

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ
ДП «ДЕРЖАВНИЙ ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ЦЕНТР»
ДП «ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»
УКРАЇНСЬКЕ ОБ'ЄДНАННЯ «УКРФАРМАЦІЯ»

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 4

Двомісячний
науково-практичний журнал

ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.
ЛІПЕНЬ—СЕРПЕНЬ

2008 ● Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

ЗМІСТ

МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

- Мнушко З.М., Левченко І.П., Ольховська А.Б. Ефективність заходів стимулювання збуту фармацевтичного оптового підприємства 3

- Мудрак І.Г. Інформаційне забезпечення фармацеекономічного аналізу лікарських засобів рослинного походження для лікування гастроентерологічних захворювань 10

- Майнич Ю.В., Січкоріз О.Є., Заліська О.М. Фармацеекономічні аспекти лікування гострих кишкових інфекцій у дітей 15

ДЕРЖАВНА РЕЄСТРАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ

- Кудрявцева І.Г., Коляда В.В. Основні принципи державної реєстрації інноваційних та генетичних лікарських засобів в Україні 22

ДО СТВОРЕННЯ ТА РОЗВИТКУ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ БАЗ ДАНИХ

- Бойко А.І. Еволюція сучасних фармацевтичних баз даних і шляхи їх розвитку на перспективу. Повідомлення I 29

ПРОБЛЕМИ ПІДГОТОВКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КАДРІВ

- Слабий М.В., Заліська О.М., Парновський Б.Л. Обґрутування системи безперервного навчання, інтегрованої з традиційними та новими формами післядипломної підготовки провізорів в Україні 34

ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

- Шаповалов В.В., Шаповалова В.О., Малініна Н.Г. Судово-фармацевтична характеристика контролально-дозвільної системи щодо обігу прекурсорів 37

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ВІЙСЬКОВОЇ ФАРМАЦІЇ

- Убогов С.Г., Трохимчук В.В., Шматенко О.П., Оридорога В.О. Логістичні підходи до проектування технологічних зон зберігання та розподілу лікарських засобів у Збройних Силах України 41

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

- Ісаєв С.Г., Близнюк О.А., Павлій О.І., Алексєєва Л.М., Шевельова Н.Ю. Синтез, будова та біологічна активність 2-(N'-R-іліден)гідразино-3,5-дibромбензойної кислоти 50

- Цуркан О.О., Колядич О.П., Бобкова Л.С., Бухтіарова Т.А. Синтез і дослідження протизапальної та анальгетичної активності оксимів та карбомоілоксімів триметилбензамідо-ацетофенону та його аналогів 53

- Каплаушенко А.Г., Панасенко О.І., Книш Є.Г., Свінтоозельський О.О. Діуретична активність 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх S-похідних 57

- Гордієнко А.Д., Яковлева Л.В. Дослідження антиоксидантної активності препарату гіпоазотемічної дії «Гіфларин» на моделі ПОЛ мікросом з печінки щурів у системі *in vitro*. 63

- Сікорин У.Б., Грицук А.Р., Клименко А.О., Михайлук І.О. Дослідження впливу екстрактів *Laserpitium latifolium* на перебіг експериментального панкреатиту. 66

- Артеменко І.О., Геращенко І.І., Паховичшин С.В. Порівняльне вивчення адсорбційних властивостей природних алюмосилікатів. 70





Бур'ян К.О., Стрілець О.П., Крутських Т.В. Мікробіологічні дослідження та вибір основи вагінальних супозиторіїв з флуконазолом.	74
Луньова Г.Г., Ліпкан Г.М., Коновалова В.С., Мариненко М.І. Вплив таблетованої форми препарату «АТФ-лонг» на активність тканинного тромбопластину серця в умовах гострого іммобілізаційного стресу.	78
Погуляй Т.В., Вітюкова К.О., Єгорова А.В., Гіхер З.А., Антонович В.П. Аналіз препарату «Трифедрин» методом високоефективної рідинної хроматографії.	81
Губзенка Л.В., Панталер Р.П., Бланк А.Б. Швидкий метод виявлення та кількісне визначення похідних барбітурової кислоти.	87
Гудзь Н.І., Голос І.Я., Калинюк Т.Г., Зabor С.І. Аналітико-технологічні аспекти виготовлення лосьйонів на основі лимонного соку.	92
Фізор Н.С., Перепеч Г.А. Експрес-оцінка продуктивності степових лікарських рослин Одеської області за фітоценотичним рангом.	96
Ковалев В.М., Сербін А.Г., Краснікова Т.О., Кічимасова Я.С., Затильникова О.О., Ковалев С.В. Морфолого-анатомічне дослідження кореневищ з коренями півників болотних (<i>Iris pseudacorus</i>).	99
КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ	
Шкроботько П.Ю., Доля В.С., Фурса М.С. Дослідження амінокислотного складу підземних органів валеріани трикрилої та валеріани Федченка.	102

Do vіdoma autorіv!

Адреса редакції: 04112, м. Київ-112,

вул. Дорогожицька, 9, кімната 47.

Тел./факс (044) 205-49-19.

Свідоцтво про реєстрацію КВ № 1004 від 17 жовтня 1994 р.

