубрені, розташовані супротивно. Коренева система потужна, мичкувата. Бульби стахісу формуються на столонах як у картоплі, невеликого розміру (довжина 2–7 см, діаметр 1–3 см, маса 1–5 г), оригінальної довгастої форми, чергуються потовщеннями і перетяжками, що нагадують білі з перламутровим відливом мушлі [1].

Стахіс використовують у китайській і тибетській народній медицині при лікуванні туберкульозу, гіпертонії і як заспокійливий засіб. Біологічно активні речовини, що містяться в бульбах, впливають на вуглеводний і ліпідний обмін, знижують артеріальний тиск, вміст холестерину в крові [2, 4].

Фітохімічний склад, морфолого-анатомічні особливості рослини практично не вивчали, тому **метою** нашої роботи було виконання макро- і мікроскопічного аналізу трави і кореневих бульб чистецю Зібольда, який заготовляли у 2015 р. на дослідних ділянках ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

Матеріали та методи дослідження

Для вивчення морфологічної будови сировини використовували лупу та бінокулярний мікроскоп МБС-9. Під час мікроскопічного дослідження для вивчення анатомічної будови чистецю Зібольда готували мікропрепарати зі свіжозібраної та фіксованої в суміші 96%-й спирт Р–гліцерин–вода очищена Р (1:1:1) сировини [3, 5]. Діагностичні мікроскопічні ознаки фіксували за допомогою мікроскопа «Granum» за збільшення ×40, ×100, ×400 разів. Фотознімки робили за допомогою фотоапарата Sony DSC-W80.

Результати дослідження та обговорення

Макроскопічні ознаки кореневих бульб чистецю Зібольда (стахісу)

Коренева система мичкувата, зі столонами, на яких утворюється від 20 до 150 бульб довжиною 2–6 см, кольору слонової кістки з перламутровим відливом. Бульби довгасті, з почерговими потовщеннями і перетяжками. Вегетативні пагони диференційовані: нижня зона представлена розгалуженим столоном, на якому утворюються нові пагони вегетативного розмноження; зона поновлення включає бульби з пазушними бруньками. Запаху немає. Смак солодкий.

Мікроскопічні ознаки кореневих бульб чистецю Зібольда

© Колектив авторів, 2016

У корі, і особливо у серцевині бульб, добре розвинена паренхіма, що запасає вуглеводи, серед яких переважає тетрасахарид стахіози (рис. 1, *2*). Клітини багатокутні, тонкостінні, щільно з'єднані. Корок перидерми тонкий (рис. 1, *1*). Корова частина відмежована від центрального циліндра виразною ендодермою, клітини якої великі, мають характерну 4–6-кутну форму, потовщені окорковілі оболонки і жовтувато-коричневий вміст (рис. 1, *3*). Флоема і ксилема утворюють вузькі кільця без механічних елементів (рис. 1, *4*; 1, *5*). Судини ксилеми тонкі, зі спіральними потовщеннями. Серцевина молодих бульб цілісна, виповнена, а в міру старіння паренхіма відмирає, утворюються променисті пустоти і центральна порожнина (рис. 1, *6*).

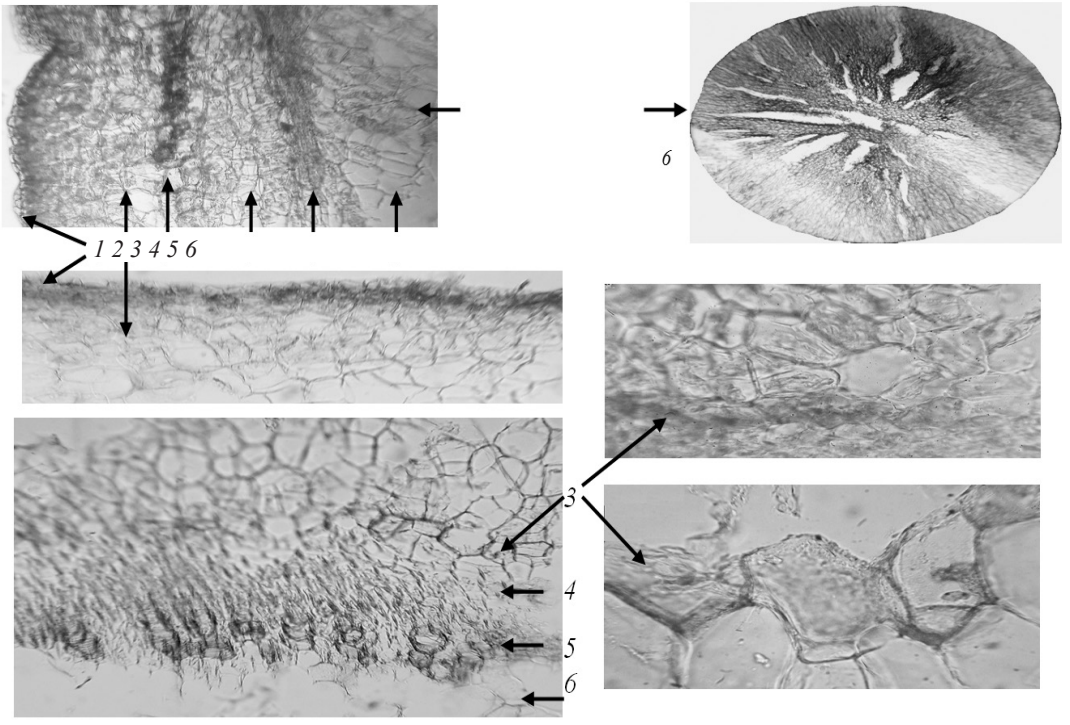


Рис. 1. **Поперечні зрізи кореневої бульби:**
1 – перидерма, *2* – запасаюча паренхіма кори, *3* – ендодерма,
4 – флоема, *5* – ксилема, *6* – запасаюча паренхіма серцевини

Макроскопічні ознаки трави чистецю Зібольда (стахіс)

Головне стебло заввишки 40–70 см, у нижній частині дуже розгалужене. Стебла чотиригранні, опушені довгими волосками, всередині порожнисті.

Листя супротивне, короткочерешкове, порівняно велике. Листкова пластинка темно-зелена, жорстка, з горбкуватою розсіяноопушеною верхньою і нижньою поверхнею, цілісна, довгасто- або овально-яйцеподібна, з серцеподібною або округлою основою, загостреною верхівкою, крупнозубчастим краєм.

Квітки зібрані по 4–5 у сидячі напівмутовки в пазухах верхівкових зближених листків, утворюють довгі колосоподібні тирси, пухкі при основі. Чашечка невиразно двогуба, майже правильна з багатьма жилками і гострими зубцями. Віночок двогубий, середня лопать нижньої трилопатевої губи виїмчаста, без опуклин, верхня губа сплощена. Трубка віночка всередині волосиста. Тичинки плідні, розміщені під верхньою губою, бокові товстіші за середні й трохи висуваються, після відцвітання усі тичинки відігнуті назовні. Приймочка з однаковими лопатями. Горішки ценобію тригранні, довгасті або яйцеподібні, зверху опуклі.

Мікроскопічні ознаки трави чистецю Зібольда

Листя. В епідермі листя (рис. 2) окрім базисних клітин розпізнаються продихові комплекси діацитного типу і трихоми. Епідермальні клітини з тонкими, більш чи менш звивисто-хвилястими бічними стінками. Над жилками епідерма вузькоклітинна. Продихові комплекси розподілені між жилок рівномірно, розміщені на одному рівні з епідермальними клітинами.

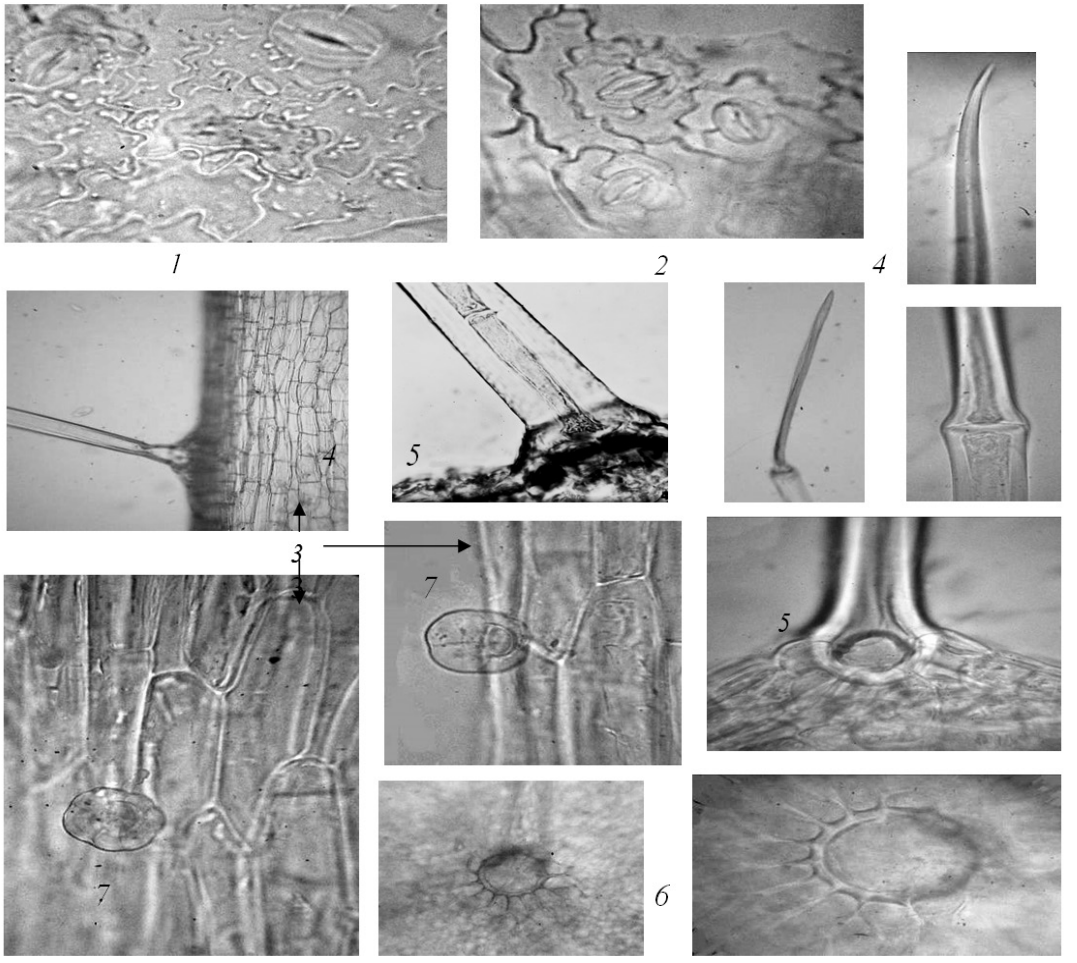


Рис. 2. **Фрагменти листкової пластинки**:
1 – верхня епідерма, *2* – нижня епідерма, *3* – епідерма над жилкою,
4 – прості волоски, *5* – підведена підставка волоска, *6* – місце прикріплення волоска (вид знизу), *7* – залозисті волоски

На нижній епідермі продихів більше, ніж на верхній. Трихоми епідерми (рис. 2, *4*) листкової пластинки і черешка прості криючі й залозисті. Прості волоски 2–4-клітинні, видовжені, мають потовщену оболонку. Залозисті трихоми представлені ефіроолійними залозками і головчастими волосками.

Головна жилка видається знизу і заглиблена зверху. Із нижньої сторони над провідними пучками розміщено декілька шарів коленхіми, що переходить у коленхіматозну паренхіму. Черешок (рис. 3) із крильцями, опушений довгими, підведеними міцними простими волосками. Центральний провідний пучок великий, ксилема променista, флоема з крахмалоносною ендодермою. Під епідермою нижньої опуклої сторони 2–3 шари коленхіми.

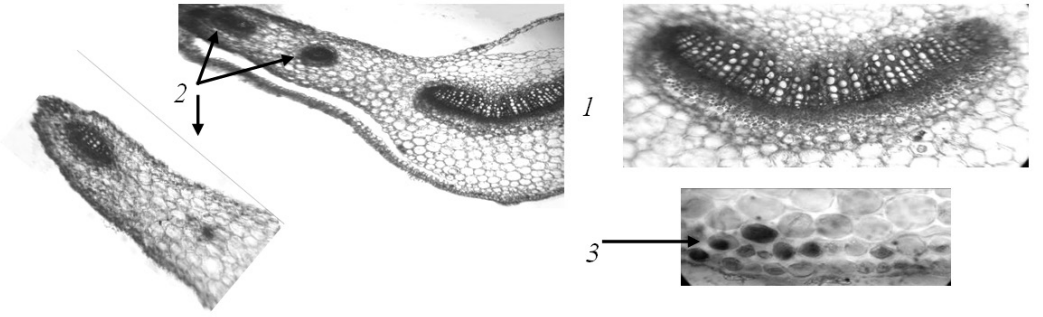


Рис. 3. **Фрагменти поперечних зрізів черешка:**
1 – центральний провідний пучок, *2* – бічні провідні пучки, *3* – коленхіма

Стебло. Анатомічна будова стебел пагонів певним чином змінюється залежно від формації. Головний пагін та пагони відновлення у верхній і середній зонах мають пучкову і перехідну будову (рис. 4), нижня зона (рис. 5) набуває від перехідної до безпучкової будови. Вторинні зміни і стовщення стебла відбиваються у збільшенні площі серцевини, яка у центральній частині швидко руйнується, а також значному розростанні ксилеми основних реберних провідних пучків. Незначного збільшення і злиття зазнають міжреберні пучки, кількість яких дорівнює спочатку 1, 3, а по мірі стовщення – 5 або 7 у кожній площині між ребрами.

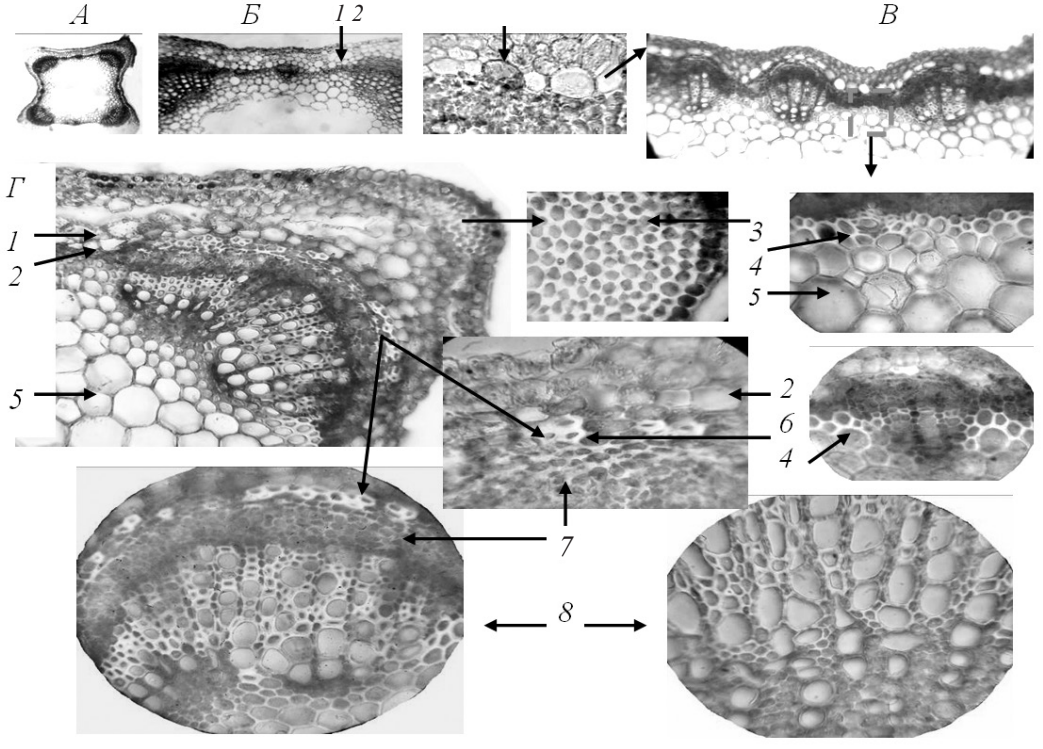


Рис. 4. **Поперечні зрізи стебла верхньої формації (*А, Б*), середньої формації між ребрами (*В*) і в зоні ребра (*Г*)**:
1 – корова паренхіма, *2* – ендодерма з секреторними клітинами, *3* – кутова коленхіма, *4* – міжпучкова склеренхіма, *5* – паренхіма, *6* – лубяні волокна, *7* – флоема, *8* – ксилема

Первинна кора вузька. Між ребрами первинну кору складають 3–4 шари пухкої хлоренхіми і великоклітинна одношарова ендодерма. Серед більшості мертвих клітин ендодерми виділяються секретуючі клітини з жовтувато-коричневим вмістом і потовщеною оболонкою. У ребрах паренхіма складає 5–7 шарів, а виступи заповнює багатошарова кутова коленхіма.

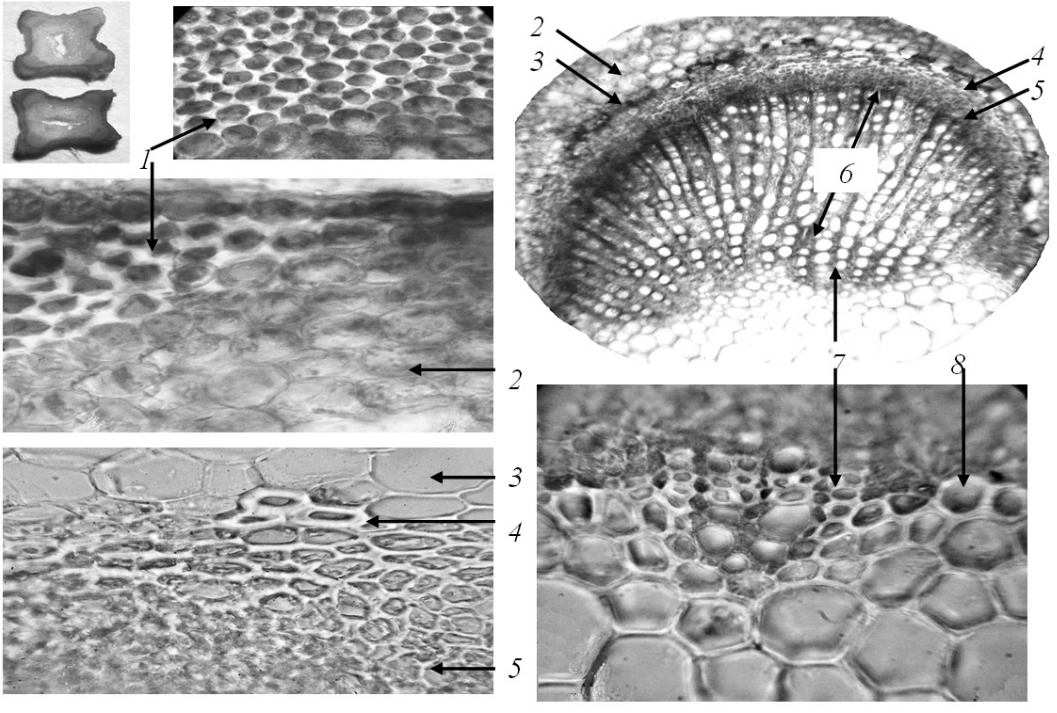


Рис. 5. **Поперечні зрізі стебла нижньої формації:**
1 – кутова коленхіма ребер; *2* – корова паренхіма; *3* – ендодерма зі секреторними клітинами; *4* – лубяні волокна; *5* – тонкостінна флоема;
6 – вторинна ксилема; *7* – первинна ксилема пучка; *8* – склеренхіма

Провідну систему центрального циліндра формують відкриті колатеральні пучки, укріплені склеренхімою. Пучки ребер набагато крупніші, з активним камбієм. До складу флоеми входять малочисленні групи або відокремлені вузькі луб'яні волокна та дрібноклітинні тонкостінні елементи. Ксилема представлена усіма типовими трахеальними елементами і волокнами, розміщеними променисто. У міжреберних ділянках дрібні пучечки аналогічної будови з'єднує склеренхіма.

У потовщених стеблах нижньої формації (рис. 5) спостерігають розрослі реберні пучки з вузькою флоемою та розрослою вторинною ксилемою. Міжреберні дрібні пучки зближені та злиті. Серцевинна паренхіма центральної частини стебла зруйнована.

Епідерма стебел (рис. 6) із трихомами, ідентичними трихомам листя. Базисні клітини епідерми ребер вузькі, бічні стінки тонкі, а радіальні скошені або клиноподібно зістиковані. На площинах між ребер епідермальні клітини менш видовжені. Прості волоски грубі, довгі, гострі, з міцною, стовщеною базальною клітиною і піднесеною підставкою. Вони не утворюють густого опушення, зустрічаються рідше, ніж залозки з невеликою жовтою 8-клітинною голівкою. Продихові комплекси (рис. 6, 7) своєрідного складу і будови. Біляпродихові клітини секретуючі, відрізняються розміром і формою від епідермальних, їх кількість (від 2 до 5) і взаємне розміщення не постійні.