Журнал включено до переліку видань, визнаних ВАК України

Засновники: Міністерство охорони здоров'я України; Національний фармацевтичний університет МОЗ України; ДП «Державний фармакологічний центр»; ДП «Державний науковий центр лікарських засобів»; Українське об'єднання «Укрфармація»

Розрахунковий рахунок журналу: Державне спеціалізоване видавництво «Здоров'я», ЗКПО 02473139 Печерське відділення Київської міської філії АКБ «Укросцбанд», р/р 26000026432131, МФО 322012. На видання журналу «Фармацевтичний журнал». 03057, Київ-57, вул. Довженка, 3. Тел. 453-24-34.

Фармацевтичний журнал № 4, липень—серпень, 2008. Двомісячний науково-практичний журнал. Заснований у 1928 р. Головний редактор О.О. Цуркан. Державне спеціалізоване видавництво «Здоров'я». 01057, Київ-57, вул. Довженка, 3. Тел. 453-24-34.

Редактор відділу Т.К. Семенюк. Коректор О.М. Романенко

Здано до набору 08.08.2008. Підписано до друку 26.08.2008. Формат 70x108¹/₁₀. Папір офсет. № 1. Ум.-друк. арк. 9,1. Обл.-вид. арк. 10,4. Зам. 8-1200.

Адреса редакції: 04112, Київ-112, вул. Дорогожицька, 9, кім. 47. Тел./факс 205-49-19. ЗАТ «ВІПОЛ», ДК № 15, 03151, Київ-151, вул. Волинська, 60.

МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

УДК 615.1:339.138

*З.М.МНУШКО, д-р фармац. наук, проф., І.П.ЛЕВЧЕНКО, експерт з маркетингу,
А.Б.ОЛЬХОВСЬКА, канд. фармац. наук, доц.*

Національний фармацевтичний університет

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАХОДІВ СТИМУЛОВАННЯ ЗБУТУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ОПТОВОГО ПІДПРИЄМСТВА

Ключові слова: ефективність, стимулювання збуту, фармацевтичне оптове
підприємство, лікарські засоби

Посилення конкуренції на фармацевтичному ринку спонукає оптові підприємства витрачати більше зусиль та коштів на стимулювання збуту лікарських засобів з урахуванням вимог та потреб клієнтів. Саме тому стимулювання збуту є частиною загальної маркетингової стратегії фірми.

Стимулювання збуту (СТИЗ) – процес, який поєднує різноманітні способи та методи просування товарів, здійснюваний в рамках маркетингового плану підприємства з метою вплинути або змінити поведінку цільових груп у короткостроковій або довгостроковій перспективі.

За останні десять років роль стимулювання збуту помітно зросла. Порівняно із загальним розміром комунікативного бюджету частка витрат на цей спосіб просування рік у рік збільшується [2, 6].

Проблемі вивчення та вдосконалення системи просування ліків на ринок у різні періоди були присвячені дослідження науковців З.М.Мнушко, О.М.Євтушенко, Н.В.Чорнобрової, Г.М.Лисак, Т.О.Хижняк, Б.П.Громовика, М.С.Пономаренка, М.Л.Сятині, О.О.Кухара та ін. [4, 5, 7–10, 13]. Однак за напрямами, що представлені у роботі, комплексні дослідження не здійснювалися.

Метою даної роботи є опрацювання алгоритму програми стимулювання збуту лікарських засобів фармацевтичними оптовими підприємствами та обґрунтування економічної доцільності заходів стимулювання збуту ліків.

Використані методи: логіко-змістового формування проблеми, експертних оцінок, економічного аналізу.

Швидкому зростанню популярності стимулювання збуту фармацевтичної продукції сприяє ряд зовнішніх та внутрішніх чинників:

- загострення конкуренції на ринку, тому фірми-конкуренти активніше застосовують стимулювання своїх клієнтів;

- зниження ефективності реклами внаслідок збільшення її вартості, перенасичення засобів масової інформації реклами зверненнями й обмежень на законодавчому рівні (обмеження реклами окремих груп лікарських засобів), інформаційного хаосу і схожості конкуруючих брендів;

- фармацевтичні оптово-посередницькі підприємства вимагають від виробників більшого стимулювання, оскільки це активніше привертає увагу аптек-споживачів до їх організацій;

- споживачі, зіткнувшись зі зниженням купівельної спроможності, стали більш чутливими до цін і позитивно реагують на заходи стимулювання;

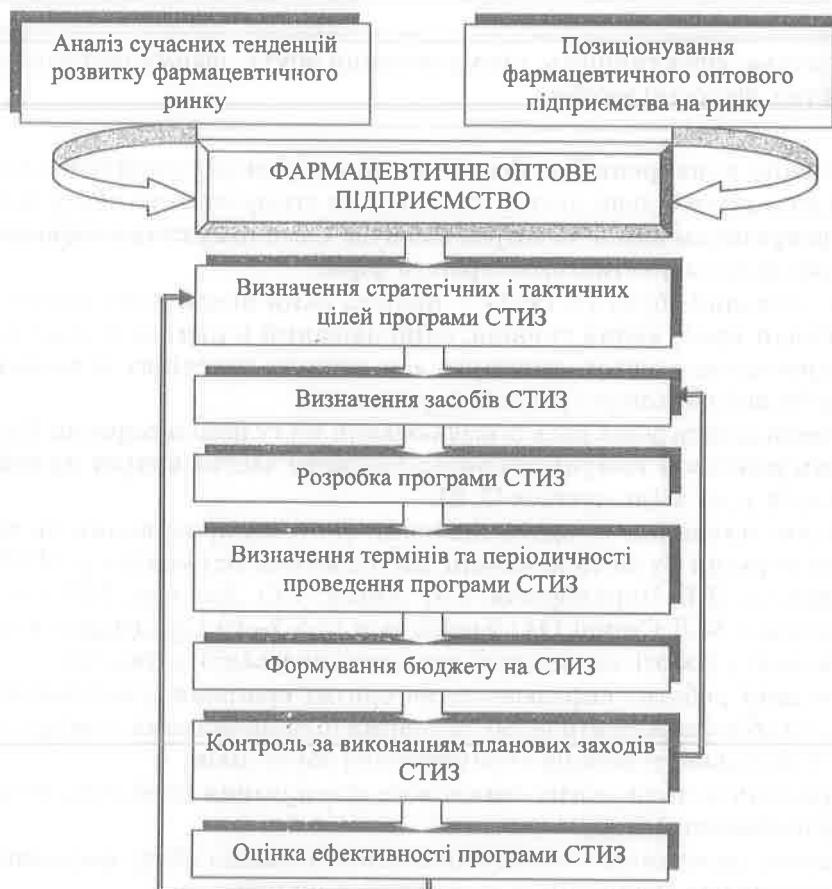
- компанії, зіткнувшись з уповільненням продажу певних лікарських засобів, зацікавлені в короткострокових результатах тощо [1–3].

Програма стимулювання збуту лікарських засобів передбачає прийняття специфічних рішень маркетингової комунікативної політики фармацевтичного оптового підприємства. Успішна програма стимулювання збуту має бути націлена на задоволення потреб найпривабливіших клієнтських сегментів.

Ураховуючи дані літератури [1, 2, 6, 14], нами запропоновано алгоритм процесу розробки програми стимулювання збуту лікарських засобів фармацевтичними оптовими підприємствами, який є запорукою ефективної реалізації комплексу просування (схема 1).

Схема 1

Алгоритм процесу розробки програми стимулювання збуту



Аналіз сучасних тенденцій розвитку фармацевтичного ринку передбачає дослідження загального обсягу вітчизняного оптового ринку, цільової аудиторії, рівня конкуренції, поведінки клієнтів тощо.

Стимулювання збуту завжди має бути спрямоване на досягнення певної мети. До стратегічних і тактичних цілей СТИЗ лікарських засобів фармацевтичних оптових підприємств відносять:

- розширення частки ринку;
- формування та (або) підтримку позитивного іміджу підприємства;
- збільшення кількості та збереження потенційних клієнтів;
- залучення нових клієнтів;
- позбавлення зайвих запасів на складі (затовареність);
- забезпечення ритмічності збуту сезонних ліків;
- виведення нового лікарського засобу на фармацевтичний ринок;
- підвищення попиту на окремі ліки;

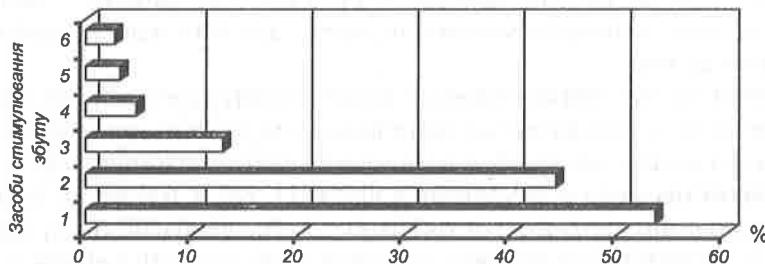
- поліпшення поінформованості цільової аудиторії щодо продукції, яка пропонується підприємством;
- збільшення обсягів товару, який придбає кожен клієнт;
- підвищення обігу певних лікарських засобів тощо.

Наступним етапом алгоритму є визначення певних засобів стимулювання збуту. Фармацевтичні оптові підприємства застосовують різноманітні засоби СТИЗ лікарських засобів, які спрямовані на роздрібну мережу. Серед них знижки за великий обсяг партії придбаної продукції; знижки залежно від повторних закупівель; знижки за придбання нового товару; накопичувальні знижки; організація конкурсів та акцій, які покликані підвищити продуктивність співпраці з аптеками; сервісна політика (транспортування товару за рахунок підприємства); надання кредиту; заохочення постійних клієнтів (грошові або інші винагороди, які пропонують постійним клієнтам компанії) тощо.

При плануванні засобів стимулювання збуту фармацевтичним оптовим підприємствам необхідно стежити за тим, щоб заплановані заходи позитивно впливали на імідж компанії, оскільки в такому разі вони залучатимуть більшу кількість клієнтів і відповідно сприятимуть збільшенню прибутковості.

У зв'язку з цим нами визначені основні засоби стимулювання збуту лікарських засобів, що застосовують у своїй діяльності фармацевтичні оптово-посередницькі підприємства відносно аптек. У дослідженнях брали участь 132 експерти роздрібної ланки вітчизняного фармацевтичного ринку. Опитування провізорів було проведено на базі аптек різних форм власності з 18 областей України методом анкетного опитування.