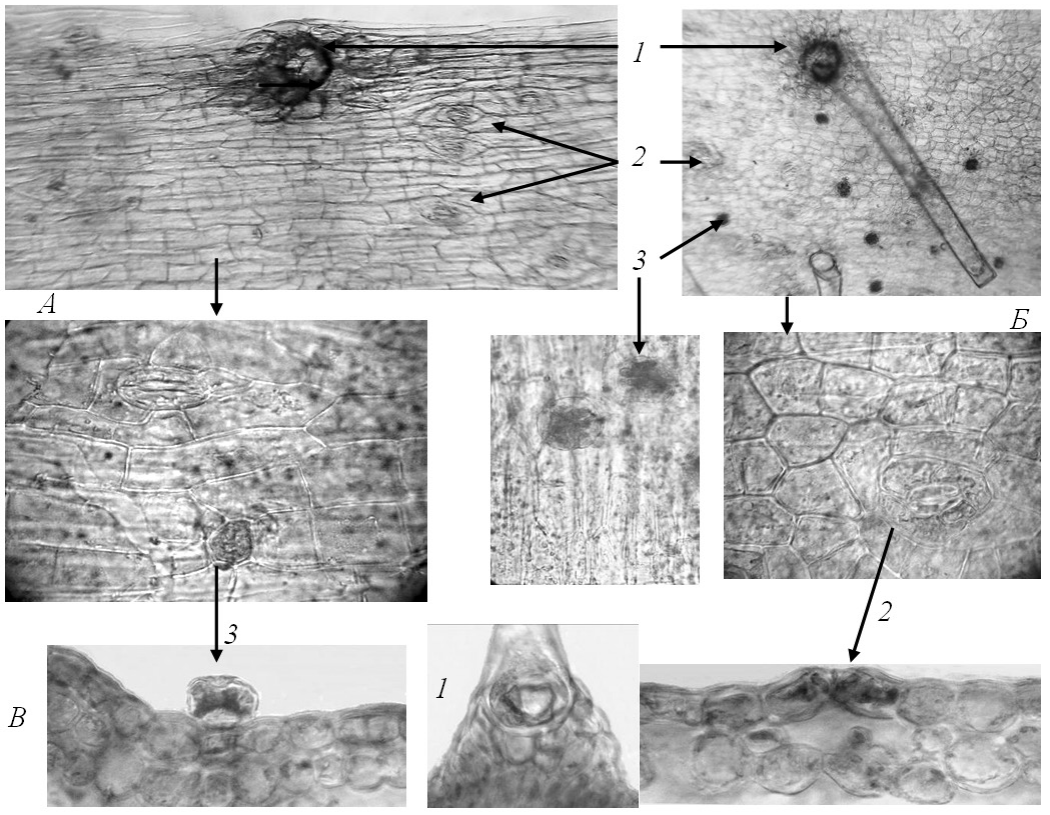


Рис. 6. **Епідерма стебла**:
А – із поверхні над ребрами; *Б* – із поверхні між ребрами; *В* – на поперечних зрізах; *1* – криючий волосок; *2* – продихи; *3* – залозки

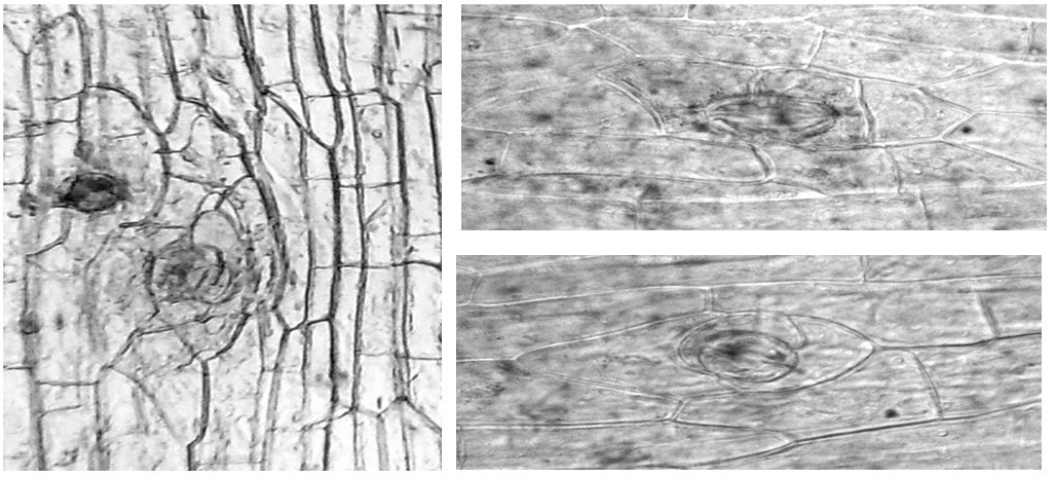


Рис. 7. **Продихові комплекси епідерми стебла**

*Складові квітки***.** Чашечка (рис. 8) із п'ятьма гострими зубцями, тонкими жилками, зовні густо опушена, особливо по жилкам і зубцях. Прості волоски різні за розміром, видоспецифічні: 1–4-клітинні, гострі, на підведеній багатоклітинній розетці, зі штрихувато-бородавчастою або гладкою кутикулою. Дуже рідко по жилкам зустрічаються головчасті волоски на короткій одноклітинній ніжці, з кулястою темною голівкою. Найрясніше розміщені специфічні залозисті волоски з видовженою,

двоклітинною тонкостінною ніжкою, багатоклітинною піднесеною розеткою і двоклітинною шаруватою голівкою з жовтим секретом. Продихи малочисленні.

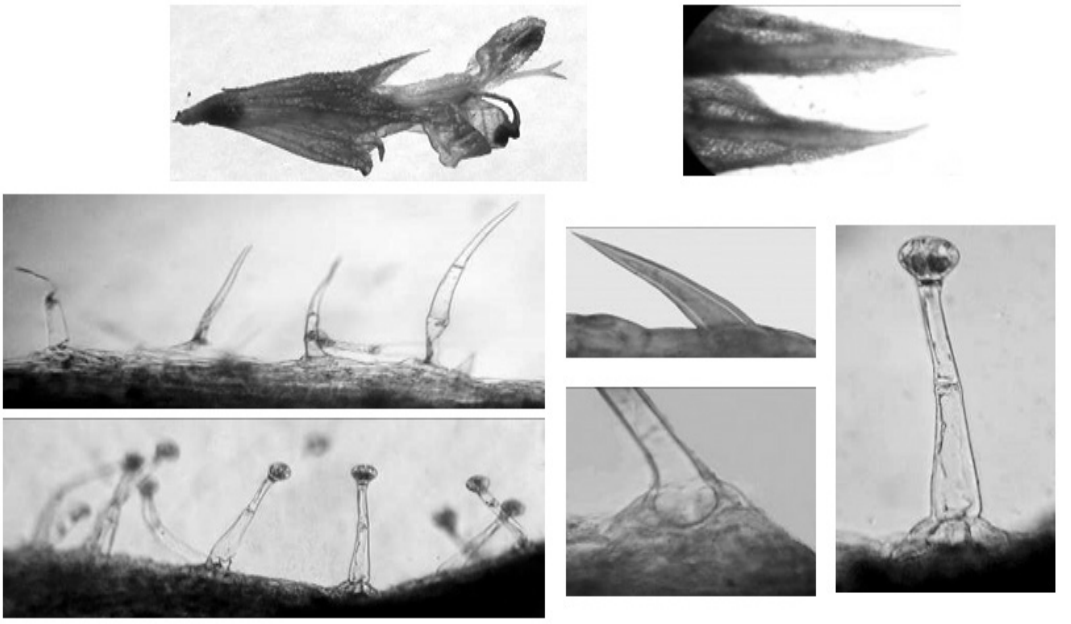


Рис. 8. **Чашечка і її трихоми**

Віночок (рис. 9). Лопаті відгину віночка із сосочкуватою епідермою, над жилками клітини видовжені, з багатьма трихомами, рівноцінними тим, що й на чашечці. Трубка віночка вкрита епідермою з вузьких, продовгуватих клітин, волоски менш численні. Жилки найчастіше 2–3-судинні. Тичинкові нитки опушені типовими для квітки волосками, приймочка дволопатева, бахромчасто-сосочкувата.

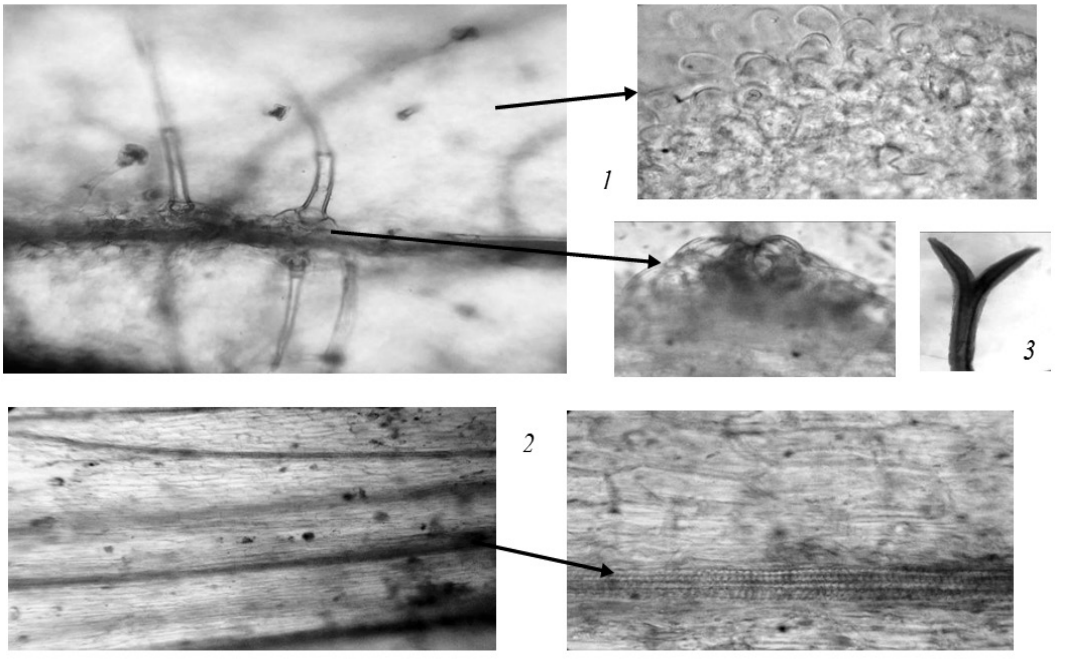


Рис. 10. **Складові віночка й маточки:**
1 – лопаті відгину; *2* – трубка віночка; *3* – приймочка маточки

Висновки

1. Вивчено морфолого-анатомічні ознаки чистецю Зібольда та визначено основні макро- та мікроскопічні діагностичні ознаки кореневих бульб, стебла, квітки та листя, які будуть використані під час стандартизації лікарської сировини – розроблення методик контролю якості «Чистецю Зібольда трава» та «Чистецю Зібольда кореневі бульби».

2. Основними анатомічними діагностичними ознаками кореневих бульб є добре розвинена паренхіма, що запасає вуглеводи, переважає тетрасахарид стахіози, корова частина відмежована від центрального циліндра виразною ендодермою, клітини якої великі, 4–6-кутні, з потовщеною окорковілою оболонкою і жовтувато-коричневим вмістом; листя – епідерма з продихами діацитного типу, значна кількість трихом, клітини верхньої епідерми тонкі, зі звивисто-хвилястими бічними стінками; нижня епідерма з численними продихами, простими 2–4-клітинними видовженими волосками, з потовщеною оболонкою та залозистими трихомами і ефіроолійними залозками; стебла – епідерма з трихомами, ідентичними листковим, базисні клітини епідерми ребер вузькі, прості волоски довгі, гострі, з міцною, стовщеною базальною клітиною; квітки – чашечка з п'ятьма гострими зубцями, тонкими жилками, густо опушена, зі специфічними залозистими волосками з видовженою, двоклітинною тонкостінною ніжкою, багатоклітинною піднесеною розеткою і двоклітинною шаруватою голівкою з жовтим секретом; трубка віночка з епідермою, клітини якої вузькі, продовгуваті, волосків незначна кількість.

Список використаної літератури

1. Рослинництво. Стахіс: вирощування і розмноження [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.webfermerstvo.org.ua/roslynnyctvo/stahis-vyroshhuvannja-i-rozmnozhennja.php

2. *Сотников В*. Стахіс або китайский артишок // Земля моя годувальниця. – 2013. – № 44 (722). – С. 9.

3. *Барыкина Р. П., Веселова Т. Д., Девятов А. Г.* и др. Справочник по ботанической микротехнике. Основы и методы. – М.: Изд-во МГУ, 2004. – 312 с.

4. Туманян А. Ф.*, Молчанова М. А.* Овощной стахис (*Stachys sieboldii* Miq.): здоровый посадочный материал как результат клонального микроразмножения // Аграрная наука. – 2013. – № 2. – С. 16–17.

5. *Фурст Г. П.* Методы анатомо-гистохимического исследования растительных тканей. – М.: Наука, 1979. – 154 с.

Надійшла до редакції 2 серпня 2016 року.

С. М. Марчишин[1], Л. В. Гусак[1], Л. М. Серая[2]
[1] ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины»
[2] Национальный фармацевтический университет, Харьков

МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТРАВЫ И КЛУБНЕЙ ЧИСТЕЦА ЗИБОЛЬДА (*STACHYS SIEBOLDII* MIQ.)

Ключевые слова: чистец Зибольда, морфолого-анатомические признаки, трава, клубни

АННОТАЦИЯ

Чистец Зибольда (стахис) (*Stachys Sieboldii* Miq.) – многолетнее растение семейства яснотковых (*Lamiaceae*), в культуре выращивают как однолетнее.

Стахис используют в китайской и тибетской народной медицине при лечении туберкулеза, гипертонии и как успокаивающее средство. Биологически активные вещества, содержащиеся в клубнях, влияют на углеводный и липидный обмен, снижают артериальное давление, содержание холестерина в крови.

Цель наших исследований – изучить морфолого-анатомическое строение травы и клубней чистеца Зибольда, определить их диагностические признаки.

Микроскопический анализ осуществляли с помощью микроскопа МБР-1 и МБИ-6 ЛОМО. Микрофотосъемка сделана фотокамерой D-580 ZOOM/C-460 ZOOM/X-400.

Стебли четырехгранные, опушены длинными волосками, внутри полые. Листья супротивные, короткочерешковые, опущены с верхней и нижней поверхности, целостные, овально-яйцевидные,

с крупнозубчатым краем. Цветки собраны по 4–5 в сидячие полумутовки в пазухах верхушечных сближенных листьев.

Клубни продолговатые, с последовательными утолщениями и перетяжками, цвета слоновой кости с перламутровым отливом.

Установлено, что основными анатомическими диагностическими признаками клубней чистеца Зибольда являются хорошо развитая паренхима, запасающая углеводы, где преобладает тетрасахарид стахиоза, корковая часть отделена от центрального цилиндра выразительной эндодермой с большими, 4–6-угольными, с утолщенной оболочкой клетками и желтовато-коричневым содержимым. Верхняя эпидерма листьев с устьицами диацитного типа, большим количеством трихом. Клетки верхней эпидермы тонкие, с извилисто-волнистыми боковыми стенками; нижняя эпидерма с многочисленными устьицами, простыми 2–4-клеточными удлиненными волосками, с утолщенной оболочкой, с железистыми трихомами и эфирномасличными железками. Эпидерма стебля с трихомами, идентичными листовым, базисные клетки эпидермиса ребер узкие, простые волоски длинные, острые, с утолщенной базальной клеткой. Чашечка с пятью острыми зубцами, тонкими жилками, опушена специфическими железистыми волосками с удлиненной, двуклеточной тонкостенной ножкой, многоклеточной поднятой розеткой и двуклеточной слоистой головкой с желтым секретом. Клетки эпидермы трубки венчика узкие, продолговатые, с незначительным количеством волосков.

В результате макро- и микроскопического анализа установлены основные диагностические морфологические и анатомические признаки травы и клубней чистеца Зибольда, которые будут использованы для идентификации лекарственного сырья.

S. M. Marchyshyn [1], L. V. Husak [1], L. M. Sira [2]
[1] SHPE « Gorbachevsky Ternopol State Medical University of Ministry of Health of the Ukraine»
[2] National University of Pharmacy, Kharkiv

MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL RESEARCH OF HERBS AND ROOT TUBERS STACHYS SIEBOLD (*STACHYS SIEBOLDII* MIQ.)

Key words: Stachys Siebold, morphological and anatomical features, herbs, root tubers

A B S T R A C T

Stachys Siebold (*Stachys Sieboldii* Miq.) – is a perennial herb of the family *Lamiaceae*, culture is grown as an annual.

Stahis used in Chinese and Tibetan folk medicine for the treatment of tuberculosis , hypertension and as a sedative . Biologically active agents contained in tubers affect carbohydrate and lipid metabolism, reduce blood pressure, blood cholesterol.

To determine main diagnostic characters of the crude drugs morphological and anatomical investigation of stachys Siebold herbs and root tubers.

Microscopic analysis was performed using a microscope MBR-1 is the IBI-6 LOMO. Photomicrography made by camera D-580 ZOOM/ C-460 ZOOM/ X-400.

Stems quadrangular, covered with long hairs, hollow inside. Leaves opposite, short, omitted from the upper and lower surfaces, integral, oval-ovate, coarsely toothed margins. The flowers are collected in 4–5 rare whorls, which are combined in long spike-like inflorescences.

Tubers oblong, with successive bulges and constrictions, ivory, pearl shimmer.

It was established that the main anatomic diagnostic features of stachys Siebold tubers is a well-developed parenchyma, stock up the carbohydrates, which is dominated by tetrasaccharide stachyose, primary cortex is separated from the central cylinder with large expressive endoderm, with thickened walls cells and yellowish-brown contents. The upper leaf epidermis with stomata diacytic type, lots of trichomes. Upper epidermis cells are thin, with winding, undulating side walls; lower epidermis with numerous stomata, simple 2–4-cell extended hairs, with thickened walls, with glandular trichomes and essential oil glands. The epidermis of the stem with trichomes identical sheet, the basic cells of the epidermis ribs narrow, simple hairs long, sharp, with thickened basal cell. Calyx with five sharp-pointed teeth, thin veins, pubescent specific glandular hairs with a long, two-cell thin stalks, multicellular raised rosette and two-cell layered head with a yellow secret. The cells of the epidermis of the corolla tube narrow, oblong, with few hairs.

As a result of the macro and microscopic analysis were established basic diagnostic morphological and anatomical features of stachys Siebold herbs and root tubers, which will be used to identify new drug raw materials.

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

УДК 58.085+582.929.4+615.32
І. А. САС, здобувач, А. Р. ГРИЦИК, д-р фарм. наук, проф.,
М. В. МЕЛЬНИК, здобувач
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

ДОСЛІДЖЕННЯ МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНИХ ОЗНАК ВИДІВ РОДУ БУКВИЦЯ (*BETONICA* L.)

Ключові слова: види роду Буквиця, морфолого-анатомічні ознаки, листя, стебло, квітки, черешок

Важливим етапом розроблення методик контролю якості лікарської рослинної сировини є морфолого-анатомічні дослідження, які дають змогу ідентифікувати лікарську рослинну сировину повністю і встановити її відповідність ботанічній назві. Особливо важливо дослідити таксономічно близькі види, виявити основні відмінності між ними та встановити діагностичні морфолого-анатомічні ознаки сировини кожного виду.

В Україні відома одна дикорosла форма буквиці – буквиця лікарська *(Betonica officinalis* L.*)*. Серед українських форм ряду *Betonica officinalis* L. розрізняють три види, які зростають у різних регіонах України: буквиця короткозуба (*Betonica brachydonta* Klok.) – карпатський гірський вид; буквиця перебільшена (*Betonica perаucta* Klok.*)* – рівнинний вид, поширений на більшості території України; буквиця темнувата (*Betonica fuska* Klok.) – гірський кримський вид [1–3].

Види буквиці поширені майже по всій Україні, зростають на освітлених ділянках світлохвойних та змішаних лісів, лісових галявинах, суходільних луках. Зустрічається буквиця на слабо-кислих, свіжих супіщаних і суглинистих ґрунтах.

Буквиця короткозуба являє собою карпатський або східнокарпатський ендем (Закарпатська, Івано-Франківська, Чернівецька, Львівська обл.). Зростає на лісових низькогірних луках, узліссях, галявинах, на висоті до 1 000 м. Буквиця перебільшена поширена у Східній Європі. Росте по всій рівнинній частині України (переважно Івано-Франківська, Львівська, Дніпропетровська, Миколаївська, Одеська та Херсонська обл.), на узліссях і галявинах широколистяних або мішаних лісів, у степових гайках і заростях кущів, іноді на степових схилах. Буквиця темнувата – ендем гірського Криму, зростає у гірських лісах, переважно на верхній межі, по узліссях і галявинах, на яйлах біля межі лісу – по луговинах з лучно-степовою рослинністю. Буквиця темнувата зростає тільки в гірській і передгірній частинах Криму (околиці м. Сімферополь, г. Ай-Петрі, г. Чатир-Даг, г. Чорна) [2, 4–6].