Найбільшу питому вагу серед них становлять знижки при купівлі товару більше ніж на 10 тис. грн. (у 53,5 % випадків) та знижки при повторних закупівлях товару (44,2% опитаних) (рисунок).



Засоби стимулювання збуту оптових фармацевтичних підприємств:
 1 – знижки при купівлі товару більше ніж на 10 тис. грн., 2 – знижки при повторних закупівлях товару, 3 – організація акцій, 4 – накопичувальні знижки, 5 – падання кредиту, 6 – грошові винагороди

Відповідно до запропонованого алгоритму на етапі розробки програми СТИЗ необхідно отримати відповіді на такі запитання: яка інтенсивність стимулювання та хто є об'єктами стимулювання (постійні клієнти компанії або клієнти конкурентів, яких слід залучити до компанії). Також доцільно обґрунтувати необхідність застосування стимулювання для конкретних лікарських засобів, сформувати умови участі у програмі аптек, визначити методи поширення інформації про програму та засоби стимулювання. Усі засоби стимулювання збуту відрізняються ступенем охоплення аудиторії та рівнем витрат.

Програма СТИЗ повинна здійснюватися з певною періодичністю та у визначені терміни з урахуванням маркетингової діяльності фармацевтичного оптово-посередницького підприємства.

Для формування бюджету на СТИЗ лікарських засобів фармацевтичні оптові підприємства можуть використовувати такі методи: планування асигнувань у формі відсотків від обсягу збуту товару, за рівнем витрат конкурентів на СТИЗ,

за залишковим принципом, за експертними оцінками, а також економетричні та експериментальні методи. Універсального методу визначення коштів на просування товару не існує. Тому бажано завжди користуватися кількома методами з метою прийняття компромісного рішення про обсяг бюджету підприємства на СТИЗ фармацевтичної продукції.

На заключному етапі фармацевтичним оптовим підприємствам необхідно провести контроль за виконанням запланованих заходів та загальну оцінку ефективності програми СТИЗ, які передбачають порівняння обраних засобів, стратегічних і тактичних цілей стимулювання збуту. Стимулювання збуту має свої переваги порівняно з іншими засобами маркетингових комунікацій, тому що збільшення обсягу продажу ліків відбувається швидко і підлягає вимірюванню.

Таким чином, вищеведений алгоритм доцільно рекомендувати фармацевтичним оптовим підприємствам для формування та здійснення ефективної комунікативної політики з цільовими групами клієнтів. Вдосконалення механізму здійснення програми стимулювання збуту лікарських засобів є запорукою ефективної маркетингової діяльності компанії.

Апробацію розробленого алгоритму нами здійснено у практичній діяльності фармацевтичного оптового підприємства Східного регіону України.

Для стимулювання збуту окремих лікарських засобів, поліпшення поінформованості цільової аудиторії щодо продукції, яка пропонується підприємством, та збільшення кількості потенційних клієнтів, залучення нових клієнтів, збільшення обсягу збуту досліджуваним фармацевтичним оптовим підприємством протягом 2,5 місяців було організовано акцію для аптек «Золота уніція». За умовами акції необхідно було закупити окремі препарати ВАТ «ХФЗ «Червона зірка» у будь-якому співвідношенні на певну суму та отримати в подарунок злиток банківського металу 999,9 проби. Вид закупівлі лікарських засобів — накопичувальний.

Оскільки впровадження заходів СТИЗ цілеспрямоване, насамперед на повернення вкладів, оцінка їх економічної ефективності є одним з найважливіших завдань підприємства.

Основними даними для аналізу економічної ефективності заходів стимулювання збуту є статистичні та бухгалтерські звіти підприємства про зростання обсягу збуту продукції. На основі цих матеріалів можна досліджувати економічну ефективність усіх заходів підприємства щодо стимулювання збуту [11, 12]. У той же час фармацевтичні підприємства повинні враховувати той факт, що на обсяги збуту продукції також впливають терапевтична ефективність, безпека, якість, ціна лікарських засобів, наявність в асортименті аналогічних товарів, зручне місце знаходження компанії, а також рівень культури обслуговування клієнтів. Тому при плануванні комплексної програми СТИЗ та ефективності впровадження певних заходів фармацевтичним оптовим підприємствам слід брати до уваги споживчі властивості лікарських засобів та мотиви звернення аптек до певних постачальників.

Економічна ефективність заходів стимулювання збуту фармацевтичної продукції розраховується шляхом визначення їх впливу на збільшення обсягів збуту. У зв'язку з цим нами здійснено розрахунок економічної ефективності проведення досліджуваним фармацевтичним оптовим підприємством акції для аптек «Золота уніція» шляхом порівняння обсягів збуту лікарських засобів ВАТ «ХФЗ «Червона зірка» за два періоди часу: до та після проведення акції.

Економічна ефективність стимулювання збуту обчислюється шляхом визначення та порівняння індексів зростання обсягу збуту фармацевтичної продукції підприємства до та після проведення акції [6, 11, 12].

Індекс зростання обсягу збуту фармацевтичного оптового підприємства — це відношення різниці обсягу збуту в поточному та попередньому періодах до обсягу збуту за попередній період за умови, що ці відрізки часу мають однакову тривалість.