В Україні буквицю застосовують лише в народній медицині. Настій буквиці виявляє гіпотензивну, седативну, протизапальну, відхаркувальну, обволікаючу, сечогінну, жовчогінну, протипухлинну дію. Настій використовують при серцево-судинних захворюваннях, туберкульозі легень, бронхіальній астмі, трахеїті, гострих респіраторних інфекціях, легеневих кровотечах, захворюваннях печінки, гіперацидному гастриті, нефриті, пієлонефриті, запальних процесах сечових шляхів, подагрі, ревматизмі та ревматоїдному артриті; зовнішньо – при ангінах, гайморіті і хронічному риніті, як ранозагоювальний та противиразковий засіб [4, 5, 7, 8].

Враховуючи те, що більшість авторів об'єднують українські види роду Буквиця у один збірний вид буквиця лікарська (*Betonica officinalis* L.), перспективним є проведення порівняльного анатомо-морфологічного дослідження цих видів із метою їх діагностики.

© Колектив авторів, 2016

Метою нашої роботи було вивчення морфолого-анатомічної будови листя, квіток та стебла буквиці перебільшеної та буквиці короткозубої зі встановленням діагностичних ознак сировини.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження була трава буквиці короткозубої та буквиці перебільшеної, заготовлена під час цвітіння (червень–липень) на території Івано-Франківської області в 2013–2014 рр.

Для дослідження використовували повітряно-суху та свіжозібрану і фіксовану у суміші гліцерин–спирт–вода (1:1:1) рослинну сировину. Вивчення ознак морфологічної будови сировини здійснювали за загальноприйнятими методами [9, 10]. Сировину розглядали неозброєним оком та за допомогою лупи (×10) за денного освітлення. Анатомічні ознаки органів буквиці вивчали на відпрепарованій епідермі та препаратах із поверхні під мікроскопами ЛОМО Р-1 (Росія) та REICHERT L.4 (Австрія) (окуляр – × 7, × 10, × 15, об'єктиви – × 10, × 20, × 40). Отримані дані фіксували за допомогою схематичних рисунків та фотографій, зроблених фотокамерою Canon A 720 IS.

Результати дослідження та обговорення

Види роду Буквиця *(Betonica* L.*)* – жорстковолосисті, з простим або малорозгалуженим стеблом рослини. Листя довгасто-яйцевидне, зарубчасто-пилчасте, тупе, при основі серцевидне; нижнє – довгочерешкове, звичайно скупчене в прикореневу розетку, верхнє – майже сидяче. Кільця квіток зближені в густе колосовидне суцвіття. Віночок двогубий, світло-жовтий або пурпуровий; трубочка його зігнута, всередині з волосистим кільцем або без кільця; верхня губа опукла, прямостояча, нижня – відігнута, глибоко-трилопатева, з більшою середньою лопаттю. Чашечка трубчасто-дзвониковидна, з п'ятьма жилками та однаковими остюковидно-загостреними зубцями. Тичинок чотири, нитки їх голі; гнізда пиляків паралельні або майже паралельні. Лопаті приймочки майже однакові. Плід – із чотирьох тупих на верхівці горішків. Мінливими ознаками для видів роду Буквиця залежно від місця зростання є кількість пагонів, маса листя, довжина черешка, маса суцвіття [2, 5, 11, 12].

Рослини роду Буквиця (*Betonica* L.) подібні за зовнішніми ознаками, тому актуальним є вивчення морфологічних ознак досліджуваних видів, що дає можливість виділити найбільш характерні ознаки роду.

Морфологічний опис. За зовнішніми ознаками трава буквиці являє собою цільні або частково подрібнені квітучі верхівки стебел, листя, квітки.

Цільна сировина. Для ідентифікації та діагностики сировини буквиці важливими є такі макроскопічні ознаки: стебло прямостояче, просте або малорозгалужене, 20–80 см заввишки. Листя супротивне, просте, видовженояйцевидне, зарубчасте, тупе, біля основи серцевидне; прикореневе — в розетці, довгочерешкове, стеблове — сидяче. Квітки зигоморфні, пурпурові, зібрані в зближені кільця, що утворюють щільне колосовидне суцвіття. Запах специфічний. Смак гіркий.

У результаті дослідження встановлено, що відмітними морфологічними діагностичними ознаками видів роду Буквиця є висота стебла, розмір та форма основи листкової пластинки, будова квітки.

Для ідентифікації видів роду Буквиця вивчено анатомічні ознаки вегетативних і генеративних органів. У процесі їх вивчення встановлено відмітні діагностичні ознаки.

Анатомічна будова стебла та черешка. Стебла видів роду Буквиця чотиригранні зі заокругленими кутами та субепідермальними тяжами коленхіми в ребрах та стінках. Ендодерма однорядна, добре виражена. В основній паренхімі периферійної частини стебла кільцем лежить велика кількість судинно-волокнистих пучків. Пучки яйцевидно-видовжені, колатеральної будови. Центральну частину стебла займає серцевина. Клітини епідермісу стебла прямостінні, витягнуті в тангентальному на-

прямку. Продиховий апарат діацитного типу (продихи оточені двома клітинами, розміщеними перпендикулярно до продихової щілини). Наявні ефіроолійні залозки з чотириклітинною головкою, рідше трапляються з шести-, та зовсім рідко – з восьмиклітинною головкою. Відмінність між видами полягає в опушеності стебла. Стебло буквиці короткозубої покрите простими багатоклітинними волосками, тоді як стебло буквиці перебільшеної густо опушене двома типами волосків: простими багатоклітинними та головчастими волосками.

Черешки буквиці короткозубої та буквиці перебільшеної на поперечному зрізі мають округлу форму з невеликими виступами, вираженість яких збільшується з віком органу, а також у напрямку від базальної до верхівкової частини. Клітини епідерми черешка прямостінні, дещо поперечновитягнуті з вервичкопотовщеними стінками (рис. 1).

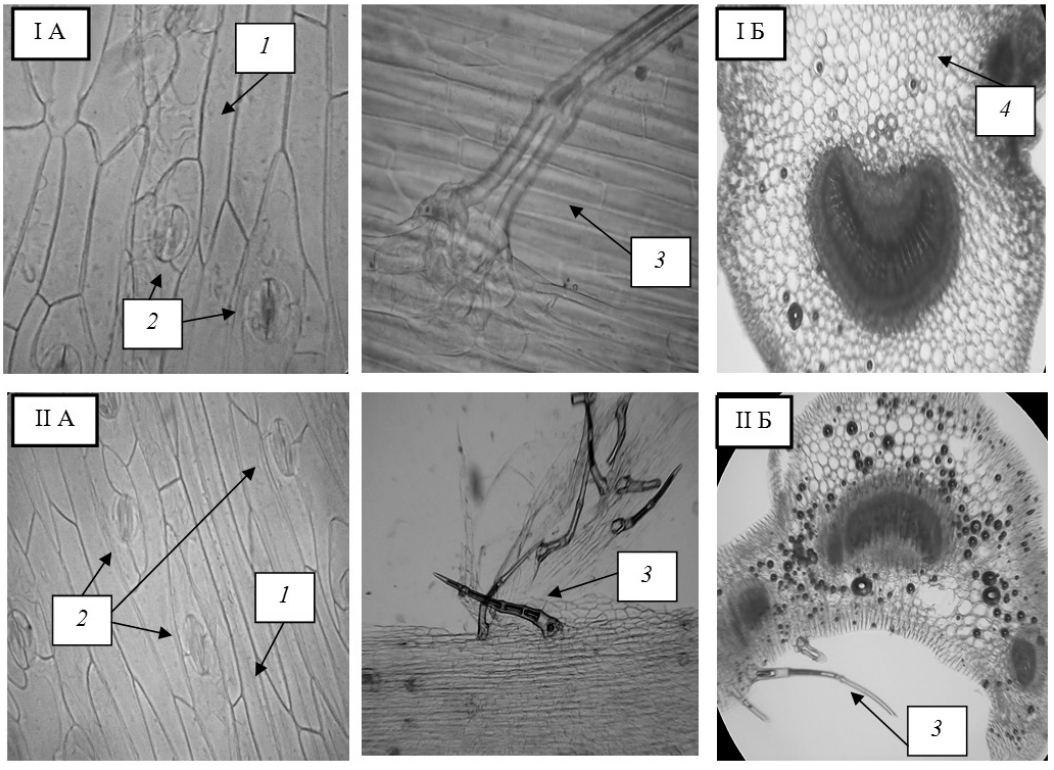


Рис 1. **Анатомічна будова стебла та черешка видів роду Буквиця:**
I – буквиця перебільшена; II – буквиця короткозуба: А – поздовжній зріз стебла; Б – поперечний зріз черешка; *1* – клітини епідермісу; *2* – продиховий комплекс; *3* – трихоми, *4* – коленхіма

Анатомічна будова листя. При мікроскопічному аналізі листя буквиці перебільшеної та буквиці короткозубої з поверхні видно верхню та нижню епідерму листя. Клітини епідермісу з верхньої і нижньої сторони зі звивистими стінками (рис. 2). Клітини верхнього та нижнього епідермісу буквиці короткозубої більш звивистостінні. Продихи розміщені на верхньому та нижньому епідермісі, продиховий апарат діацитного типу. Вздовж жилок епідермальні клітини дрібні, прозенхімні, в окремих місцях їх оболонки вервичкоподібно потовщені. Трихоми однотипні для буквиці перебільшеної та буквиці короткозубої: прості волоски – 2–4-клітинні, з повздовжньою бородавчастістю; головчасті – з овальною головкою на одноклітинній ніжці; ефіроолійні залозки, головка яких складається з 6 або 8 радіально розміщених видільних клітин на короткій ніжці.

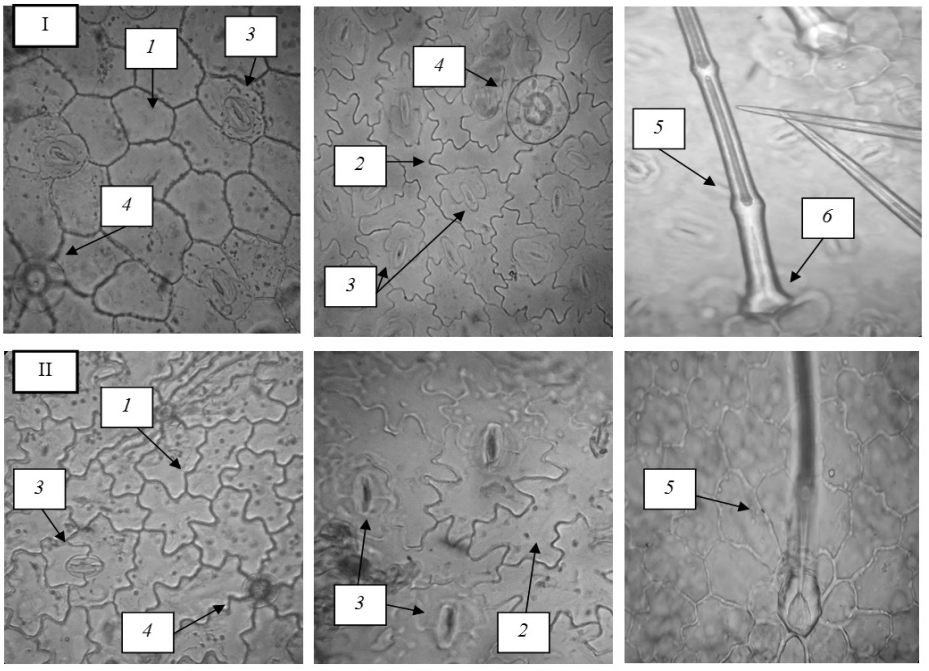


Рис 2**. Анатомічні ознаки верхнього та нижнього епідермісу листя видів роду Буквиця:**

I – буквиця перебільшена; II – буквиця короткозуба: *1* – клітини верхнього епідермісу; *2* – клітини нижнього епідермісу; *3* – продиховий комплекс (діацитний тип); *4* – ефіроолійна залозка; *5* – простий багатоклітинний волосок, *6* – місце прикріплення волоска

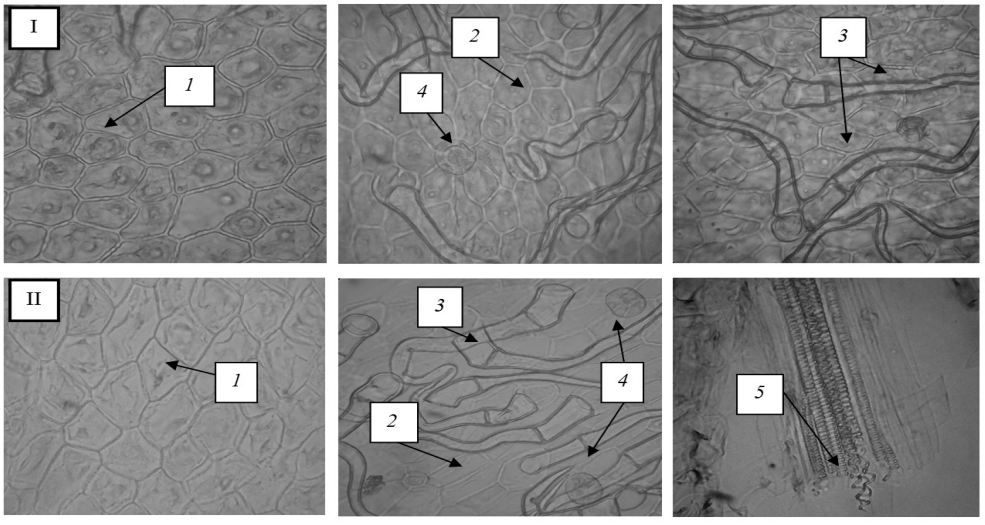


Рис 3. **Анатомічні ознаки епідермісу пелюстки квітки видів роду Буквиця:**

I – буквиця перебільшена; II – буквиця короткозуба; *1* – клітини верхнього епідермісу; *2* – клітини нижнього епідермісу; *3* – простий багатоклітинний волосок, *4* – ефіроолійні залозки; *5* – судинна система

Анатомічна будова пелюстки квітки. При розгляді пелюстки квітки буквиці (рис. 3) із поверхні видно прямостінні клітини верхнього епідермісу, клітини нижнього епідермісу слабозвивисті. Продихи діацитного типу, розміщені тільки на нижній епі-

дермі. На поверхні пелюсток трапляються прості 2–4-клітинні волоски з повздовжньою бородавчастістю та ефіроолійні залозки, які складаються з 6–8 секреторних клітин.

Основні морфолого-анатомічні діагностичні ознаки трави видів роду Буквиця, що встановлені в результаті досліджень, використані нами для розроблення проекту методів контролю якості на цю лікарську рослинну сировину.

В и с н о в к и

1. На підставі експериментальних досліджень встановлено анатомо-морфологічну будову листя, стебел та квіток видів роду Буквиця, що зростають у західному регіоні України.

2. Встановлено такі макроскопічні ознаки сировини: стебло прямостояче, просте або малорозгалужене, 20–80 см заввишки. Листя супротивне, просте, видовжено-яйцевидне, зарубчасте, тупе, біля основи серцевидне; прикореневе — в розетці, довгочерешкове, стеблове — сидяче. Квітки зигоморфні, пурпурові, зібрані в зближені кільця, що утворюють щільне колосовидне суцвіття. Відмітними морфологічними діагностичними ознаками буквиці короткозубої та буквиці перебільшеної є висота стебла, розмір та форма основи листкової пластинки, будова квітки.

3. Досліджено основні мікроскопічні ознаки надземних органів видів роду Буквиця. Для стебла це – прямостінні клітини епідермісу, витягнуті в тангентальному напрямку; продихи діацитного типу; прості багатоклітинні і головчасті волоски. Відмінність між видами полягає в ступені опушеності стебла і типах волосків. Для листкової пластинки характерні звивистостінні клітини верхнього і нижнього епідермісу, продихи діацитного типу, прості та головчасті волоски, ефіроолійні залозки. Для пелюстки квітки буквиці характерні прямостінні клітини верхнього епідермісу, слабозвивисті клітини нижнього епідермісу; продихи діацитного типу, розміщені тільки на нижньому епідермісі; прості волоски і ефіроолійні залозки.

Список використаної літератури

1. Флора СССР. В 30-ти томах / Под ред. акад. *В. Л. Комарова*. – М.: Изд-во АН СССР, 1954. – Т. XXI. – С. 237–242.

2. Флора УРСР / Під ред. члена АН УРСР *Д. К. Зерова* – К.: В-во Академії наук УРСР, 1960. – Т. IX. – С. 184–194.

3. *Доброчаева Д. Н., Котов М. И., Прокурин Ю. Н.* Определитель высших растений Украины. – К.: Фитосоциоцентр, 1999. – 2-е изд. – С. 334–336.

4. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства *Hippuridaceae – Lobeliacea*. – СПб: Наука, 1991. – 704 с.

5. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / За ред. акад. АН УРСР *А. М. Гродзінського*. – К.: Голов. ред. УРЕ, 1990. – С. 71–72.

6. *Жураківська С. П.* Морфологічні особливості ценопопуляцій *Betonica officinalis* L. в біогеоценозах українських Карпат // Питання біоіндикації та екології. – 2012. – Вип. 17, № 2 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.sites.znu.edu.ua/bioindication/issues/17-2/Zhurak.pdf

7. *Заячук Р. В., Маховська Л. Й.* Лікарські рослини, що використовуються при захворюваннях органів дихання // Вісн. Прикарпатського нац. ун-ту імені В. Стефаника. Серія біологічна. – 2011. – Вип. XV. – С. 89–93.

8. *Федорин Г. Ф., Киричек Л. Т.* Лекарственные растения в онкологии // Мистецтво лікування. – 2006. – № 12. – С. 71–72.

9. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 1-е вид., доп. 4. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – С. 151–153.

10. *Фурст Г. П.* Методы анатомо-гистологического исследования растительных тканей. – М.: Медицина, 1977. – 155 с.

11. *Жураківська С. П.* Внутрішньопопуляційна мінливість *Betonica officinalis* L. в біогеоценозах українських Карпат / Мат. III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. «Інновації та традиції в сучасній науковій думці», 21–23 серпня 2014 р., Київ [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://intkonf.org

12. *Берко Й.* Типи пагонів видів родини Губоцвітих **(***Lamiaceae***)** флори України та їхня екобіоморфологічна характеристика / Праці Наукового товариства ім. Шевченка. – Л., 2008. – Т. XXIII: Екологічний збірник. Дослідження біотичного й ландшафтного розмаїття та його збереження. – С. 146–155.

Надійшла до редакції 11 червня 2016 року.

И. А. Сас, А. Р. Грицык, М. В. Мельник
ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

ИССЛЕДОВАНИЕ МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ВИДОВ РОДА БУКВИЦА (*BETONICA* L.)

Ключевые слова: виды рода Буквица, морфолого-анатомические признаки, листья, стебель, цветы, черешок

А Н Н О Т А Ц И Я

Важным этапом разработки методик контроля качества лекарственного растительного сырья является его морфолого-анатомические исследование. Особенно важно исследовать таксономическо близкие виды, выявить основные различия между ними и установить диагностические морфолого-анатомические признаки каждого вида сырья.

Целью работы было изучение морфолого-анатомического строения листьев, цветков и стеблей буквицы преувеличенной и буквицы короткозубой.

Объектом исследования была трава буквицы преувеличенной и буквицы короткозубой, заготовленная во время цветения (июнь–июль) на территории Ивано-Франковской области в 2013–2014 гг.

Изучение макро- и микроскопических признаков сырья проводили по методикам Государственной фармакопеи Украины.

Установлены следующие макроскопические признаки: стебель прямостоячий, простой или малоразветвленный, 20–80 см высотой. Листья супротивные, простые, удлиненно-яйцевидные, зарубчастые, тупые, сердцевидные у основания; прикорневые – в розетке, длинночерешковые; стеблевые – сидячие. Цветки зигоморфные, пурпурные, собраны в сближенные кольца, образующие плотное колосовидное соцветие.

Исследованы основные микроскопические признаки надземных органов буквицы. Стебель: прямостенные клетки эпидермиса, вытянутые в тангентальном направлении; устьица диацитного типа; простые многоклеточные и головчастые волоски. Отличие между видами заключается в степени опушенности стебля и типах волосков. Для листовой пластинки характерны извилистостенные клетки верхнего и нижнего эпидермиса, устьица диацитного типа, волоски и эфирномасличные железки. Для лепестка цветка буквицы характерны прямостенные клетки верхнего эпидермиса, слабоизвилистые клетки нижнего эпидермиса; устьица диацитного типа, размещены только на нижнем эпидермисе; простые 2–4-клеточные волоски и 8-клеточные эфиромасличные железки.

Установленные основные морфолого-анатомические диагностические признаки травы видов Буквицы использованы нами при разработке проекта методов контроля качества на лекарственное растительное сырье.

I. A. Sas, A. R. Grytsyk, M. V. Melnyk
SHEE «Ivano-Frankivsk National Medical University»

STUDY OF MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL FEATURES OF *BETONICA* L. GENUS SPECIES

Key words: *Betonica* L. genus species, morphological and anatomical features, leaves, stem, flowers, petiole

A B S T R A C T

An important step in the development of quality control methods of medicinal plants is their morphological and anatomical study. It is especially important to investigate the taxonomically close species, to identify main differences between them and to establish diagnostic morphological and anatomical features of each type of raw material.

The aim of the work was to study the morphological and anatomical structure of leaves, flowers and stems of *Betonica peraucta* L. and *Betonica brachydonta* L.

The object of the study was herb of *Betonica peraucta* L. and *Betonica brachydonta* L. harvested during flowering (June–July) on the territory of Ivano-Frankivsk region in 2013–2014 years.

The study of macro- and microscopic features of the raw material was carried out according to the procedures, described in the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Following macroscopic features were identified: stem is erect, simple or low-branched, 20–80 cm height. The leaves are opposite, simple, elongated ovate, crenate, obtuse, cordate at base; radical leaves are rosulate and long-petiolate, stem leaves are sessile. Flowers are zygomorphic, purple, collected in approximated rings, forming a dense spicate inflorescence.

The basic microscopic features of the aerial parts of *Betonica* L. species were studied. Stem: the epidermis cells are with straight walls, elongated in the tangential direction; stomata are of diacytic type; hairs are simple multicellular and capitate. The difference between the species is the degree of pubescence of the stem and type of hairs. For leaf plate the cells of the upper and lower epidermis with sinuous walls, diacytic type of stomata, hairs and essential-oil glands are characteristic. Flower petals: the upper epidermis cells are with straight walls, the lower epidermis cells are with slightly sinuous walls; stomata of diacytic type are placed only on the lower epidermis; simple hairs have 2–4 cells; essential oil glands have 8 cells.

Identified basic morphological and anatomical diagnostic features of *Betonica* L. species were used in the development of methods of medicinal plant raw materials quality control.

Електронна адреса для листування з авторами: sas.ira@mail.ru

УДК 615.014.07:615.322:582.923.1
С. М. МАРЧИШИН, д-р фарм. наук, проф., Л. І. СТОЙКО,
І. С. ДАХИМ, канд. фарм. наук
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

ВИЗНАЧЕННЯ ЯКІСНОГО СКЛАДУ ТА КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ КИСЛОТ ГІДРОКСИКОРИЧНИХ У ТИРЛИЧУ ХРЕЩАТОГО ТРАВІ (*GENTIANA CRUCIATA* L.)

Ключові слова: кислоти гідроксикоричні, тирлич хрещатий, спектрофотометричний метод, високоефективна рідинна хроматографія

Тирлич хрещатий (*Gentiana cruciata* L.) – багаторічна трав'яниста рослина родини тирличеві (*Gentianaceae*). Ареалом поширення досліджуваного об'єкта є територія України, а саме південна частина лісових районів, лісостеп та Крим. Зростає тирлич хрещатий на сухих луках і схилах, серед чагарників, у молодих рідких соснових лісах та по узліссях.

Із давніх-давен рослину широко застосовують у народній медицині для збудження апетиту, стимулювання секреції травних залоз, посилення моторики травного каналу, а також як протизапальний, антисептичний та антигельмінтний засіб [1]. Фармакологічна активність тирличу хрещатого зумовлена наявністю біологічно активних речовин (БАР), вміст яких недостатньо вивчений. Одними з таких БАР є кислоти гідроксикоричні.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом для досліджень була тирличу хрещатого трава, заготовлена на території урочища Волове Тернопільської області у період цвітіння рослин у 2014 році.

Наявність кислот гідроксикоричних у тирличу хрещатого траві встановлювали за реакцією з розчином ферум (III) хлориду.

Для визначення якісного складу кислот гідроксикоричних готували спиртово-водний витяг із сировини. Для цього 2,0 г подрібненої сировини вміщували у колбу ємністю 250 мл і заливали 70 мл етанолу (20%, об/об) *Р*. Колбу приєднували до зворотного холодильника і нагрівали на водяній бані протягом 15 хв. Отриманий витяг фільтрували через паперовий фільтр. Екстракцію сировини повторювали двічі новими порціями екстрагента. Об'єднані витяги концентрували і хроматографували на папері Filtrak FN 4 (ПХ – хроматографія на папері) у системі розчинників: *н*-бутанол–кислота оцтова–вода (4:1:2). Хроматограму висушували у сушильній шафі та розглядали в ультрафіолетовому світлі до і після проявлення парами амоніаку.

Кількісний вміст суми кислот гідроксикоричних визначали відповідно до вимог Європейської фармакопеї методом спектрофотометрії.

Вихідний розчин. 0,2 г (точна наважка) подрібненої на порошок сировини вміщували у колбу об'ємом 250 мл, додавали 190 мл етанолу (50%, об/об) *Р*, нагрівали зі зворотним холодильником на водяній бані протягом 30 хв, охолоджували до кімнатної температури та фільтрували у мірну колбу ємністю 200 мл. Фільтр промивали 10 мл етанолу (50%, об/об) *Р* і промивну рідину фільтрували у ту саму мірну колбу. Доводили об'єм розчину етанолом (50%, об/об) *Р* до позначки і перемішували.

Випробовуваний розчин. 1 мл вихідного розчину вміщували у мірну колбу ємністю 10 мл, послідовно додавали, перемішуючи після кожного додавання, 2 мл 0,5 М

© Колектив авторів, 2016

розчину кислоти хлоридної *Р*, 2 мл свіжоприготовленого розчину 10 г натрію нітриту *Р* і 10 г натрію молібдату *Р* у 100 мл води *Р*, 2 мл натрію гідроксиду розчину розведеного *Р*, доводили об'єм розчину водою *Р* до позначки та перемішували.

Компенсаційний розчин. 1 мл вихідного розчину вміщували у мірну колбу об'ємом 10 мл, послідовно додавали, перемішуючи після кожного додавання, 2 мл 0,5 М розчину кислоти хлоридної *Р* і 2 мл натрію гідроксиду розчину розведеного *Р*, доводили об'єм розчину водою *Р* до позначки та перемішували.

Відразу вимірювали оптичну густину випробовуваного розчину за довжини хвилі 505 нм у кюветі з шаром завтовшки 10 мм, використовуючи як розчин порівняння компенсаційний розчин.

Вміст суми кислот гідроксикоричних, у перерахунку на кислоту розмаринову, у відсотках, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A \cdot 5}{m},$$

де *А* – оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 505 нм;

m – маса наважки випробуваної сировини, г [2].

Дослідження якісного складу та кількісного вмісту кислот гідроксикоричних у траві *Gentiana cruciata* L. виконували також методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Хроматографічне розділення здійснювали на рідинному хроматографі Agilent 1200 3 D LC System Technologies (США) із діодноматричним детектором G1315C, на колонці Supelco Discovery C18 HPLC column 5 мкм, за температури термостата колонок 25 °С. Введення проби здійснювали автосамплером, обсяг проби 10 мкл, швидкість потоку − 0,7 мл/хв, робочий тиск елюента – 10 000–12 000 кПа.

Для приготування рухомої фази використовували ацетонітрил марки Chromasolv gradient grade, for HPLC, > 99,9% (Sigma-Aldrich), кислоту ортофосфатну − Chromasolv gradient grade, for HPLC, > 99,9% (Sigma-Aldrich), бідистильовану воду отримували на Simplicity SIMSV00 Water Purification System Millipore (Merck KGaA, Darmstadt, Німеччина). Для екстракції кислот гідроксикоричних застосовували метанол марки Chromasolv gradient grade, for HPLC, > 99,9% (Sigma-Aldrich). Стандартні речовини − хлорогенова, кофейна, *п*-кумарова, ферулова, розмаринова кислоти − виробництва Sigma Chemical Co.

Підготовка проб для аналізу: близько 1 г рослинної сировини (точна наважка), екстрагували 50 мл 60%-го розчину метанолу *Р* протягом 15 хв на водяній бані зі зворотним холодильником за перемішування. Після цього фільтрували, кількісно переносили в мірну колбу ємністю 100 мл і доводили до мітки об'єм розчину 60%-м метанолом *Р*. Одержаний розчин відфільтровували через мембранний фільтр із розміром пор 0,45 мкм.

Для поділу фенольних сполук застосовували такі умови: градієнтне елюювання сумішшю бідистильованої води підкисленої кислотою ортофосфатною до pH = 2,85 (А) і ацетонітрилу (В): 0 хв 5% «В», 8 хв 8% «В», 15 хв 10% «В», 30 хв 20% «В», 40 хв 40% «В», 41–42 хв 75% «В», 43–50 хв 5% за довжини детектування 320 і 330 нм [3, 4, 5].

Результати дослідження та обговорення

У результаті взаємодії спиртово-водного витягу з розчином ферум (III) хлориду спостерігали появу зелено-сіруватого забарвлення, що свідчить про наявність у тирличу хрещатого траві сполук фенольної природи.

Методом ПХ у досліджуваній сировині тирличу хрещатого виявлено наявність ферулової, розмаринової, неохлорогенової та кофейної кислот (рис. 1).

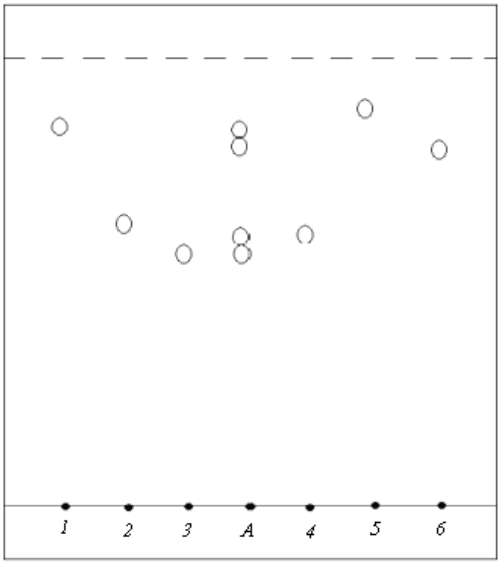


Рис. 1. **Хроматограма водно-спиртового витягу трави *Gentiana cruciata* L.(*A*):**
1 – кислота ферулова; *2* – кислота хлорогенова; *3* – кислота розмаринова;
4 – кислота неохлорогенова; *5* – кислота *п*-кумарова; *6* – кислота кофейна.
Система розчинників: *н*-бутанол–кислота оцтова–вода (4:1:2)

Хроматографічну характеристику ідентифікованих кислот гідроксикоричних наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Хроматографічна характеристика кислот гідроксикоричних, виявлених у тирличу хрещатого траві

Кислоти гідроксикоричні	Забарвлення		Rf
	в УФ-світлі	+ пари амоніаку	
Кислота ферулова	Блакитне	Фіолетово-блакитне	0,85
Кислота розмаринова	Блакитне	Зелено-блакитне	0,56
Кислота неохлорогенова	Блакитне	Зелено-блакитне	0,61
Кислота кофейна	Блакитне	Світло-блакитне	0,80

Кількісний вміст суми кислот гідроксикоричних, визначених спектрофотометричним методом, у перерахунку на кислоту розмаринову наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Метрологічна характеристика результатів кількісного вмісту суми кислот гідроксикоричних у тирличу хрещатого траві

m	f	X_i	$X_{сер}$	S^2	$S_{сер}$	P	$t(P,f)$	Кількісний вміст	ε, %
5	4	3,7622	3,7525	0,00004429	0,0030	0,95	2,78	3,7525 ± 0,0083	0,220
		3,7452							
		3,7476							
		3,7524							
		3,7549							

Результати визначення індивідуальних кислот гідроксикоричних тирличу хрещатого трави методом ВЕРХ наведено на рис. 2 та у табл. 3.

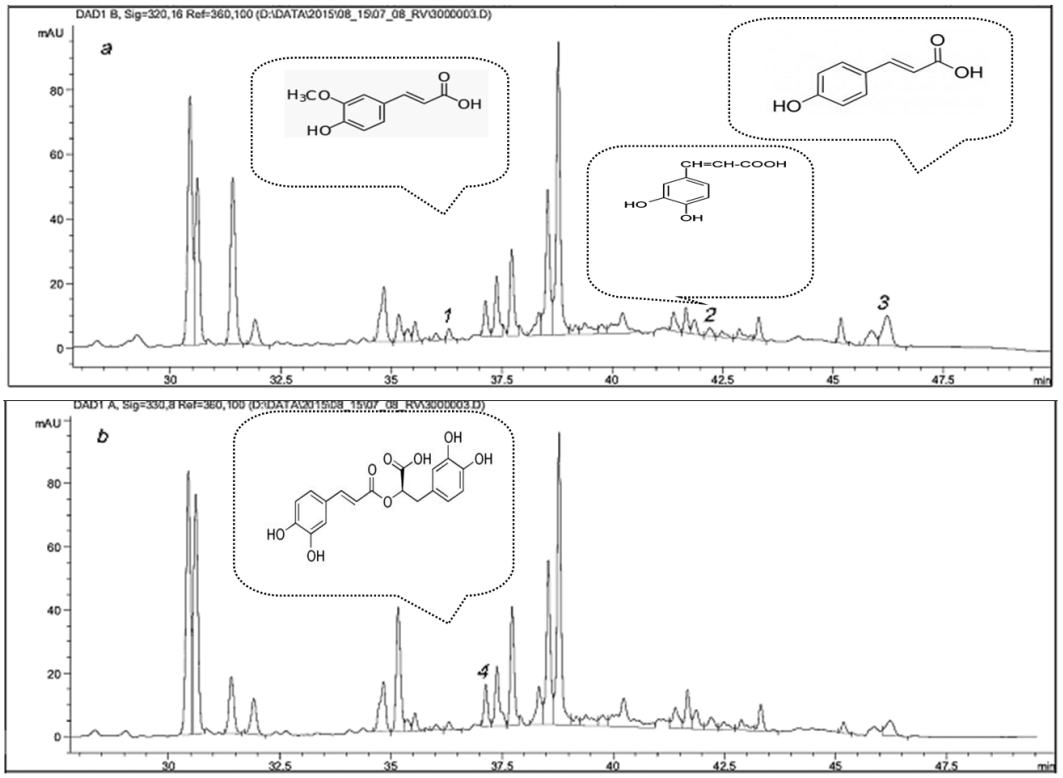


Рис. 2. **Хроматограма водно-спиртового витягу трави *Gentiana cruciata* L. за λ = 320 нм (*a*) та λ = 330 нм (*b*):**
1 – кислота ферулова; 2 – кислота кофейна; 3 – кислота *n*-кумарова, *4* – кислота розмаринова

Таблиця 3

Кількісний вміст індивідуальних кислот гідроксикоричних у траві *Gentiana cruciata* L.

БАР	УФ-спектр λ_{max}, нм	RT, хв	Кількісний вміст, %
Кислота ферулова (3-метокси-4-гідроксикорична кислота)	320	36,305	$10{,}58 \cdot 10^{-3}$
Кислота кофейна (3,4-дигідроксикорична кислота)	320	42,208	$19{,}36 \cdot 10^{-3}$
Кислота *n*-кумарова (4-гідроксикорична кислота)	320	46,229	$16{,}04 \cdot 10^{-3}$
Кислота розмаринова (депсид 3,4-дигідроксикоричної кислоти)	330	37,136	$51{,}28 \cdot 10^{-3}$

За результатами ВЕРХ-аналізу встановлено, що трава *Gentiana cruciata* L. містить кислоти ферулову, кофейну, *n*-кумарову і розмаринову.

Висновки

1. Методом ПХ у тирличу хрещатого траві вперше виявлено кислоти гідроксикоричні: ферулову, розмаринову, неохлорогенову та кофейну.

2. Встановлено кількісний вміст суми кислот гідроксикоричних у тирличу хрещатого траві, що становив 3,75 ± 0,01% у перерахунку на кислоту розмаринову.

3. Методом ВЕРХ ідентифіковано 4 кислоти гідроксикоричних, вміст яких становив: ферулової – $10{,}58 \cdot 10^{-3}$%, кофейної – $19{,}36 \cdot 10^{-3}$%, *n*-кумарової – $16{,}04 \cdot 10^{-3}$%, розмаринової – $51{,}28 \cdot 10^{-3}$%. Домінуючою є кислота розмаринова.

Список використаної літератури

1. *Гродзінський А. М.* Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник. – К.: Олімп, 1992. − 544 с.

2. European Pharmacopoeia. 6th edition. – Council of Europe. – Strasbourg, France, 2007. – 3308 p.

3. *Hauser M., Ganzera M., Abel G. et al.* Determination of caffeoylquinic acids and flavonoids in Cynara scolymus L. by high perfomance liquid chromatography // Chromatographia. – 2002. – V. 56, N 7/8. – P. 407–411.

4. *Медведев Ю. В., Передеряев О. И., Арзамасцев А. П. и др.* Определение гидроксикоричных кислот в лекарственном растительном сырье и обьектах растительного происхождения // Вопр. биол. мед. фармац. химии. – 2010. – № 3. – С. 25–31.

5. *Марчишин С. М., Стойко Л. І.* Визначення фенольних сполук у траві *Centaurium erythraea* Rafn. методом ВЕРХ // Фармац. часопис. – 2014. – № 1 (29). – С. 15–17.

Надійшла до редакції 18 липня 2016 року.

С. М. Марчишин, Л. И. Стойко, И. С. Дахим
ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины»

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА И КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ КИСЛОТ ГИДРОКСИКОРИЧНЫХ В ГОРЕЧАВКИ КРЕСТОВИДНОЙ ТРАВЕ (*GENTIANA CRUCIATA* L.)

Ключевые слова: кислоты гидроксикоричные, горечавка крестовидная, спектрофотометрический метод, высокоэффективная жидкостная хроматография

А Н Н О Т А Ц И Я

Горечавка крестовидная (*Gentiana cruciata* L.) – многолетнее травянистое растение семейства горечавковые (*Gentianaceae*). Ареалом распространения исследуемого объекта является территория Украины, а именно южная часть лесных районов, лесостепь и Крым. Растет горечавка крестовидная на сухих лугах и склонах, среди кустарников, в молодых редких сосновых лесах и по опушкам.

С давних времен растение широко применяют в народной медицине для возбуждения аппетита, стимулирования секреции пищеварительных желез, усиление моторики желудочно-кишечного тракта, а также как противовоспалительное, антисептическое и антигельминтное средство. Фармакологическая активность горечавки крестовидной обусловлена наличием биологически активных веществ, содержание которых недостаточно изучено. Одними из таких биологически активных веществ являются кислоты гидроксикоричные.

Объектом для исследований была горечавки крестовидной трава, заготовленная на территории урочища Воловое Тернопольской области в период цветения растений в 2014 году.

Наличие кислот гидроксикоричных в горечавки крестовидной траве устанавливали по реакции с раствором железа (III) хлорида. Наблюдали появление зелено-серого цвета, который свидетельствует о наличии в горечавки крестовидной траве соединений фенольной природы.

Методом бумажной хроматографии в горечавки крестовидной траве впервые обнаружены кислоты гидроксикоричные: феруловая, розмариновая, неохлорогеновая и кофейная.

Спектрофотометрически определяли количественное содержание суммы кислот гидроксикоричных в горечавки крестовидной траве, которое составило 3,75 ± 0,01% в пересчете на кислоту розмариновую.

Исследование качественного состава и количественного содержания кислот гидроксикоричных в траве *Gentiana cruciata* L. осуществляли также методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Идентифицировано 4 кислоты гидроксикоричных, содержание которых составляет: феруловой – $10{,}58 \cdot 10^{-3}$%, кофейной – $19{,}36 \cdot 10^{-3}$%, *п*-кумаровой – $16{,}04 \cdot 10^{-3}$%, розмариновой – $51{,}28 \cdot 10^{-3}$%. Доминирует кислота розмариновая.

S. M. Marchyshyn, L. I. Stoiko, I. S. Dakhym
SHEE«Horbachevsky Ternopil State Medical University of Ministry of Health Care of Ukraine»
DETERMINATION OF THE QUALITATIVE AND QUANTITATIVE CONTENT OF HYDROXYCINNAMIC ACIDS IN *GENTIANA CRUCIATA* L. HERB

Key words: hydroxycinnamic acids, *Gentiana cruciata* L., spectrophotometry, high- performance liquid chromatography

A B S T R A C T

Gentiana cruciata L. is a herbaceous perennial flowering plant in the *Gentianaceae* family. This plant is widespread in the territory of Ukraine, namely the southern forest areas, forest-steppe and Crimea. *Gentiana cruciata* L. grows on dry meadows and slopes, among shrubs, young rare pine forests and along the edges.

From ancient times *Gentiana cruciata* L. was used in folk medicine as appetizing and stimulating the secretion of digestive glands agent; it increases the motility of digestive tract. *Gentiana cruciata* L. also has anti-inflammatory, antiseptic and anthelmintic properties. Pharmacological action of *Gentiana cruciata* L. is caused by the presence of biologically active substances, the content of which is insufficiently studied. And hydroxycinnamic acids are among these substances.

The object of our research is the *Gentiana cruciata* L. herb, collected at territory Volove, Ternopil region, during flowering period in 2014.