Індекс зростання обсягу збуту підприємства за п-період визначається за формулою

$$\Delta I = \frac{VS_2 - VS_1}{VS_1} \cdot 100\%,$$

де: ΔI – індекс зростання обсягу збуту внаслідок здійснення заходів СТИЗ, %,

VS_2 – обсяг збуту у поточний період, грн.,

VS_1 – обсяг збуту у попередній період, грн.

Нами визначені індекси зростання обсягів збуту лікарських засобів ВАТ «ХФЗ «Червона зірка» у період проведення заходів стимулування збуту і у період до та після проведення стимулувальних заходів досліджуваним фармацевтичним оптовим підприємством (табл. 1).

Як свідчать розраховані показники індексів зростання, обсяг збуту лікарських засобів збільшився на 13,8 % за рахунок проведення підприємством заходів щодо стимулування збуту. У той же час також спостерігається збільшення обсягів збуту продукції на 8,3 % і після проведення акції порівняно з періодом, коли не були запроваджені заходи СТИЗ. На думку різних авторів [1, 6], доцільним та ефективним вважається проведення підприємством стимулувальних заходів, якщо обсяг збуту продукції під їх впливом збільшився від 6 до 20 %. Отримані нами результати (табл. 1) свідчать про те, що проведення акції «Золота уніція» виявилося досить ефективним та принесло прибуток досліджуваному фармацевтичному оптовому підприємству.

На наступному етапі нами було обґрунтовано економічну доцільність заходів стимулування збуту лікарських засобів ВАТ «ХФЗ «Червона зірка», які беруть участь в акції досліджуваного фармацевтичного оптового підприємства шляхом визначення додаткового обсягу збуту продукції під впливом дії заходів СТИЗ, економічного ефекту та рентабельності стимулування збуту (табл. 2).

Таблиця 2

Оцінка економічної ефективності стимулування збуту фармацевтичної продукції

Показники	Формула розрахунку	Результат
Додатковий обсяг збуту продукції під впливом дії заходів СТИЗ	$VSa = \frac{SrC \cdot \Delta Ti \cdot AD}{100}$ <p>VSa – додатковий обсяг збуту фармацевтичної продукції під впливом заходів СТИЗ, грн. SrC – середньоденний обсяг збуту до періоду впровадження заходів СТИЗ, грн. ΔTi – приріст середньоденного обсягу збуту за період впровадження та період після впровадження заходів СТИЗ, % AD – кількість днів, коли спостерігається приріст обсягу збуту</p>	250 843,41 грн.
Економічний ефект стимулування збуту	$Espr = (VSa \cdot Ar) / 100 - (Chpr + Chvs)$ <p>$Espr$ – економічний ефект стимулування збуту, грн. Ar – торгова надбавка/і на лікарські препарати; у % до ціни реалізації $Chpr$ – витрати на заходи СТИЗ, грн. $Chvs$ – додаткові витрати на приріст обсягу збуту, грн.</p>	10 601,21 грн.
Рентабельність стимулування збуту	$Ppr = (P / U) \cdot 100 \%$ <p>Ppr – рентабельність стимулування збуту лікарських засобів, % P – прибуток, отриманий від заходів СТИЗ, грн. U – витрати на заходи СТИЗ даної продукції, грн.</p>	25,4 %

Як свідчать результати проведеного аналізу, додатковий обсяг збуту лікарських засобів під впливом дії заходів СТИЗ становить 250 843,41 грн., а економічний ефект стимулювання збуту – 10 601,209 грн. Остаточний висновок про ефективність заходів стимулювання збуту фармацевтичної продукції слід робити виходячи з аналізу витрат на їх проведення і додаткового прибутку, одержаного в результаті використання. Головною перевагою цього методу є те, що враховується тільки та частина обсягу збуту, яка безпосередньо є результатом проведеного заходу. Тому поряд з вищезазначеними показниками доцільно розрахувати такий суттєвий показник ефективності витрат підприємства на засоби стимулювання збуту, як їх рентабельність. Так, отримані нами результати свідчать про те, що рентабельність стимулювання збуту лікарських засобів ВАТ «ХФЗ «Червона зірка» відповідає нормативним обмеженням (25–50 %) [15, 16] і становить 25,4 %. Це ще раз підтверджує значну економічну ефективність проведення досліджуваним фармацевтичним оптовим підприємством акції для аптек.

Таким чином, фармацевтичним оптовим підприємствам необхідно досконало підходити до розробки програми СТИЗ фармацевтичної продукції, здійснювати систематичний контроль за виконанням запланованих стимулювальних заходів та обґрунтовано складати кошторис на систему просування продукції на ринок. Проведення фармацевтичними оптовими підприємствами стимулювальних заходів сприятиме не тільки підвищенню їх економічної, а і комунікативної ефективності – цільова аудиторія буде більш обізнана щодо досліджуваного підприємства та його товарів. Це, у свою чергу, приведе до розширення частки компанії на ринку, підвищення її конкурентоспроможності та позитивного корпоративного іміджу.

Висновки

1. Опрацьовано алгоритм процесу розробки програми стимулювання збуту лікарських засобів фармацевтичними оптовими підприємствами.