Identification of hydroxycinnamic acids in *Gentiana cruciata* L. herb was performed using iron (III) chloride. The greenish gray colour appeared and this tells about the presence of phenolic substances in our object.

Using paper chromatography ferrulic, rosmarinic, neochlorogenic and caffeic acids were firstly identified in *Gentiana cruciata* L.

Content of hydroxycinnamic acids in our object was analyzed using spectrophotometry and it was determined at 3,75 ± 0,01% in recalculation into rosmarinic acid.

Determination of qualitative and quantitative content of hydroxycinnamic acids in *Gentiana cruciata* L. was also performed using high-performance liquid chromatography. 4 hydroxycinnamic acids were identified and their content was determined at $10{,}58 \cdot 10^{-3}$% for ferrulic acid, $19{,}36 \cdot 10^{-3}$% for caffeic acid, $16{,}04 \cdot 10^{-3}$% for *p*-coumaric acid, and $51{,}28 \cdot 10^{-3}$% for rosmarinic acid. The highest content belongs to rosmarinic acid.

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

УДК 615.074;543.426
С. В. БЕЛЬТЮКОВА [1], д-р хім. наук, проф., Є. В. ЧЕРЕДНИЧЕНКО [1],
О. І. ТЕСЛЮК [2], канд. хім. наук, доцент
[1] Одеська національна академія харчових технологій
[2] Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, м. Одеса

ВИЗНАЧЕННЯ СУМИ ФЛАВОНОЇДІВ У ХМЕЛІ (*HUMULUS* L.) ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ЛЮМІНЕСЦЕНТНОГО СЕНСОРА НА ОСНОВІ КОМПЛЕКСУ РУТИНУ З ІТРІЄМ (III)

Ключові слова: флавоноїди, люмінесценція, ітрій, хміль

Хміль є багатим джерелом сполук поліфенольної природи, що належать до таких класів, як флавонглікозиди, пренільовані флавоноїди та похідні дигідроксикоричної кислоти, які виявляють властивості антиоксидантів, що зумовлює їхню фармакологічну активність. Поліфеноли хмелю – це одна з основних груп біологічно активних речовин, які визначають його лікувальні властивості. Біологічно активні добавки та лікарські препарати на основі флавоноїдів мають Р-вітамінну активність, жовчогінні, гепатопротекторні, протиязвенні, спазмолітичні, діуретичні, антимікробні та противірусні властивості [1].

Для визначення флавоноїдів використовують різноманітні хроматографічні [2–4], електрохімічні [5, 6], електрофоретичні [2, 5] методи аналізу. Найбільш простим і доступним є метод молекулярної абсорбційної спектроскопії в УФ- та видимій області спектра, що дає змогу визначити сумарний вміст флавоноїдів у досліджуваних об'єктах [7–10].

Метою цієї роботи було розроблення методики кількісного визначення флавоноїдів у хмелі. Як аналітичний сигнал використовували люмінесцентні властивості комплексних сполук флавоноїдів з іонами ітрію (III) та цитрат-іоном за присутності бичачого сироваткового альбуміну.

Матеріали та методи дослідження

Розчин цитрату натрію (0,01 моль/л) готували розчиненням точної наважки препарату в дистильованій воді, розчин рутину (0,01 моль/л) – розчиненням точної наважки препарату в етанолі, розчин бичачого сироваткового альбуміну (0,01 г/мл) – розчиненням наважки препарату в дистильованій воді. Хлорид ітрію готували розчиненням високочистого оксиду (99,99%) у хлороводневій кислоті (1:1) із наступним видаленням її надлишку упарюванням. Концентрацію ітрію (III) контролювали комплексонометричним титруванням розчином комплексону III (0,01 моль/л) з індикатором арсеназо I за присутності уротропіну. Флавоноїди екстрагували з хмелю за методикою [10].

Спектри люмінесценції та збудження реєстрували за допомогою спектрометра Cary Eclipse Varian (Австралія) із подвійним джерелом світла (ксенонова лампа 150-W суцільного спектра й імпульсна лампа) та флуорометра ЕФ-3МА. Значення pH розчинів вимірювали за допомогою pH-метра OP-211/1 Radelkis (Угорщина) зі скляним електродом. Необхідне значення pH створювали в розчині за допомогою уротропіну.

Результати дослідження та обговорення

Спектри поглинання флавоноїдів характеризуються наявністю декількох смуг в УФ-області з достатньо високими молярними коефіцієнтами поглинання, що свідчить про ефективне поглинання ними світлової енергії і здатність виявляти люмінесцентні властивості, які значно зростають у разі комплексоутворювання з елементами II та III груп. Нами встановлено, що у разі комплексоутворювання з іонами ітрію (III) флаво-

© Колектив авторів, 2016

ноїди мають найбільш високу інтенсивність люмінесценції ($I_{люм}$). Як поліфенольний стандарт згідно з даними літератури [10] використовували рутин, за допомогою якого було обрано оптимальні умови проведення аналізу. Інтенсивність люмінесценції рутину в розчині невелика, вона зростає у разі комплексоутворювання з іонами ітрію (III). Експериментально встановлено, що в присутності цитрат-іонів $I_{люм}$ комплексу Y(III)–рутин значно зростає. Спектр люмінесценції комплексу Y(III)–рутин має максимум при $\lambda_{випр}$ = 570 нм (рис. 1), в присутності цитрату натрію $I_{люм}$ комплексу Y(III)–рутин зростає та максимум люмінесценції зсувається в короткохвильову ділянку спектра ($\lambda_{випр}$ = 522 нм), що може свідчити про утворення різнолігандного комплексу. Полідентатний ліганд – цитрат-іон – координується іоном Y(III) по карбоксильній та гідроксильній групам, що призводить до витіснення молекул води з внутрішньої сфери комплексу і, як наслідок, до збільшення $I_{люм}$. Утворення різнолігандного комплексу в розчині підтверджується й спектрами збудження. У спектрі збудження комплексу за присутності цитрат-іона спостерігається одна інтенсивна смуга з $\lambda_{збудж}$ = 280 нм, водночас у спектрі збудження комплексу Y(III)–рутин є широка, розмита смуга в ділянці 290–380 нм із максимумами за $\lambda_{випр}$ 315 нм і 355 нм (рис. 2).

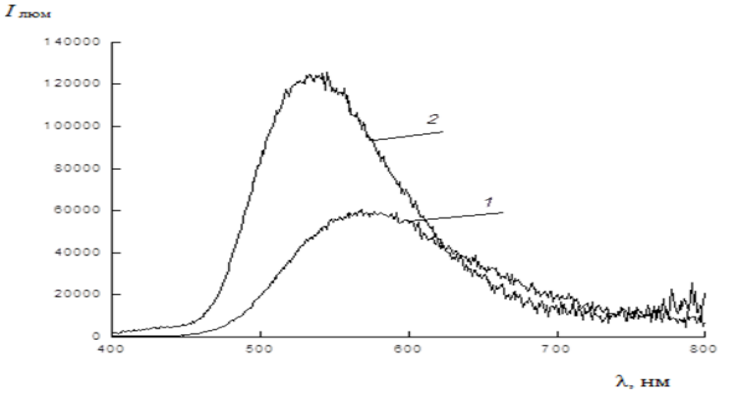


Рис. 1. **Спектр люмінесценції комплексу Y(III)–рутин за відсутності (*1*) та за присутності (*2*) цитрат-іонів**

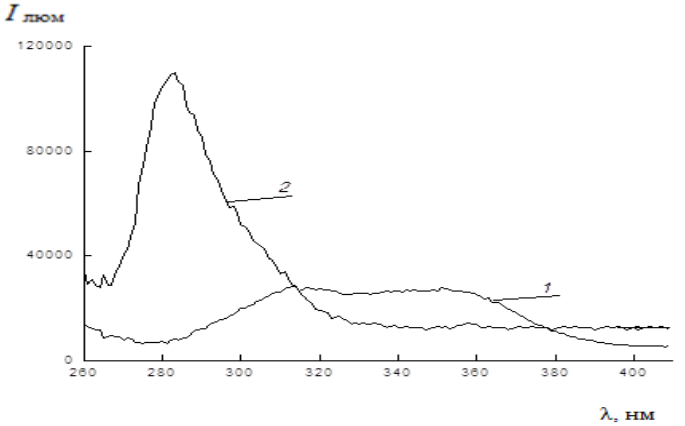


Рис. 2. **Спектр збудження комплексу Y(III)–рутин (*1*) та Y(III)–рутин–цитрат (*2*)**

Поверхнево-активні речовини різної природи (Тритон Х-100, Твін-80, лаурилсульфат натрію, цетилпіридиній хлорид і бромід, октадецилпіридиній та цетилтриметиламоній хлориди) на люмінесцентні властивості комплексу суттєво не впливають. Інтенсивність люмінесценції комплексу збільшується на порядок за присутності бичачого сироваткового альбуміну (БСА), який належить до глобулярних білків (рис. 3).

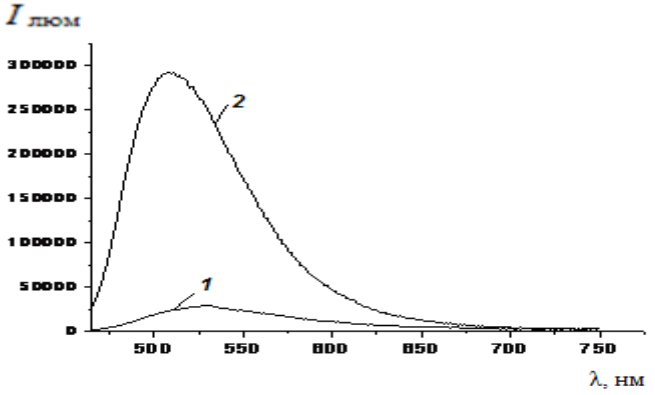


Рис. 3. **Спектр люмінесценції комплексу Y(III)–рутин–цитрат за відсутності (*1*) та за присутності (*2*) БСА**

Можна припустити, що в цьому разі відбувається солюбілізація рутину в мікрофазу глобулярного білка за рахунок електростатичних та гідрофобних взаємодій, що зумовлює екранізацію флуорофору від гасіння молекулами води, що знижує безвипромінювальні втрати енергії. При цьому характер спектрів збудження та люмінесценції не змінюється, збільшується тільки їх інтенсивність, максимуми смуг не зміщуються та не розщеплюються, що може бути доказом того, що молекули БСА не входять у внутрішню сферу комплексу.

Максимальна $I_{люм}$ комплексу Y(III)–рутин–цитрат за присутності БСА спостерігається при pH 6,5–7,5, що створювали в розчині за допомогою уротропіну. Найбільша $I_{люм}$ спостерігається при концентрації Y(III) $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л, рутину – $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л, цитрату – $2 \cdot 10^{-3}$ моль/л. Ці концентрації реагентів було використано для подальших досліджень. Показано, що етанольні розчини флавоноїдів, одержані екстракцією за методикою [10], взаємодіють подібно рутину з іонами ітрію (III), цитрат-іонами, інтенсивність їх люмінесценції збільшується за присутності БСА.

Лінійна залежність інтенсивності люмінесценції комплексу від концентрації рутину, який використовують як стандартну речовину, спостерігається в діапазоні концентрацій рутину 0,03–0,95 мкг/мл.

На основі виконаних досліджень розроблено методику визначення суми флавоноїдів у хмелі.

Визначення суми флавоноїдів у хмелі. Флавоноїди екстрагували з молотого хмелю (1 г) кип'ятінням в етанолі (45 мл) зі зворотним холодильником упродовж 60 хв. Надосадову рідину зливали у мірну колбу ємністю 100 мл і екстракцію в етанолі (45 мл) повторювали знову протягом 30 хв. Об'єднану суміш охолоджували, фільтрували, етиловим спиртом доводили об'єм до 100 мл. Одержані етанольні екстракти флавоноїдів перед аналізом попередньо розбавляли в 2 рази етанолом. У три пробірки вміщували по 0,2 мл розбавленого розчину, що аналізують, по 0,2 мл розчину цитрату натрію з концентрацією $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л, у дві з них додавали по 0,1 та 0,2 мл стандартного розчину рутину з концентрацією $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л, далі в усі три пробірки додавали по 0,5 мл розчину хлориду ітрію с концентрацією $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л, по 1 мл 1%-го розчину БСА, по 0,2 мл уротропіну 40%-го. Розчини доводили до 10 мл дистильованою водою, змішували, залишали на 20 хв та реєстрували $I_{люм}$ при $\lambda = 522$ нм. Концентрацію флавоноїдів розраховували за методом добавок.

Результати визначення флавоноїдів у хмелі гранульованому сортів Strisselspalt (Франція) та Hersbrucker Spät (Німеччина) подано в табл. 1 і табл. 2.

Одержані результати перевірено методом «введено–знайдено» та спектрофотометричним методом із $AlCl_3$ [11].

Таблиця 1

Результати визначення суми флавоноїдів (мг/мл) у хмелі гранульованому Strisselspalt методом «введено–знайдено»

Введено	Знайдено	S_r
0,00	0,045	0,052
0,02	0,063	0,043
0,03	0,074	0,047

Таблиця 2

Результати визначення суми флавоноїдів (мг/г) у хмелі гранульованому

№ зразка	Зразок хмелю	Люмінесцентний метод, що пропонують		Спектрофотометричний метод	
		вміст флавоноїдів	S_r	вміст флавоноїдів	S_r
1	Strisselspalt	4,57	0,052	4,15	0,047
2	Hersbrucker Spät	4,19	0,046	4,48	0,043

Примітка: $n = 5$; $P = 0,95$.

Висновки

1. Встановлено оптимальні умови люмінесценції різнолігандного комплексу ітрію (III) з рутином, який використано як стандарт, і цитрат-іоном за присутності БСА.

2. Розроблено методику визначення суми флавоноїдів у гранульованому хмелі, що заснована на реєстрації інтенсивності люмінесценції різнолігандного комплексу Y(III)–рутин–цитрат за присутності бичачого сироваткового альбуміну.

Список використаної літератури

1. *Ляшенко М. І., Проценко Л. В.* Пренілфлавоноїди хмелю та пива / Агропромислове виробництво Полісся: зб. наук. праць. – 2009. – № 2. – С. 52–56.

2. *Карцова Л. А., Алексеева А. В.* Хроматографические и электрофоретические методы определения полифенольных соединений // Журн. аналит. химии. – 2008. – Т. 63, № 11. – С. 1126–1136.

3. *Ванидзе М. Р., Каландия А. Г., Шалашвили А. Г.* Флавоноидные соединения плодов фейхоа // Химия раст. сырья. – 2009. – № 3. – С. 103–108.

4. *Темердашев З. А., Фролова Н. А., Колычев И. А.* Определение фенольных соединений в лекарственных растениях методом обращенно-фазовой ВЭЖХ // Журн. аналит. химии. – 2011. – Т. 66, № 4. – С. 417–424.

5. *Дмитриенко В. А., Кудринская В. А., Апяри В. В.* Методы выделения, конденсирования и определения кверцетина // Там же. – 2012. – Т. 67, № 4. – С. 340–353.

6. *Зиятдинова Г. К., Будников Г. К.* Определение флавонолов в фармпрепаратах методом вольтамперометрии // Хим.-фарм. журн. – 2005. – Т. 39, № 10. – С. 54–56.

7. *Сорокина О. Н., Сумина Е. Г., Петракова А. В., Барышева С. В.* Спектрофотометрическое определение суммарного содержания флавоноидов в лекарственных препаратах растительного происхождения // Известия Саратовского ун-та. Сер. Химия, Биология, Экология. – 2013. – Т. 13, Вып. 3. – С. 8–11.

8. *Лобанова А. А., Будаева В. В., Сакович Г. В.* Исследование биологически активных флавоноидов в экстрактах из растительного сырья // Химия раст. сырья. – 2004. – № 1. – С. 47–52.

9. *Бекетов Е. В., Абрамов А. А., Нестерова О. В., Кондрашев С. В.* Идентификация и количественная оценка флавоноидов в плодах черемухи обыкновенной // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. – 2005. – Т. 46, № 4. – С. 259–262.

10. *Алексеева М. А., Эллер К. И., Арзамасцев А. П.* Определение полифенольных компонентов хмеля с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ // Хим.-фарм. журн. – 2004. – Т. 38, № 12. – С. 39–41.

11. *Беликов В. В.* Методы анализа флавоноидных соединений // Фармация. – 1970. – № 1. – С. 68.

Надійшла до редакції 1 серпня 2016 року.

С. В. Бельтюкова [1], Е. В. Чередниченко [1], О. И. Теслюк [2]
[1] Одесская национальная академия пищевых технологий
[2] Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, г. Одесса

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ХМЕЛЕ (*HUMULUS* L.) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛЮМИНЕСЦЕНТНОГО СЕНСОРА НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСА РУТИНА С ИТТРИЕМ (III)

Ключевые слова: флавоноиды, люминесценция, иттрий, хмель

А Н Н О Т А Ц И Я

Полифенолы хмеля являются одной из основных групп биологически активных веществ, определяющих его лечебные свойства. Для определения флавоноидов используют различные хроматографические, электрохимические, электрофоретические методы анализа.

Цель работы – разработка методики количественного определения флавоноидов в хмеле с использованием люминесцентных свойств комплексных соединений флавоноидов с ионами иттрия (III) и цитрат-ионом в присутствии бычьего сывороточного альбумина (БСА) в качестве аналитического сигнала.

В качестве полифенольного стандарта использовали рутин, интенсивность люминесценции которого в растворе увеличивается при комплексообразовании с ионами иттрия (III). Показано, что в присутствии цитрат-ионов $I_{люм}$ комплекса иттрий (III)–рутин значительно возрастает. Цитрат-ион координируется ионом иттрия (III) по карбоксильной и гидроксильной группам, что приводит к вытеснению молекулы воды из внутренней сферы комплекса и, как следствие, увеличению интенсивности люминесценции. Установлено, что интенсивность люминесценции комплекса возрастает в присутствии БСА. Благодаря солюбилизации рутина в микрофазы глобулярного белка, что обусловливает экранизацию флуорофора от тушения молекулами воды, снижаются безызлучательные потери энергии. Установлено, что максимальная интенсивность люминесценции комплекса иттрия с рутином и цитрат-ионами в присутствии БСА наблюдается при pH 6,5–7,5. Показано, что этанольные растворы флавоноидов хмеля взаимодействуют подобно рутину с ионами иттрия (III), цитрат-ионами, интенсивность их люминесценции увеличивается в присутствии БСА. Найдены оптимальные условия получения аналитического сигнала предлагаемого люминесцентного сенсора. Разработана методика люминесцентного определения суммы флавоноидов в гранулированном хмеле. Полученные результаты проверены методом «введено–найдено» и спектрофотометрическим методом с $AlCl_3$.

S. V. Beltyukova [1], Ye. V. Cherednychenko [1], O. I. Teslyuk [2]
[1] Odesa National Academy of Food Technologies
[2] Bogatsky Physico-chemical institute of the NAS of Ukraine, Odesa

DETERMINATION OF THE SUM OF FLAVONOIDS IN HOPS (*HUMULUS* L.) WITH THE USE OF LUMINESCENT SENSOR ON THE BASIS OF THE COMPLEX OF RUTIN WITH YTTRIUM (III)

Key words: flavonoids, luminescence, yttrium, hops

A B S T R A C T

Hop polyphenols are one of the main groups of biologically active agents defining medicinal properties of hops. Various chromatographic, electrochemical, chromatographic methods of the analysis are used for the determination of flavonoids.

The aim of this work was to develop the method of quantitative determination of flavonoids in hops with the use of luminescent properties of complex compounds of flavonoids with ions of yttrium (III) and citrate-ion in the presence of the bovine serum albumin (BSA) as an analytical signal.

Rutin was used as the polyphenolic standard. Its luminescence intensity increases with a complex formation with ions of yttrium (III). It was shown that I_{lum} of yttrium (III)–rutin complex considerably increased at the presence of the citrate-ions. Citrate-ion is coordinated by an ion of yttrium (III) on carboxyl and hydroxyl groups that leads to replacement of a molecule of water from the internal sphere of a complex and, as a result, to increase in intensity of luminescence. It was established that intensity of luminescence of the complex increased in presence of BSA. Nonradiative energy losses decreased owing to solubilization of rutin into the microphases of globular protein, as solubilization stipulated the protection of a fluorophore from suppression by water molecules. It was established that the maximum intensity of luminescence of the complex of yttrium with rutin and citrate-ions in the presence of BSA could be observed at the pH 6,5–7,5. It was shown that ethanol solutions of flavonoids of hops interacted like routine with ions of yttrium (III), citrate-ions, their intensity increased in the presence of BSA. The optimum conditions for receiving an analytical signal of the proposed luminescent sensor were found.

The method of luminescent determination of the sum of flavonoids in the granulated hops has been developed. The received results were verified by the method of spiked samples and spectrophotometric method with $AlCl_3$.

Електронна адреса для листування з авторами: cherednychenko.liza@gmail.com

УДК 535.34

І. О. ОМЕЛЬЧЕНКО[1], аспірант, Т. Г. ЯРНИХ[2], д-р фарм. наук, проф.,
І. Б. ЯНЧУК[1], канд. фіз.-мат. наук, Г. І. БОРЩЕВСЬКИЙ[1], канд. фарм. наук
[1] ПАО «Фармак», м. Київ
[2] Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ІДЕНТИФІКАЦІЯ КОМПЛЕКСІВ ВКЛЮЧЕННЯ β-ЦИКЛОДЕКСТРИНУ МЕТОДОМ ІНФРАЧЕРВОНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ

Ключові слова: інфрачервона спектроскопія, ідентифікація, β-циклодекстрин, комплекс включення

У промисловій технології синтезу субстанцій лікарських препаратів важливе місце займає швидка і надійна ідентифікація одержання цільового продукту. У роботі на прикладі комплексів включення β-циклодекстрину з α-бромізовалеріановою кислотою і β-циклодекстрину з олією м'яти показана можливість їх експрес-ідентифікації методом спектроскопії поглинання ближнього інфрачервоного діапазону. Порівнянням отриманих спектрів комплексів включення зі спектрами еквімолярних механічних сумішей відповідних компонентів доведена надійність ідентифікації цільового продукту та можливість розрізнити комплекс включення від механічної суміші компонентів. Показано, що спектри поглинання ближнього інфрачервоного діапазону, які отримані за допомогою приладу Thermo Nicolet IS50 компанії Thermo Scientific, комплексів включення β-циклодекстрину з різними молекулами-гостями відрізняються один від одного.

Розчинення в ротовій порожнині і проникнення лікарських препаратів крізь мембрани шлунково-кишкового тракту має важливе значення у разі прийому оральних і сублінгвальних препаратів [1]. Низьку розчинність слаборозчинних у воді субстанцій, особливо речовин, що належать до другого класу розчинності по біофармацевтичній системі класифікації, можна підвищити включенням їх у комплекси з гідрофільним носієм. Одними з найефективніших і широко досліджуваних гідрофільних носіїв є циклодекстрини, комплекси з включеними в циклодекстрини субстанціями дають змогу істотно підвищити швидкість розчинення і всмоктування в організмі пацієнта [2]. Завдяки своїм властивостям маскувати небажані властивості активних фармацевтичних інгредієнтів і підвищувати їхню розчинність в організмі циклодекстрини є унікальними фармацевтичними допоміжними речовинами. За своєю хімічною будовою циклодекстрини є олігосахаридами, у фармацевтичній практиці застосовують α-, β- і γ-циклодекстрини, які мають 6, 7 і 8 глюкопіранозних ланок відповідно, що відрізняються за розміром внутрішньої порожнини і розчинності [3, 4]. В основі механізму підвищення розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів за допомогою циклодекстринів лежить процес включення молекули активної речовини в нековалентний комплекс включення з молекулою циклодекстрину в співвідношенні 1:1 [5].

Мета роботи – за допомогою застосування спектроскопії поглинання ближнього інфрачервоного (БІЧ) діапазону вивчити комплекси включення β-циклодекстрину з α-бромізовалеріановою кислотою і β-циклодекстрину з олією м'яти та порівняти отримані спектри зі спектрами еквімолярних механічних сумішей відповідних компонентів.

© Колектив авторів, 2016

Матеріали та методи дослідження

β-Циклодекстрин (ф: «ISP» GmbH, Німеччина), етиловий ефір α-бромізовалеріанової кислоти (ф: ПАТ «Фармак», Україна) і олію м'яти (ф: «Frey + Lau» GmbH, Німеччина) використовували без додаткового очищення.

Комплекси β-циклодекстрину з α-бромізовалеріановою кислотою і β-циклодекстрину з олією м'яти були одержані за методикою, описаною в [6]. Механічні суміші β-циклодекстрину з α-бромізовалеріановою кислотою і β-циклодекстрину з олією м'яти одержували змішуванням компонентів у молярному співвідношенні 1:1, змочивши невеликою кількістю води очищеної, розтирали в агатової ступці 4 год. Далі розчин висушували в сушильній шафі при + 60 °С 3 год. Одержані суміші зберігали в ексикаторі.

Спектри поглинання ближнього інфрачервоного діапазону було записано на приладі Thermo Nicolet IS50 (ф: Thermo Scientific, США) із приставкою вимірювання спектрів ближнього інфрачервоного діапазону. Спектр кожного зразка було знято 32 рази і за допомогою програмного забезпечення усереднено.

Результати дослідження та обговорення

БІЧ-спектри β-циклодекстрину, механічної суміші β-циклодекстрину з α-бромізовалеріановою кислотою і комплексу включення β-циклодекстрину з α-бромізовалеріановою кислотою подано на рис. 1.

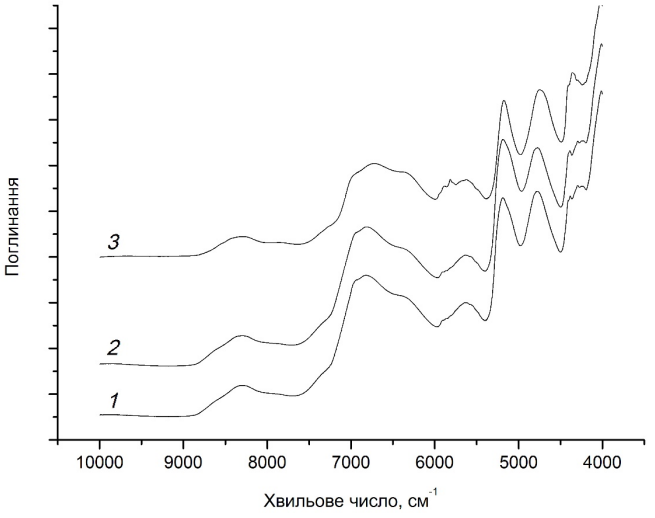


Рис. 1. **БІЧ-спектри β-циклодекстрину (*1*), механічної суміші β-циклодекстрину з α-бромізовалеріановою кислотою (*2*) і комплексу включення β-циклодекстрину з α-бромізовалеріановою кислотою (*3*)**

БІЧ-спектри β-циклодекстрину, механічної суміші β-циклодекстрину з α-бромізовалеріановою кислотою повністю збігаються, водночас БІЧ-спектр комплексу включення β-циклодекстрину з α-бромізовалеріановою кислотою має відмінності в ділянці близько 4 300 $см^{-1}$, 5 800 $см^{-1}$ і 6 700 $см^{-1}$. Трансформація спектрів у ділянці 6 000–7 500 $см^{-1}$ свідчить про зменшення кількості –ОН груп у β-циклодекстрину після утворення комплексу включення. З цього випливає, що відбувається заміщення молекул води молекулами α-бромізовалеріанової кислоти у внутрішній порожнині молекули β-циклодекстрину.

БІЧ-спектри β-циклодекстрину, механічної суміші β-циклодекстрину з олією м'яти і комплексу включення β-циклодекстрину з олією м'яти наведено на рис. 2.

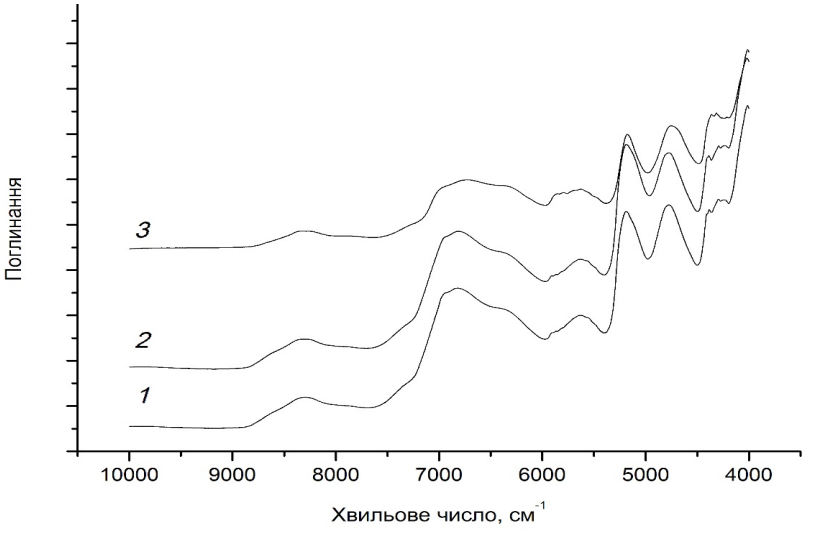


Рис. 2. **БІЧ-спектри β-циклодекстрину (*1*), механічної суміші β-циклодекстрину з олією м'яти (*2*) і комплексу включення β-циклодекстрину з олією м'яти (*3*)**

БІЧ-спектри β-циклодекстрину, механічної суміші β-циклодекстрину з олією м'яти також збігаються, а БІЧ-спектр комплексу включення β-циклодекстрину з олією м'яти має відмінності в ділянці близько 4 300 $см^{-1}$, 5 800 $см^{-1}$ і 6 700 $см^{-1}$. Трансформація спектральної області 6 000–7 500 $см^{-1}$ має ту саму природу, що і у разі з комплексом β-циклодекстрину з α-бромізовалеріановою кислотою.

На рис. 3 подано БІЧ-спектри комплексів включення β-циклодекстрину з α-бромізовалеріановою кислотою і β-циклодекстрину з олією м'яти.

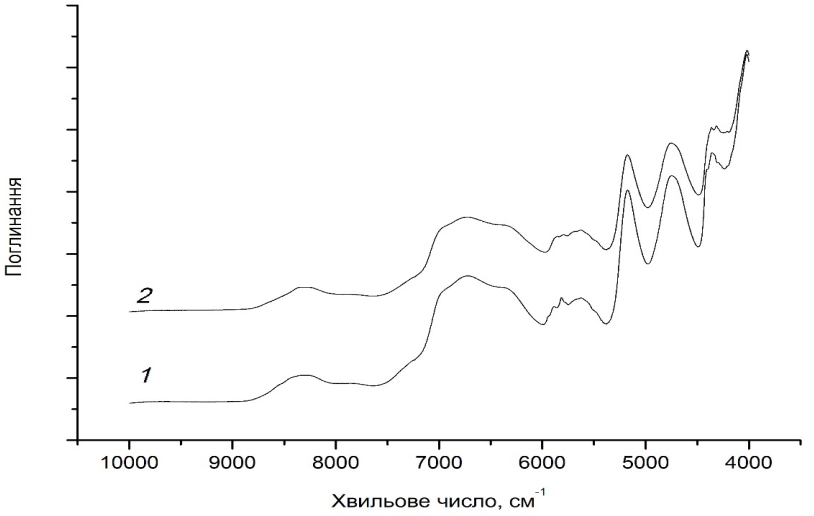


Рис. 3. **БІЧ-спектри комплексів включення β-циклодекстрину з α-бромізовалеріановою кислотою (*1*) і β-циклодекстрину з олією м'яти (*2*)**

БІЧ-спектри комплексів включення β-циклодекстрину з різними молекулами-гостями несуттєво відрізняються один від одного і, як вже показано вище, відрізняються від спектрів субстанції β-циклодекстрину і спектрів механічних сумішей β-циклодекстрину з α-бромізовалеріановою кислотою і маслом м'яти. Відмінності в спектрах поглинання зумовлені різною природою молекул включення.

Висновки

1. Показано, що метод спектроскопії поглинання БІЧ дає змогу швидко і надійно ідентифікувати комплекси включення β-циклодекстрину, що уможливлює використання методу в рутинній ідентифікації одержання комплексів включення β-циклодекстрину в промисловому виробництві.

2. Показано, що спектри поглинання ближнього інфрачервоного діапазону комплексів включення β-циклодекстрину з різними молекулами-гостями відрізняються один від одного, що доводить придатність методу спектроскопії поглинання БІЧ для ідентифікації молекул-гостей у комплексах включення з β-циклодекстрином.

Список використаної літератури

1. *Bind A., Gnanarajan G., Kothiyal P.* A review: sublingual route for systemic drug delivery // Inter. J. Drug Res. Technol. – 2013. – N 3. – P. 31–36.

2. *Al-Marzouqi A. H., Shehatta I., Jobe B., Towanda A.* Phase solubility and inclusion complex of itrconasole with β-cyclodextrin using supercritical carbon dioxide // J. Pharmac. Sci. – 2006. – N 95. – P. 292–304.

3. *Rowe R. C., Sheskey P. J., Owen S. C.* Handbook of Pharmaceutical Excipients. – London: Publication Division of The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2006.

4. *Loftsson T., Brewster M. E.* Loftsson T. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development // J. Pharmacy and Pharmacol. – 2010. – N 62. – P. 1607–1621.

5. *Loftsson T., Stefansson E.* Cyclodextrins in ocular drug delivery: theoretical basis with dexamethasone as a sample drug // J. Drug Del. Sci. Tech. – 2007. – N 17. – P. 3–9.

6. *Lim H. J., Cho E. C., Shim J. et al.* Polymer-associated liposomes as a novel delivery system for cyclodextrin bound drugs // J. Colloid. Interface Sci. – 2008. – N 2. – P. 460–468.

Надійшла до редакції 6 червня 2016 року.

Омельченко И. А.[1], Ярных Т. Г.[2], Янчук И. Б.[1], Борщевский Г. И.[1]
[1] ПАО «Фармак», г. Киев
[2] Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ИДЕНТИФИКАЦИЯ КОМПЛЕКСОВ ВКЛЮЧЕНИЯ β-ЦИКЛОДЕКСТРИНА МЕТОДОМ ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

Ключевые слова: инфракрасная спектроскопия, идентификация, β-циклодекстрин, комплекс включения

АННОТАЦИЯ

В технологии синтеза субстанций лекарственных препаратов важное место занимает быстрая и надежная идентификация получения продукта.

Цель работы – с помощью применения спектроскопии поглощения ближнего инфракрасного диапазона изучить комплексы включения β-циклодекстрина с α-бромизовалериановой кислотой и β-циклодекстрина с маслом мяты, сравнить полученные спектры со спектрами эквимолярных механических смесей соответствующих компонентов.

Комплексы β-циклодекстрина с α-бромизовалериановой кислотой и β-циклодекстрина с маслом мяты были получены по общеизвестной методике. Механические смеси β-циклодекстрина с α-бромизовалериановой кислотой и β-циклодекстрина с маслом мяты получали путем смешивания компонентов в молярном соотношении 1:1.

На примере комплексов β-циклодекстрина с α-бромизовалериановой кислотой и β-циклодекстрина с маслом мяты показана возможность их экспресс-идентификации методом спектроскопии поглощения ближнего инфракрасного диапазона. Сравнением полученных спектров комплексов включения со спектрами эквимолярных механических смесей соответствующих компонентов доказана надежность идентификации целевого продукта и возможность различить комплекс включения от механической смеси компонентов. Показано, что спектры поглощения ближнего инфракрасного диапазона, полученные с помощью прибора Thermo Nicolet IS50 компании Thermo Scientific, комплексов включения β-циклодекстрина с различными молекулами-гостями отличаются друг от друга.

I. O. Omelchenko [1], T. G. Yarnyh [2], I. B. Yanchuk [1], G. I. Borschevskiy [1]
[1] JSC Farmak, Kiev
[2] National Pharmaceutical University, Kharkiv

IDENTIFICATION OF β -CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPLEX BY INFRARED SPECTROSCOPY

Key words: infrared spectroscopy, identification, β-cyclodextrin, inclusion complex

A B S T R A C T

Fast and reliable identification of obtaining product is very important in the industrial technology of synthesis of pharmaceutical substances.

Objective - to study inclusion complexes of β-cyclodextrin with α-bromizovalerian acid and β-cyclodextrin with mint oil by applying near infrared spectroscopy absorption. Compare the spectra obtained with the spectra of equimolar mechanical mixture of the respective components.

B-cyclodextrin complexes with α-bromizovalerian acid and β-cyclodextrin with mint oil were prepared at a well-known technique. Mechanical mixture of β-cyclodextrin with α-bromizovalerian acid and β-cyclodextrin with mint oil were obtained by mixing the components in a molar ratio of 1:1.

This paper shows the possibility using method of absorption near-infrared spectroscopy for rapid identification β-cyclodextrin inclusion complexes, as an example used complexes of β-cyclodextrin with α-bromizovalerian acid and β-cyclodextrin with peppermint oil. By comparing the spectra obtained inclusion complexes with the spectra of equimolar mechanical mixture of the corresponding components proved reliability the identification of the target product and the ability to distinguish between an inclusion complex and the mechanical mixture of the components. It is shown that the near infrared spectra obtained using an instrument Thermo Nicolet IS50, Thermo Scientific, inclusion complexes of β-cyclodextrin with a different guest molecules are different from each other.

Електронна адреса для листування з авторами: i.omelchenko@farmak.ua

УДК 615.074
Л. Л. ДАВТЯН [1], д-р фарм. наук, проф., А. С. ВОРОНКІНА [2],
О. В. ЧУБЕНКО [3], 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] Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова
[3] Харківська медична академія післядипломної освіти

РОЗРОБЛЕННЯ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПЛІВОК ІЗ ХЛОРГЕКСИДИНОМ, МЕТРОНІДАЗОЛОМ ТА ГЛЮКОЗАМІНОМ

Ключові слова: стоматологічні плівки, методики контролю якості, високоефективна рідинна хроматографія

Розроблення нових стоматологічних пролонгованих лікарських засобів є надзвичайно важливим, зважаючи на високу поширеність захворювань пародонта у світі та в Україні [1, 2]. Актуальним також є створення комбінованих лікарських засобів, що впливали б на різні ланки патогенезу захворювання та мали етіотропну дію. Враховуючи вищезазначене, виконано фармацевтичну розробку стоматологічних плівок на основі хлоргексидину, метронідазолу та глюкозаміну, що мають тривалу дію та одночасно антибактеріальний, протизапальний та репаративний ефекти.

Основним етапом розроблення нового лікарського засобу є розроблення технологічних методик контролю якості.

Метою цієї роботи було розроблення методик визначення та виявлення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) – глюкозаміну, хлоргексидину та метронідазолу у складі стоматологічного лікарського засобу – пародонтальних плівок та підтвердження відтворюваності розроблених методик.

Дослідження здійснено на базі кафедри клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були стоматологічні плівки на основі хлоргексидину, метронідазолу та глюкозаміну, їх кількісний та якісний склад.

Ідентифікацію та кількісне визначення глюкозаміну гідрохлориду виконували методом ВЕРХ на рідинному хроматографі Agilent 1100 (США). Рухома фаза: елюент А – фосфатний буфер з pH 4,7, елюент Б – ацетонітрил (60:40). Швидкість рухомої фази – 1,0 мл/хв. Температура колонки – 25 °С, об'єм проби – 50 мкл. Хроматографічна колонка розміром 250 × 4,6 мм, заповнена сорбентом силікагель октилсилільний для хроматографії Р із розміром частинок 5 мкм (Grace Spherisorb NH_2). Детектування здійснювали за допомогою спектрофотометричного детектора за довжини хвилі 215 нм. Для одержання фосфатного буфера з pH 4,7 розчиняли 6,805 г калію дигідрофосфату в 900 мл води високоочищеної і доводили pH до 4,7 розчином натрію гідроксиду Р, після чого доводили об'єм у мірній колбі на 1 000 мл до мітки. Одержаний буфер фільтрували через мембранний фільтр Nylon 0,45 мкм.

Для приготування випробуваного розчину плівок близько 0,032 г (точна наважка) плівок вміщували у мірну колбу ємністю 10 мл, додавали 5 мл розчинника (вода високоочищена), перемішували на орбітальному шейкері протягом 10 хв до повного розчинення зразка. Доводили об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл, перемішували та фільтрували через мембранний фільтр із розміром пор 0,45 мкм.

© Колектив авторів, 2016

Для приготування розчину порівняння близько 10 мг (точна наважка) стандартного зразка глюкозаміну гідрохлориду вміщували у мірну колбу ємністю 50 мл, додавали 30 мл розчинника (вода високоочищена), перемішували на орбітальному шейкері протягом 10 хв до повного розчинення зразка. Доводили об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл, перемішували та фільтрували через мембранний фільтр із розміром пор 0,45 мкм. 5 мл одержаного розчину переносили у мірну колбу ємністю 20 мл та доводили об'єм розчину водою високоочищеною до мітки.

Вміст глюкозаміну гідрохлориду (*X*) у мг розраховували за формулою:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 5 \cdot 20 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot 50 \cdot 20 \cdot m_1 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P}{S_0 \cdot m_1 \cdot 10},$$

де S_0 – середнє значення площ піків глюкозаміну гідрохлориду, обчислене із хроматограм розчину порівняння;

S_1 – середнє значення площ піків глюкозаміну гідрохлориду, обчислене із хроматограм досліджуваного розчину;

m_0 – маса наважки стандартного зразка глюкозаміну гідрохлориду, мг;

m_1 – маса наважки зразка, г;

P – вміст глюкозаміну гідрохлориду в стандартному зразку.

Ідентифікацію та кількісне визначення хлоргексидину біглюконату здійснювали спектрофотометричним методом за довжини хвилі 253 нм, використовуючи однокомпонентний однохвильовий аналіз (спектрофотометр СФ-46, ЛОМО).

Із цією метою готували 2 основних розчини: випробуваний розчин та розчин стандартного зразка (СЗ). Як компенсаційний розчин використовували розчин, виготовлений із плівок без хлоргексидину біглюконату аналогічно випробуваному.