2. Визначено основні засоби стимулювання збуту лікарських засобів, що застосовують у своїй діяльності фармацевтичні оптово-посередницькі підприємства відносно аптек. Найбільшу питому вагу серед них становлять знижки при купівлі товару більше ніж на 10 тис. грн. (у 53,5 % випадків) та знижки при повторних закупівлях товару (44,2 % опитаних).

3. Наведено приклад розрахунку економічної ефективності проведення фармацевтичним оптовим підприємством акції для аптек шляхом визначення індексів зростання обсягу збуту фармацевтичної продукції. Як свідчать отримані результати, обсяг збуту лікарських засобів збільшився на 13,8 % під час проведення підприємством заходів щодо стимулювання збуту.

4. Обґрунтовано економічну доцільність заходів стимулювання збуту лікарських засобів. З цією метою розраховано додатковий обсяг збуту продукції під впливом дії заходів СТИЗ, економічний ефект та рентабельність стимулювання збуту.

5. Запропоновані методики оцінки економічної ефективності впровадження заходів стимулювання збуту лікарських засобів доцільно використовувати оптово-посередницьким фармацевтичним підприємствам для розробки ефективної маркетингової стратегії компанії та управління поведінкою її клієнтів.

1. Бернет Дж., Мориарти С. Маркетинговые коммуникации: интегрированный подход: Перевод с англ. / Под ред. С.Г.Божук. – СПб: Питер, 2001. – 864 с.
2. Гаркавенко С.С. Маркетинг: Підручник. – К.: Лібра, 2004. – 712 с.
3. Голубкова Е.Н. Маркетинговые коммуникации. – М.: Фин-пресс, 2000. – 256 с.
4. Громовик Б.П., Кухар О.О. Удосконалення діяльності фармацевтичних фрм-виробників щодо просування лікарських засобів на вітчизняний ринок: Метод. рекомендаций. – Л., 2000. – 21 с.
5. Євтушенко О.М. Дослідження методів стимулювання збуту фармацевтичної родукції: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. – Л., 1998. – 18 с.

6. Ламбен Жан-Жак. Менеджмент, ориентированный на рынок. Стратегический и операционный маркетинг: Перевод с англ. / Под ред. В.Б.Колчанова. – СПб.: Питер, 2004. – 800 с.
7. Лисак Г.М., Броніна О.А., Рабінович Н.С. // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики: Зб. наук. ст. – Вип. VIII. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2002. – С. 35–39.
8. Мнушко З.М., Лисак Г.М. // Вісн. фармації. – 2002. – № 4. – С. 60–64.
9. Мнушко З.М., Хижняк Т.О., Пестун І.В. Інформаційні, етичні та правові аспекти просування лікарських засобів рецентурного відпуску: Метод. рекомендації. – Х., 2003. – 19 с.
10. Мнушко З.М., Чорноброва Н.В., Ткаченко О.М. // Вісн. фармації. – 1995. – № 1–2. – С. 7–12.
11. Никишкін В.В. Маркетинг розничної торгівлі. Теорія і методологія. – М.: ЗАО «Економіка», 2003. – 210 с.
12. Панкратов Ф.Г., Баженов Ю.К., Серегіна Т.К. и др. Рекламная деятельность: Учебник для студентов высших учебных заведений. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд.-книготорговый центр «Маркетинг», 2001. – 364 с.
13. Пономаренко М.С., Загорій В.А., Огорожник В.В. та ін. // Фармац. журн. – 2001. – № 5. – С. 23–27.
14. Примак Т.О. Маркетингові комунікації на сучасному ринку: Навч. посібник. – К.: МАУП, 2003. – 200 с.
15. Шеремет А.Д., Сайфулін Р.С. Методика фінансового аналізу. – М.: ІНФРА-М, 1996. – 176 с.
16. Petty J.W., Keowon A.N., Scott D.F., Martin J.D. Basic Financial Management. – USA: Prentinct-Haal, Inc. 1993. – 186 p.

Надійшла до редакції 17.07.2007.

З.Н.Мнушко, І.П.Левченко, А.Б.Ольховская

ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕРОПРИЯТИЙ СТИМУЛИРОВАНИЯ СБЫТА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОПТОВОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Ключевые слова: эффективность, стимулирование сбыта, фармацевтическое оптовое предприятие, лекарственные средства

Проработан алгоритм процесса разработки программы стимулирования сбыта лекарственных средств фармацевтическим оптовым предприятием. Определены основные средства стимулирования сбыта лекарственных средств, которые применяют в своей деятельности оптовые предприятия по отношению к аптекам. Обоснована экономическая целесообразность мероприятий стимулирования сбыта лекарственных средств. С этой целью рассчитан дополнительный объем сбыта продукции под воздействием мероприятий стимулирования сбыта, экономический эффект и рентабельность стимулирования сбыта. Осуществлен расчет экономической эффективности проведения акции для аптек путем определения индексов роста объема сбыта фармацевтической продукции.

Z.M.Mnushko, I.P.Levchenko, A.B.Olkhouvskay

EFFICIENCY OF MEASURES OF SALES PROMOTION OF PHARMACEUTICAL WHOLESALE ENTERPRISE

Key words: efficiency, sales promotion, pharmaceutical wholesale enterprise, medications

SUMMARY

The algorithm of development process of the program of sales of medications promotion by a pharmaceutical wholesale enterprise is worked. Basic facilities of sales promotion of medications which apply in the activity wholesale enterprises in relation to pharmacies are certain. Financial viability of measures of sales promotion of medications is grounded. To that end the additional volume of sale of products is expected under act of measures sales promotions, economic effect and profitability of sales promotion. The calculation of economic efficiency of conducting of action is carried out for pharmacies by determination of indexes of growth of volume of sale of pharmaceutical products.

I.G.MUDRAK, асистент

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

ІНФОРМАЦІЙНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Ключові слова: лікарські засоби рослинного походження, інформаційне забезпечення, фармакоекономічний аналіз, гастроентерологічні захворювання

Постановка проблеми в загальному вигляді. В Україні триває реалізація «Державної програми забезпечення населення лікарськими засобами на 2004–2010 рр.» (Постанова КМУ від 25.07.2003 р. № 1162) та «Національного плану розвитку системи охорони здоров'я на період до 2010 року» (Постанова КМУ від 13.06.2007 р. № 815), які передбачають розробку методик фармакоекономічного аналізу лікарських засобів з урахуванням вимог прийнятих стандартів (протоколів) лікування. Наказ МОЗ України від 13.06.2005 р. № 271 «Про затвердження протоколів лікування зі спеціальності «Гастроентерологія» включає використання лікарських засобів рослинного походження (ЛЗРП) при гастроентерологічних захворюваннях [3, 9].

За даними літератури, у країнах, де діє формуллярна система забезпечення лікарськими засобами, майже половина пацієнтів використовують ЛЗРП, зокрема в Канаді лікарські рослини вживають 42 % хворих з колоректальним раком, а в Новій Зеландії – 49 %, що свідчить про високі показники споживання ЛЗРП [20].

Актуальним є інформаційне забезпечення фармакоекономічного аналізу ЛЗРП з урахуванням їх використання на амбулаторному етапі лікування в комплексі з даними доказової медицини для обґрунтованого вибору ЛЗРП при створенні формулярів у системі страхової медицини.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. За даними літератури, при хворобах органів травлення для ефективності лікування лікарськими рослинами слід дотримуватися основних принципів фітотерапії: зокрема етапності, системності, адекватності та «від простого до складного» [2, 7]. Характерною особливістю захворювань шлунково-кишкового тракту є поліморбідність, коли хронічні процеси у печінці супроводжуються гастритом, панкреатитом, жовчнокам'яна хвороба – ішемічною хворобою серця, гіпертонією, депресивними розладами [8, 11]. Тому при лікуванні гастроентерологічних захворювань часто виникає необхідність у тривалому вживанні ЛЗРП, які справляють комплексну дію на організм. В Україні опрацьовані методики фармакоекономічного аналізу лікарських засобів синтетичного походження при найбільш поширених захворюваннях [1, 4–6, 12]. Проводилося маркетингове вивчення арсеналу фітопрепаратів, що застосовуються в гастроентерології [13], проте з фармакоекономічних підходів ЛЗРП не досліджувалися.

Формулювання мети даної роботи. Метою нашої роботи було опрацювати методику інформаційного забезпечення фармакоекономічного аналізу ЛЗРП, які використовуються для лікування поширених гастроентерологічних захворювань на амбулаторному етапі. Доказові дані про ефективність лікарських рослин з'явились у базах доказової медицини в останні 2–3 роки, коли під егідою Національного центру дсдаткової та нетрадиційної медицини (NCCAM), який діє у США, почали

проводиться рандомізовані контролювані дослідження лікарських засобів рослинного походження та систематичні огляди про рослинні засоби у базі Kokrana [21].

Виклад основного матеріалу. Хвороби органів травлення займають провідне місце у структурі загальної захворюваності в Україні. Об'єктом нашого вивчення були статистичні показники поширення хвороб органів травлення. Динаміка цих показників по Україні за 2000–2006 рр. наведена на рис. 1.

Як свідчать дані, наведені на рис. 1, в Україні спостерігається стійке зростання показників поширення хвороб органів травлення: за останні роки кількість хворих збільшилась на 24,8 %. При цьому ми аналізували дані про кількість хворих на виразку шлунка та дванадцятапалої кишки, гастрит і дуоденіт, холецистит, холангіт, хвороби підшлункової залози в різних областях України. Нами встановлено, що існують регіональні відмінності в поширеності хвороб органів травлення в середньому по Україні і в окремих областях, зокрема у Вінницькій та Львівській.

Дослідження статистичних показників кількості хворих на поширені гастроентерологічні захворювання показало, що у Вінницькій області вони є вищими на 25,1 % порівняно з середніми показниками по Україні. Дані, наведені на рис. 2, свідчать, що у Вінницькій області кількість хворих на гастрит і дуоденіт є більшою на 50,6 %, із захворюваннями підшлункової залози — більшою на 60,3 %, ніж по Україні, тому наукові дослідження лікарського забезпечення цих захворювань є особливо актуальними у зазначеному регіоні.