Для приготування випробуваного розчину близько 0,13 г плівок (точна наважка) розчиняли в мірній колбі на 50 мл у 20 мл води очищеної Р. Об'єм доводили до 50 мл водою очищеною Р. 5 мл одержаного розчину переносили у мірну колбу на 20 мл і доводили об'єм водою очищеною до мітки.

Для приготування розчину СЗ близько 50 мг хлоргексидину біглюконату (точна наважка) у перерахунку на суху речовину вміщували у мірну колбу на 100 мл і розчиняли у 50 мл води очищеної Р. Об'єм доводили до 100 мл водою очищеною Р. 2 мл одержаного розчину переносили у мірну колбу на 100 мл і доводили об'єм водою очищеною Р до мітки.

Кількісне визначення хлоргексидину біглюконату виконували спектрофотометрично за довжини хвилі 253 нм у кюветі з шаром завтовшки 10 мм. Паралельно вимірювали оптичну густину розчину СЗ. Як розчин порівняння використовували компенсаційний розчин. Вміст хлоргексидину біглюконату розраховували за формулою:

$$X = \frac{A \cdot m \cdot P}{A_0 \cdot 4\,000},$$

де A – оптична густина випробуваного розчину, нм;

A_0 – оптична густина розчину СЗ хлоргексидину біглюконату, нм;

m – маса наважки СЗ хлоргексидину біглюконату, мг;

P – масова частка хлоргексидину біглюконату у СЗ, %.

Ідентифікацію метронідазолу здійснювали за методикою Ph. Eur. [3]. До однієї плівки додавали 1 мл води, 10 мг цинкового пилу, 2 мл 2 М розчину натрію гідроксиду і нагрівали протягом 5 хв. З'являється червоно-фіолетове забарв-

лення, яке у разі додавання розведеної хлористоводневої кислоти переходило у жовте, а у разі додавання розчину натрію гідроксиду – знову у червоно-фіолетове.

Також для ідентифікації метронідазолу застосовували тонкошарову хроматографію (ТШХ) [4]. Для одержання хлороформної витяжки до двох плівок додавали 2–3 мл води для повного переведення їх у гелеподібний стан, 25%-й розчин аміаку до pH 7–8 і тричі екстрагували 3 мл хлороформу. Після чого хлороформні витяжки об'єднували і випарювали до об'єму 2–3 мл (розчин І).

Для одержання робочого стандартного зразка метронідазолу (РСЗ) до 1 мг (точна наважка) фармакопейного стандартного зразка метронідазолу додавали 10 мл хлороформу. Після повного розчинення метронідазолу розчин випарювали до об'єму 2–3 мл і досліджували.

На лінію старту хроматографічної пластинки Сорбфіл (АФ А УФ 254) розміром 10 × 20 см наносили по 2 мкл розчину І та розчину РСЗ. Пластинку вміщували в хроматографічну камеру із сумішшю розчинників: н-гексан–метиленхлорид–метанол–розчин амоніаку концентрований (60:30:10:1) і хроматографували висхідним способом. Коли фронт розчинників піднімався до 10 см від лінії старту, пластинку виймали, висушували у теплому повітрі та проявляли реактивом Драгендорфа, модифікованим за Муньє (0,85 г бісмуту нітрату основного розчиняють у 40 мл води і 10 мл оцтової кислоти; 8 г калію йодиду розчиняють у 20 мл води; змішують у рівних об'ємах. До 10 мл одержаного розчину додають 100 мл води и 20 мл оцтової кислоти).

Для кількісного визначення метронідазолу близько 0,17 г плівок (точна наважка) вміщували в мірну колбу ємністю 25 мл і додавали 10 мл метанолу. Колбу з пробою встановлювали на ультразвуковий нагрівник на 15 хв, доводили об'єм розчину до мітки водою очищеною Р і перемішували. 1 мл одержаного розчину переносили в мірну колбу на 10 мл і доводили об'єм водою очищеною Р до мітки. Перед хроматографуванням фільтрували розчин крізь мембранний фільтр із діаметром пор 0,45 мкм.

Для одержання РСЗ метронідазолу близько 0,005 г (точна наважка) фармакопейного СЗ метронідазолу переносили в мірну колбу ємністю 25 мл і додавали 10 мл метанолу. Колбу з пробою встановлювали на ультразвуковий нагрівник на 15 хв, доводили об'єм розчину до мітки водою і перемішували. 2 мл одержаного розчину переносили в мірну колбу на 50 мл і доводили об'єм водою очищеною Р до мітки.

Для приготування буферного розчину розчиняли 2,0 г калію дигідрофосфату у 800 мл води та доводили pH до 2,5 розчином кислоти фосфорної 85%-ї. Об'єм розчину доводили до 1 000 мл водою та перемішували.

По 20 мкл досліджуваного розчину та розчину порівняння поперемінно хроматографували на рідинному хроматографі з УФ-детектором, отримуючи не менше 5 хроматограм для кожного з розчинів, у таких умовах:

– колонка Symmetry C 18 розміром 250 × 4,6 мм із розміром частинок 5 мкм або аналогічна, для якої виконуються вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи»;

– рухома фаза – буферний розчин:ацетонітрил (50:50);

– швидкість рухомої фази – 1,5 мл/хв;

– довжина хвилі детектування – 230 нм;

– температура колонки – 35 °С.

Вміст метронідазолу в лікарських плівках (ЛП) у мг розраховували за формулою:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 100 \cdot P}{S_0 \cdot m_1 \cdot 100 \cdot 100},$$

де S_1 – середнє значення площ піків метронідазолу, розраховане з хроматограм досліджуваного розчину;

S_0 – середнє значення площ піків метронідазолу, розраховане з хроматограм розчину порівняння;

m_1 – наважка препарату, г;

m_0 – наважка СЗ метронідазолу, г;

P – чистота стандартного зразка метронідазолу, %.

Вміст метронідазолу в 1 см^2 ЛП має становити 0,08 мг/см^2 (при нормі 0,072–0,088 мг/см^2).

Перевірку придатності використаних хроматографічних систем здійснювали згідно з ДФУ, вид. 1 (п. 2.2) [4] за основними умовами:

– ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком глюкозаміну, на хроматограмі розчину порівняння має бути не менше 5 000, а метронідазолу – не менше 1 500 теоретичних тарілок;

– коефіцієнт симетрії піка, розрахований за піком глюкозаміну, має бути не менше 3,0, а метронідазолу – від 0,8 до 2,0;

– відносне стандартне відхилення, розраховане для площі піка глюкозаміну та метронідазолу (із хроматограм розчину порівняння) має бути не більше 2,0%.

– ступінь розділення між будь-якими піками в розчині препарату має бути не менше 5.

Результати дослідження та обговорення

Кількісне та якісне визначення глюкозаміну гідрохлориду, виконане методом ВЕРХ, свідчить, що описані умови хроматографування забезпечують достатню селективність та ефективність розділення. Час утримання піка глюкозаміну гідрохлориду становить 4,16 хв (рис. 1, 2).

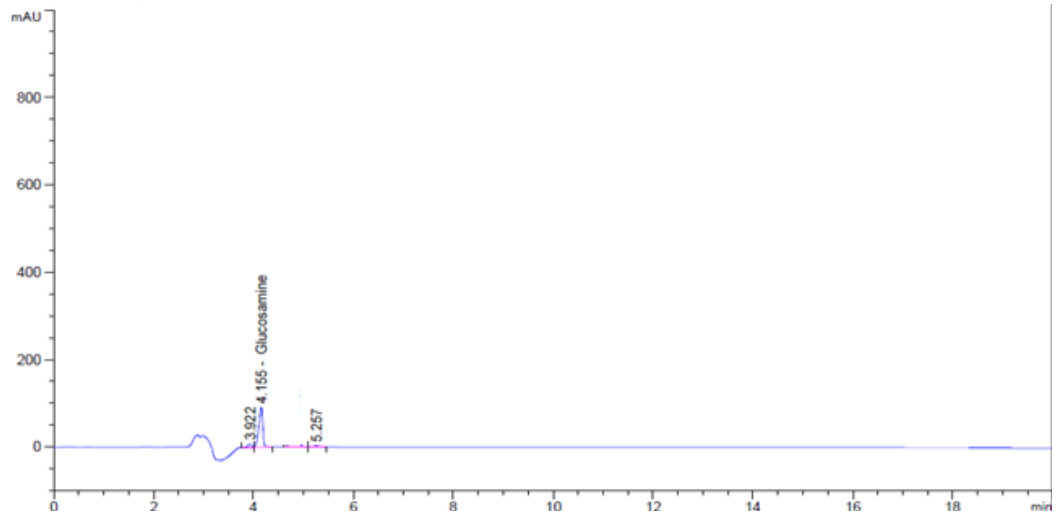


Рис. 1. **Хроматограма розчину порівняння**

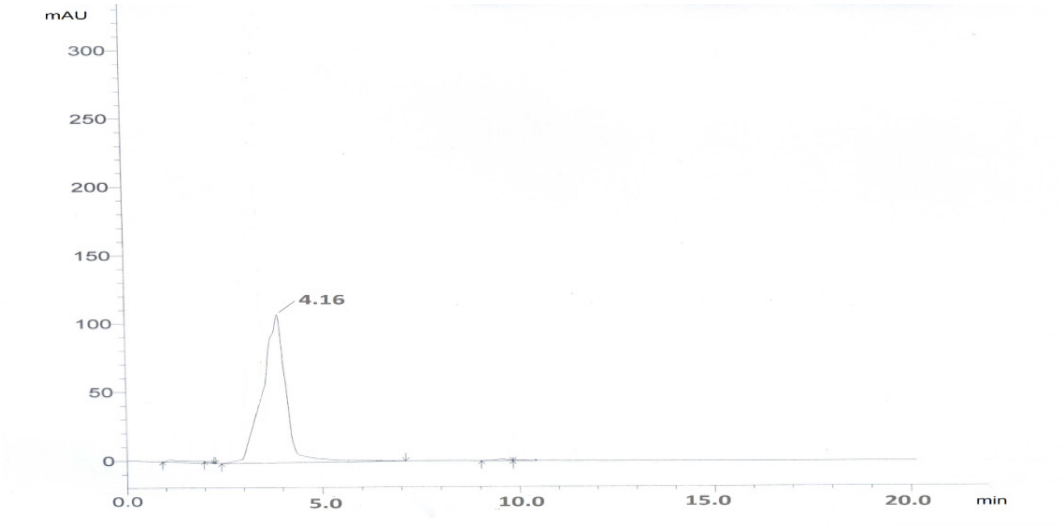


Рис. 2. **Хроматограма досліджуваного розчину**

Відповідно до результатів експериментальних досліджень щодо визначення глюкозаміну гідрохлориду встановлено, що його вміст у 1 см^2 становить 0,5 ± 0,0152 мг/см^2 (при нормі 0,45–0,55 мг/см^2).

Під час ідентифікації хлоргексидину біглюконату на спектрах поглинання випробуваного розчину та розчину СЗ хлоргексидину біглюконату в УФ-області спостерігали плече від 232 до 242 нм і максимум поглинання 253 ± 2 нм. Спектр поглинання випробуваного розчину та розчину СЗ наведено на рис. 3.

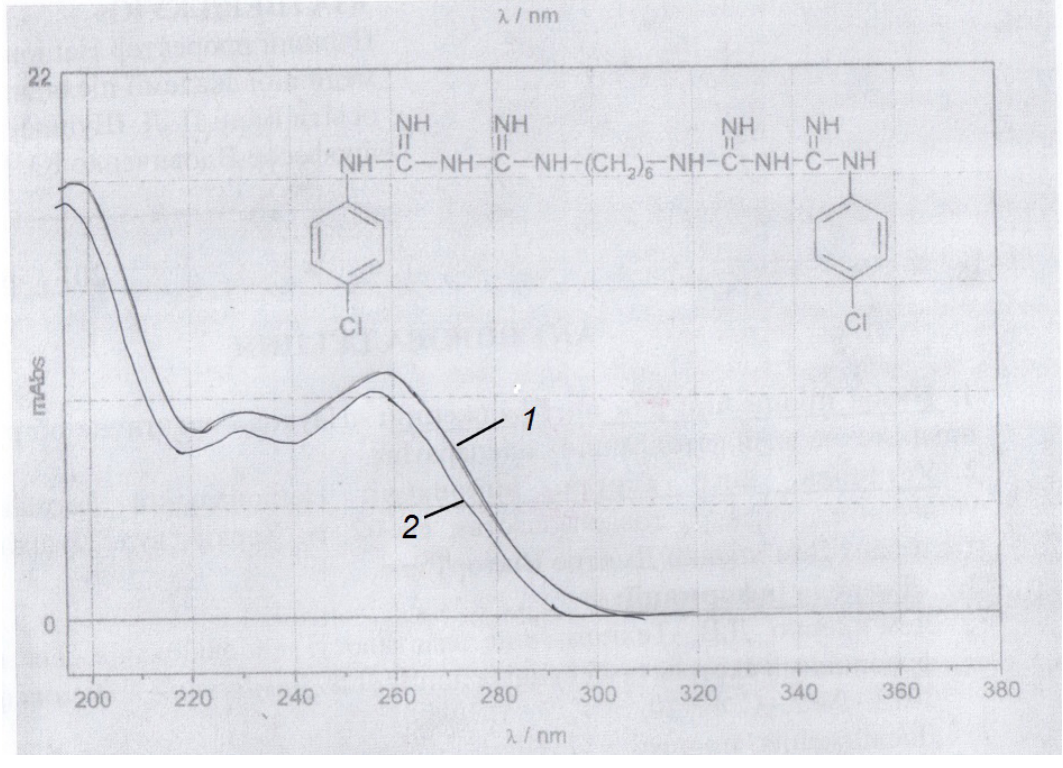


Рис. 3. **Спектр поглинання розчину СЗ (*1*) та випробуваного розчину (*2*)**

Згідно з результатами експериментальних досліджень щодо визначення хлоргексидину біглюконату встановлено його вміст у 1 см^2, що становить 0,08 ± 0,002 мг/см^2 (при нормі 0,072–0,088 мг/см^2).

У разі ідентифікації метронідазолу (*метод ТШХ*) основні плями на хроматограмі досліджуваних розчинів за інтенсивністю та значеннями Rf відповідали основній плямі робочого стандартного зразка – Rf становить 0,8.

У разі ідентифікації метронідазолу (*метод ВЕРХ*) на хроматограмах досліджуваного розчину час утримання піка метронідазолу збігається з часом утримання піка метронідазолу на хроматограмах розчину порівняння з точністю ± 2%. При цьому час виходу піка для метронідазолу дорівнює 2 хв.

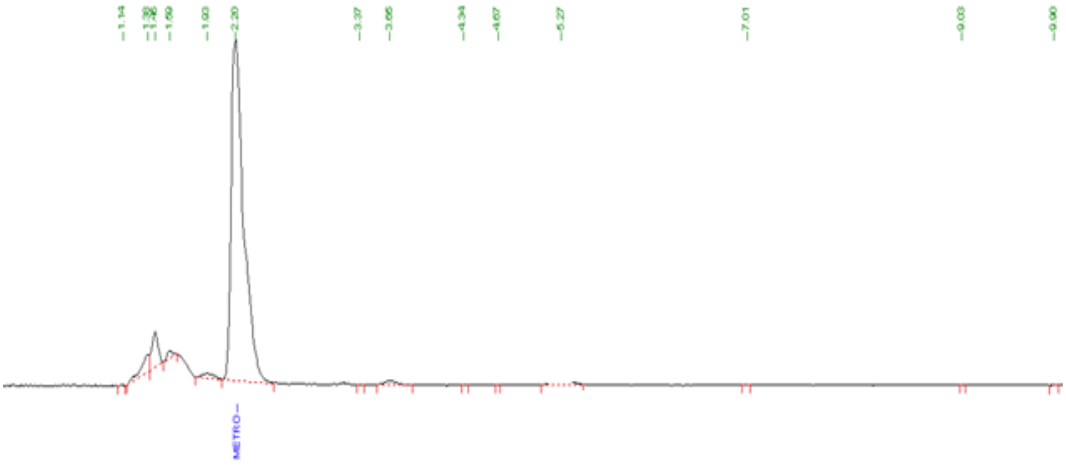


Рис. 4. **Хроматограма розчину порівняння**

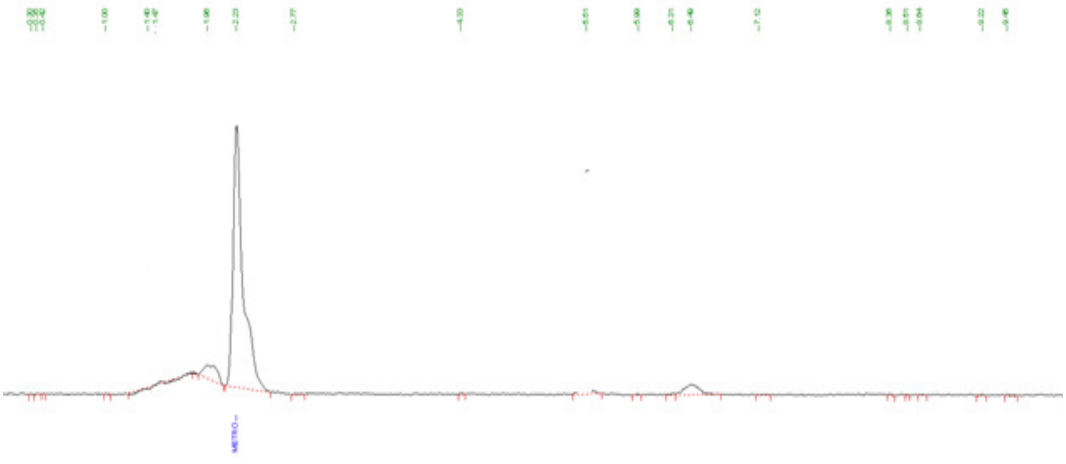


Рис. 5. **Хроматограма досліджуваного розчину**

Вміст метронідазолу в 1 см^2 ЛП становить 0,079 ± 0,001 мг/см^2 (при нормі 0,072–0,088 мг/см^2).

У таблиці наведено результати кількісного визначення АФІ в опрацьованих плівках та їхні метрологічні характеристики.

Таблиця

Кількісний вміст активних фармацевтичних інгредієнтів у плівках

Інгредієнти	Вміст, мг/см²	Визначено		
		мг/см²	%	метрологічна характеристика
Глюкозаміну гідрохлорид	0,5	0,48 0,49 0,48 0,52 0,51 сер. 0,5	96 98 96 104 102	$X = 99{,}2$ $S(X) = 3{,}63$ $S\bar{x} = 3{,}67$ $\varepsilon = \pm 3{,}04\%$ $X \pm S\bar{x} = 99{,}2 \pm 3{,}04$
Хлоргексидину біглюконат	0,08	0,081 0,082 0,08 0,079 0,076 сер. 0,08	101,25 102,50 100,00 98,75 95,00	$X = 99{,}5$ $S(X) = 2{,}88$ $S\bar{x} = 2{,}32$ $\varepsilon = \pm 2{,}6\%$ $X \pm S\bar{x} = 99{,}5 \pm 2{,}6$
Метронідазол	0,08	0,080 0,079 0,081 0,08 0,078 сер. 0,079	100,00 98,75 101,25 100,00 97,50	$X = 99{,}5$ $S(X) = 1{,}274$ $S\bar{x} = 1{,}10$ $\varepsilon = \pm 1{,}28\%$ $X \pm S\bar{x} = 99{,}5 \pm 1{,}28$

Перспективою подальших досліджень є використання розроблених методик контролю якості для технологічного контролю стоматологічних плівок на основі метронідазолу, хлоргексидину та глюкозаміну.

Висновки

1. Розроблено методики визначення та виявлення глюкозаміну гідрохлориду, метронідазолу та хлоргексидину біглюконату у складі лікарських стоматологічних плівок.

2. Кількісні та якісні дослідження АФІ, що проведено методами ВЕРХ та ТШХ (метронідазол) показали, що описані умови хроматографування забезпечують відтворюваність методик контролю якості досліджених стоматологічних плівок.

3. Вміст метронідазолу, хлоргексидину біглюконату та глюкозаміну гідрохлориду в опрацьованих стоматологічних плівках відповідає встановленим нормам допустимих відхилень ± 10% і становить $0{,}079 \pm 0{,}001$ мг/см², $0{,}08 \pm 0{,}002$ мг/см² та $0{,}5 \pm 0{,}015$ мг/см² відповідно.

Список використаної літератури

1. *Власенко І. О., Давтян Л. Л.* Технологічний прийом створення двошарових лікарських плівок на полімерній основі // Фармац. журн. – 2010. – № 6. – С. 53–54.

2. *Тимченко І. М., Давтян Л. Л., Власенко І. О. та ін.* Обґрунтування фармакокінетичних показників лікарських плівок для задач математичного моделювання // Мед. інформатика та інженерія. – 2011. – № 1. – С. 45–48.

3. European Pharmacopeia. 4th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2001. – 2416 p.

4. Державна фармакопея України / Державне п-во «Науково-експериментальний фармакопейний центр». 1-е вид., доп. 2. – Харків: РІРЕГ, 2008. – 620 с.

Надійшла до редакції 1 серпня 2016 року.

Л. Л. Давтян [1], А. С. Воронкина [2], О. В. Чубенко [3], В. В. Трохимчук [1]
[1] Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев
[2] Винницкий национальный медицинский университет им. М. И. Пирогова
[3] Харьковская медицинская академия последипломного образования

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПЛЁНОК С ХЛОРГЕКСИДИНОМ, МЕТРОНИДАЗОЛОМ И ГЛЮКОЗАМИНОМ

Ключевые слова: стоматологические плёнки, методы контроля качества, высокоэффективная жидкостная хроматография

А Н Н О Т А Ц И Я

В связи с широким распространением воспалительных заболеваний пародонта у населения различных возрастных категорий чрезвычайно актуальной становится разработка новых пролонгированных комбинированных стоматологических лекарственных средств в виде пародонтальных плёнок. Но новая комбинация действующих веществ и лекарственной формы вызывает необходимость разработки новых методов контроля качества.

Цель этой работы – разработка методов качественного и количественного определения метронидазола, хлоргексидина биглюконата и глюкозамина гидрохлорида для пародонтальных плёнок на полимерной основе.

В качестве методов контроля качества для стоматологических плёнок были использованы спектрофотометрический метод в ультрафиолетовой области для хлоргексидина биглюконата, высокоэффективная жидкостная хроматография для глюкозамина гидрохлорида, тонкослойная хроматография и высокоэффективная жидкостная хроматография для метронидазола.

В результате проведённых исследований были разработаны методы качественного и количественного анализа глюкозамина гидрохлорида, хлоргексидина биглюконата и метронидазола в составе стоматологических плёнок и подтверждена воспроизводимость этих методик.

Содержание активных фармацевтических ингредиентов в исследованых стоматологических плёнках соответствует нормам допустимых отклонений ± 10% и составляет 0,079 ± 0,001 мг/см^2 для метронидазола, 0,08 ± 0,002 мг/см^2 для хлоргексидина биглюконата и 0,5 ± 0,015 мг/см^2 для глюкозамина гидрохлорида.

L. L. Davtyan [1], A. S. Voronkina [2], O. V. Chubenko [3], V. V. Trohimchuk [1]
[1] Shupyk National Medical Academy of Post-graduate Education, Kyiv
[2] National Pyrogov Memorial Medical University, Vinnytsia
[3] Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education

DEVELOPMENT OF METHODS OF QUALITY CONTROL FOR STOMATOLOGIC FILMS CONTAINING CHLORHEXIDINE, METRONIDAZOLE AND GLUCOSAMINE

Key words: stomatologic films, methods of quality control, high performance liquid chromatography

A B S T R A C T

Because of extensive grafting of inflammatory periodontal diseases in the population of different age groups the development of new prolonged combined dental medicines in the form of periodontal films is extremely important. But the new combination of active ingredients and the dosage form is a need to develop new methods of quality control.

The purpose of this work was the development of methods of qualitative and quantitative analysis of glucosamine, chlorhexidine and metronidazole consisting in polymer based periodontal films.

As methods of quality control for periodontal films were used spectrophotometry in ultraviolet region for chlorhexidine bigluconate, high performance liquid chromatography for glucosamine hydrochloride, thin-layer chromatography and high performance liquid chromatography for metronidazole.

As a result of research methods of qualitative and quantitative analysis of glucosamine hydrochloride, chlorhexidine bigluconate and metronidazole consisting in stomatological films have been developed and the reproducibility of these methods has been confirmed.

Content of active pharmaceutical ingredients in followed periodontal films complies with norms of tolerance ± 10% (content of metronidazole is 0,079 ± 0,001 mg/sm^2, content of chlorhexidine bigluconate is 0,08 ± 0,002 mg/sm^2, content of glucosamine is 0,5 ± 0,015 mg/sm^2).

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

УДК 547.792:615.31:615.212.4]-047.37
Р. О. ЩЕРБИНА, канд. фарм. наук
Запорізький державний медичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ДІЇ НОВИХ S-ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ, ЩО МІСТЯТЬ МОРФОЛІНОМЕТИЛЕНОВИЙ ЗАМІСНИК

Ключові слова: S-похідні 1,2,4-триазол, жарознижувальна дія, гіпертермія, антипіретики

Висока температура – це захисна реакція організму людини на проникнення різного роду інфекцій, вірусів, які можуть спровокувати зниження імунітету людини та появу захворювань [1, 2]. Відомо, що висока температура сама по собі – не хвороба, а ознака або симптом захворювання. Для боротьби з цим патологічним станом активно застосовують жарознижувальні (антипіретичні) засоби. Жарознижувальні препарати – це лікарські засоби, які здатні знижувати температуру при лихоманці, та належать до групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Окрім того, як правило, ці лікарські засоби мають знеболювальну і протизапальну дію [1, 3].

Важливим є те, що цей клас ліків поряд із відзначними активностями виявляє досить широкий спектр побічних ефектів. Так, завдяки високій токсичності обмежено застосування амінофеназону, бутадіону, амідопірину, фенацетину. Широко відомий у нашій країні метамізол натрію (Анальгін) здатен спричинювати анафілактичний шок, тривалий колаптоїдний стан із гіпотермією та агранулоцитоз [4, 5]. Ці ефекти зумовили його заборону та різке обмеження застосування в багатьох країнах світу ще в 1970-і роки. ВООЗ не рекомендує застосовувати Анальгін як безрецептурний жарознижувальний засіб. Цей препарат рекомендують використовувати тільки при невідкладних станах у вигляді парентерально розчину [4].

Досить популярна ацетилсаліцилова кислота (2-ацетоксибензойна кислота) здатна спричинювати важку енцефалопатію з печінковою недостатністю і летальністю вище 50% (синдром Рея) у дітей із грипом, гострими респіраторними вірусними інфекціями і вітряною віспою. Цей ефект став підставою для заборони застосування ацетилсаліцилової кислоти у дітей до 15 років у всьому світі [6, 7].

Тому пошук препаратів із високою жарознижувальною активністю та низькою токсичністю є досить важливим та актуальним. Досить цікавими та перспективними в цьому напрямі є тіопохідні 1,2,4-триазолу. Так, науковці в своїх роботах відзначають високу перспективність цих сполук з точки зору застосування їх як жарознижувальних агентів [8–10].

Метою досліджень був фармакологічний скринінг антипіретиків серед вперше синтезованих похідних 1,2,4-триазолу.

Матеріали та методи дослідження

Обєктами дослідження були нові алкілпохідні 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-триазол-5-тіонів, синтезовані в лабораторії органічного синтезу кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом проф. О. І. Панасенко та проф. Є. Г. Книша.

Експериментальну лихоманку відтворювали на білих нелінійних щурах введенням 2,4-динітрофенолу (2,4-ДНФ) (роз'єднувач окисного фосфорилювання) у дозі 20 мг/кг [11].

© Р. О. Щербина, 2016

Досліджувані речовини вводили через 0,5 год ($T_{0,5}$) після введення 2,4-ДНФ, фіксували ректальну температуру тіла протягом 1 год (T_1). Початкову ректальну температуру (T_0) реєстрували до внутрішньоочеревної ін'єкції 2,4-ДНФ. Як еталонний препарат порівняння використовували ацетилсаліцилову кислоту в дозі 100 мг/кг.

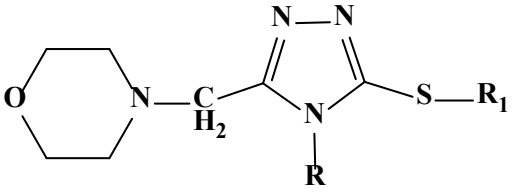
Результати досліджень оброблено сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням, у тому числі, стандартного пакета програм Microsoft Office 2010 (Microsoft Excel) та «STATISTICA® for Windows 6.0». Розраховували середні арифметичні (*M*) та стандартні похибки середньої (± *m*). Достовірність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Використовували 3 рівня статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – $p < 0,05$; $p < 0,01$; та $p < 0,001$ [12, 13].

Результати дослідження та обговорення

У результаті дослідження встановлено, що сполуки, які вивчають (табл. 1), та препарат порівняння по різному впливали на температуру тіла щурів (табл. 2).

Таблиця 1

Алкілпохідні 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-триазол-5-тіонів



№ з/п	Сполука	R	R_1	№ з/п	Сполука	R	R_1
1	ПКР-221	етил	$-C_3H_7$	8	ПКР-225	етил	$-C_8H_{17}$
2	ПКР-207	феніл	$-C_3H_7$	9	ПКР-211	феніл	$-C_8H_{17}$
3	ПКР-222	етил	$-C_4H_9$	10	ПКР-226	етил	$-C_9H_{19}$
4	ПКР-208	феніл	$-C_4H_9$	11	ПКР-212	феніл	$-C_9H_{19}$
5	ПКР-223	етил	$-C_6H_{13}$	12	ПКР-227	етил	$-C_{10}H_{21}$
6	ПКР-209	феніл	$-C_6H_{13}$	13	ПКР-213	феніл	$-C_{10}H_{21}$
7	ПКР-210	феніл	$-C_7H_{15}$				

Таблиця 2

Результати дослідження антипіретичної активності нових алкілпохідних 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-триазол-5-тіонів у щурів із гіпертермією

Група	Температура, °С ($M \pm m$)			Зміна температури, °С	Зміна температури до контролю, Δ%
	T_0	$T_{0,5}$	T_1	$\Delta T = T_1 - T_{0,5}$	
Контрольна патологія (2,4-ДНФ + фізіологічний розчин)	37,61 ± 0,16	38,89 ± 0,128	39,06 ± 0,412	0,17	–
2,4-ДНФ + ацетилсаліцилова кислота	37,69 ± 0,282	39,09 ± 0,183	37,89 ± 0,144*	-1,2	-3,00*
Контрольна патологія	37,29 ± 0,314	38,31 ± 0,091	39,47 ± 0,151	1,16	–

Продовження табл. 2

Група	Температура, °С ($M \pm m$)			Зміна температури, °С	Зміна температури до контролю, Δ%
	T_0	$T_{0,5}$	T_1	$\Delta T = T_1 - T_{0,5}$	
2,4-ДНФ + сполука 221	37,54 ± 0,362	38,27 ± 0,373	38,79±0,150	0,52	-1,74
2,4-ДНФ + сполука 207	37,77 ± 0,36	38,19 ± 0,22	38,71 ± 0,358	0,52	-1,92
2,4-ДНФ + сполука 222	37,24 ± 0,095	38,67 ± 0,169	37,09 ± 0,453*	-1,58	-6,04*
2,4-ДНФ + сполука 208	37,06 ± 0,117	38,20 ± 0,244	37,73 ± 0,364*	-0,47	-4,42*
2,4-ДНФ + сполука 223	37,27 ± 0,204	38,40 ± 0,469	38,11 ± 0,526	-0,29	-3,44
2,4-ДНФ + сполука 209	37,43 ± 0,194	38,41 ± 0,205	37,89 ± 0,346*	-0,52	-4,02*
Контрольна патологія	37,93 ± 0,286	38,63 ± 0,146	38,66 ± 0,173	0,03	–
2,4-ДНФ + сполука 210	37,69 ± 0,218	38,5±0,3	38,33 ± 0,211	-0,17	-0,85
2,4-ДНФ + сполука 225	37,80 ± 0,289	38,40 ± 0,22	38,47 ± 0,171	0,07	-0,48
Контрольна патологія	37,83 ± 0,286	38,83 ± 0,146	38,36 ± 0,173	-0,47	–
2,4-ДНФ + сполука 211	37,69 ± 0,158	38,37 ± 0,224	39,46 ± 0,218*	1,09	2,87*
2,4-ДНФ + сполука 226	37,19 ± 0,114	38,74 ± 0,172	37,50 ± 0,135*	-1,24	-2,23*
2,4-ДНФ + сполука 212	37,19 ± 0,101	38,81 ± 0,086	38,16 ± 0,138	-0,65	-0,52
2,4-ДНФ + сполука 227	37,20 ± 0,058	38,87 ± 0,084	36,01 ± 0,594*	-2,86	-6,11*
2,4-ДНФ + сполука 213	37,50 ± 0,058	38,67 ± 0,084	36,21 ± 0,594*	-2,46	-5,59*

П р и м і т к а: * – результати статистично значущі відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

За даними серії досліджень було встановлено, що внутрішньоочеревинне введення 2,4-ДНФ через 30 хв спричинювало підвищення температури тіла щурів ($n = 133$) в середньому з 37,56 °С до 38,64 °С ($\Delta T = 1,08$ °С).

Що стосується референтного препарату ацетилсаліцилової кислоти, встановлено, що у разі її застосування за модельованої патології значення температури тіла щурів знижувались на 3% ($\Delta T = -1,2$ °С, $p \leq 0,05$) відносно контрольної групи.

Провівши аналіз одержаних даних, було виявлено декілька сполук, що перевищують за своїм ефектом препарат порівняння. Так, сполуки ПКР 222, 208, 223, 209, 227 та 213 знижували показники температури тіла щурів більш ніж на 3%.

Таким чином, серед досліджуваних речовин привертають до себе увагу сполуки 222, 213 та сполука 227, які знижували показники температури тіла щурів в інтервалі 5,59–6,11% і при цьому знижували температуру від 1,58 до 2,86 °С.

Проаналізувавши отримані в експерименті дані, встановлено деякі закономірності відносно залежності фармакологічної активності досліджуваних речовин від хімічної структури. Так, найбільш значне зниження температури тіла тварин спостерігали у разі введення молекули 3-(морфолінометилен)-5-децилтіо-4-етил-4Н-1,2,4-триазолу (ПКР-227), заміна ж за N_4-атомом нітрогену етильного замісника на фенільний (ПКР-213) дещо знижує значення показників температури тіла щурів на $\Delta T = 0,4$ °С та $\Delta\% = 0,52\%$ відповідно. Цю закономірність спостерігали для всіх досліджуваних похідних. Таким чином, введення за N_4-атомом нітрогену фенільного замісника призводить до зниження жарознижувальних властивостей синтезованих сполук.

Також варто зазначити, що подовження залишку вуглеводневого ланцюга за S-положенням C_5-атому вуглецю ядра 1,2,4-триазолу посилює жарознижувальну активність синтезованих сполук.

Висновки

1. Найбільш активною серед досліджуваних сполук є 3-(морфолінометилен)-5-децилтіо-4-етил-4Н-1,2,4-триазол (ПКР-227), а його здатність гальмувати гіпертермію перевищує таку ацетилсаліцилової кислоти та знижує показники температури тіла щурів на 2,86 ºС ($p \leq 0,05$).

2. Подовження залишку вуглеводневого ланцюга за S-положенням C_5-атому вуглецю ядра 1,2,4-триазолу посилює жарознижувальну активність синтезованих сполук.

3. Заміна фенільного радикалу етильним за N_4-атомом нітрогену в молекулах алкілпохідних 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-триазол-5-тіонів підвищує жарознижувальний ефект синтезованих сполук.

Список використаної літератури

1. *Белоусов Ю. Б., Гуревич К. Г., Чаусова С. В.* ОТС анальгетики-антипиретики для приема внутрь: механизм действия и профиль безопасности // Мед. науч.-практ. журн. – 2015. – № 1. – С. 79–82.

2. *Астафьева Н. Г., Гамова И. В., Кобзев Д. Ю. и др.* Нестероидные противовоспалительные препараты как причина обострения астмы и других респираторных заболеваний: диагностика и лечение. // Журн. «Лечащий Врач». – 2016. – № 5. – С. 7–11.

3. *Brenner G. M., Stevens C. W.* Pharmacology. 4st ed. – Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2012. – 528 p.

4. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Risk of agranulocytosis and aplastic anemia study: relation to drug use with special reference to analgesics. No authors listed // JAMA. – 1986. – V. 256, N 13. – P. 1749–1757.

5. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Изд-во Новая Волна», 2014. – 1216 с.

6. *Бережной В. В., Козачук В. Г.* Эффективность жаропонижающих препаратов при лихорадочных состояниях у детей // Укр. мед. часопис. – 2013. – № 6. – С. 65–68.

7. *Glasow J. F. T., Middleton B.* Reye syndrome – insights on causation and prognosis // Arch. Dis. Child. – 2001. – V. 85. – P. 351–353.

8. *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. – 387 с.

9. *Radwan A. A., Eltahir K. E.* Synthesis and in-silico studies of some diaryltriazole derivatives as potential cyclooxygenase inhibitors // Arch. Pharm. Res. – 2013. – V. 36, N 5. – P. 553–563.

10. *Пругло Є. С., Одинцова В. М., Сафонов А. А.* Жарознижувальна дія нових гідразидів 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатів // Фармац. часопис. – 2013. – № 3. – С. 45–49.

11. *Гацура В. В.* Методы первичных фармакологических исследований биологически активных веществ. – М.: Медицина, 1974. – 142 с.

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

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

Надійшла до редакції 24 травня 2016 року.

Р. А. Щербина

Запорожский государственный медицинский университет

ИССЛЕДОВАНИЕ ЖАРОПОНИЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ S-ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА, СОДЕРЖАЩИХ МОРФОЛИНОМЕТИЛЕНОВЫЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬ

Ключевые слова: S-производные 1,2,4-триазола, жаропонижающее действие, гипотермия, антипиретики

АННОТАЦИЯ

Известно, что высокая температура является признаком или симптомом заболевания. Для борьбы с данным патологическим состоянием активно применяют жаропонижающие средства. Важно то, что этот класс лекарств наряду с обезболивающими и противовоспалительными свойствами также проявляет достаточно широкий спектр побочных эффектов. Поэтому, поиск препаратов с высоким жаро-

понижающим действием и низкой токсичностью является весьма важным и актуальным. Достаточно интересными и перспективными в этом направлении являются тиопроизводные 1,2,4-триазола.

Целью этого исследований был фармакологический скрининг антипиретиков среди впервые синтезированных алкилпроизводных 4-R-3-(морфолинометилен)-1,2,4-триазол-5-тионов.

Экспериментальную лихорадку воспроизводили на белых нелинейных крысах введением 2,4-динитрофенола в дозе 20 мг/кг. В качестве эталонного препарата сравнения использовали ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг/кг.

В результате исследования установлено, что изучаемые соединения и препарат сравнения по разному влияли на температуру тела крыс. Так, наиболее активным среди исследуемых соединений является 3-(морфолинометилен)-5-децилтио-4-этил-4Н-1,2,4-триазол (ПКР-227), а его способность тормозить гипертермию превышает способность ацетилсалициловой кислоты и снижает показатели температуры тела крыс на 2,86 ºС ($p \leq 0,05$). Удлинение остатка углеводородной цепи при C_5-положении атома углерода ядра 1,2,4-триазола усиливает жаропонижающую активность синтезированных соединений. Замена фенильного радикала этильным при N_4-атоме азота в молекулах алкилпроизводных 4-R-3-(морфолинометилен)-1,2,4-триазол-5-тионов повышает жаропонижающий эффект синтезированных соединений. Полученные результаты исследования могут быть использованы в дальнейших фармакологических испытаниях новых производных 1,2,4-триазола.

R. O. Shcherbyna
Zaporizhzhia State Medical University

THE RESEARCHING OF ANTIPYRETIC EFFECT FOR NEW S-DERIVATIVES 1,2,4-TRIAZOLES WITH MORPHOLINOMETHYLENE FRAGMENT

Key words: S-derivatives 1,2,4-triazole, antipyretic effect, hypothermia, antipyretics

A B S T R A C T

It is known that high temperature is a sign or a symptom of the disease. In order to struggle with this disease there are actively used antipyretics. Importantly, this class of drugs along with analgesic and antiinflammatory properties is also exhibits a sufficiently wide range of side effects. Therefore, the search for drugs with high antipyretic activity and low toxicity is very important and actual. Suffice it interesting and promising in this direction are 1,2,4-triazole thioderivatives.

The aim of this research was the pharmacological screening of antipyretics among 4-R-3-(morpholinomethylene)-1,2,4-triazole-5-thiones alkyl derivatives which were synthesized for the first time.

Experimental fever was reproduced on white non-linear rats by administration of 2,4-dinitrophenol in a dose of 20 mg/kg. As reference agent was used an acetylsalicylic acid at 100 mg/kg.

The study found that the compounds that were being studied, and the comparison drug had different effects on body temperature in rats. Thus, among investigated compounds the most active is 3-(morpholinomethylene)-5-decylthio-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole (ПКР-227) and its ability to inhibit hyperthermia was more than acetylsalicylic acid and it reduces the temperatures on 2,86 ºC body rats ($p \leq 0,05$). Hydrocarbon chain residue elongation at position C_5 of 1,2,4-triazole nucleus increases antipyretic activity of the synthesized compounds. Substitution of the phenyl to ethyl radical at the nitrogen atom N_4 in the molecules of 4-R-3-(morpholinomethylene)-1,2,4-triazole-5-thiones alkyl derivatives increases antipyretic effect of the synthesized compounds. The obtained results may be used for further new pharmacological tests of 1,2,4-triazole derivatives.

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