Об'єктом дослідження були ЛЗРП, які призначалися пацієнтам, що лікувались у поліклініці Військово-медичного центру Військово-повітряних сил Збройних сил України у місті Вінниці за 2006–2007 рр. Для вивчення було відібрано 112 амбулаторних карт, щоб визначити практичний арсенал ЛЗРП для амбулаторного лікування гастроентерологічних захворювань. Встановлено, що найчастіше при гастриті призначаються препарати «Альтан», «Гербіон», краплі, «Ромазулан», «Плантаґлюїд»; при виразці шлунка — препарати «Алантон», «Калефлон», обліпихова олія, «Ліквірітон», насіння льону, шлунковий збір № 3; при виразці дванадцятапалої кишки — препарати «Альтан», обліпихова олія, «Ліквіритон», «Калефлон», «Плантаґлюїд», «Флакарбін». Аналіз призначень свідчить, що у схемах для тривалого лікування використовували вісім найменувань готових ЛЗРП. Нами виділено арсенал готових ЛЗРП, склад яких наведено у табл. 1.

Слід зазначити, що для амбулаторного лікування призначаються настої з суміші лікарських рослин. Ми визначили перелік з 17 лікарських рослин та сировини, які використовувалися для приготування настоїв, а саме:

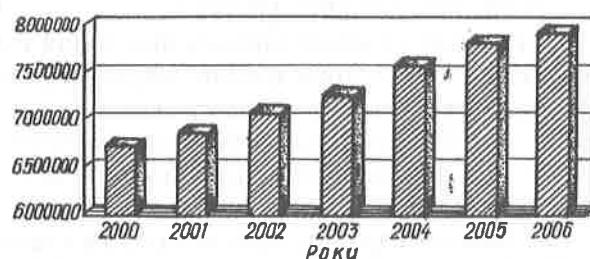


Рис. 1. Діаграма динаміки показників поширення хвороб органів травлення в Україні за 2000–2006 рр.

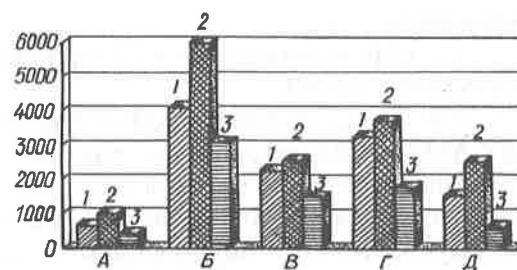


Рис. 2. Діаграма показників поширення хвороб органів травлення в Україні і в деяких областях за 2006 рік:

1 — в Україні, 2 — у Вінницькій області, 3 — у Львівській області,
А — гепатит, Б — гастрит, В — виразка шлунка, Г — холецистит,
Д — підшлункова залоза

- | | |
|--|--------------------------------|
| 1. Аїр болотяний (кореневище) | 9. Петрушка городня (насіння) |
| 2. Береза бородавчаста (броньки) | 10. Підбіл звичайний (листя) |
| 3. Валеріана лікарська
(кореневище з коренями) | 11. Подорожник великий (листя) |
| 4. Деревій звичайний (трава) | 12. Ромашка лікарська (квітки) |
| 5. Кропива дводомна (трава) | 13. Солодка гола (корені) |
| 6. Льон звичайний (насіння) | 14. Суниці лісові (листя) |
| 7. М'ята перцева (листя) | 15. Цикорій дикий (корені) |
| 8. Меліса звичайна (трава) | 16. Чорниця звичайна (плоди) |
| | 17. Шипшина собача (плоди) |

Отже, для амбулаторного лікування гастроентерологічних хворих застосовуються ЛЗРП, тому нашим завдання було провести пошук доказових даних про лікарські рослини у таких міжнародних базах:

— база Kokrana, яка містить систематичні огляди про ефективність лікарських засобів рослинного походження за результатами мета-аналізу досліджень, проведених у світі;

— база даних Національного центру альтернативної і нетрадиційної медицини (NCCAM), що містить спеціальні монографії на лікарські рослини про ефективність та побічні дії/реакції лікарських рослин за даними рандомізованих досліджень, які проводились у США;

— мережа Medline, в якій містяться монографії про лікарські рослини.

Аналіз бази даних Kokrana свідчить, що наявні 14 систематичних оглядів та протоколів про застосування ЛЗРП, серед них три огляди — в гастроентерології. У базі даних NCCAM подано монографії з доказовими даними про 39 лікарських рослин, серед них 9 використовуються при гастроентерологічних захворюваннях. У мережі Medline наявні дані про 52 лікарські рослини, а також подаються дані про мінерали та речовини природного походження.

Цікаво навести доказові дані про звіробій звичайний (*Hypericum perforatum*), який входить до складу деяких комбінованих ЛЗРП, що наведені в табл. 1. Слід відзначити, що у базі Kokrana не знайдено систематичного огляду про ЛЗРП, що містять звіробій. У базі NCCAM у монографії на звіробій подано таку інформацію:

— є окремі наукові докази про його ефективність при лікуванні помірно вираженої депресії;

— проте два великі рандомізовані контролювані дослідження, які спонсорував NCCAM (США), свідчать, що звіробій був не більш ефективний, ніж плацебо, для лікування помірно вираженої депресії;

— проводяться подальші дослідження ефективності звіробою для лікування розладів настрою і помірно вираженої депресії [23].

У базі даних Medline інформація про лікарські рослини ранжована за рівнями доказів: A — є по суті наукові докази про ефективність лікарських рослин; B — є окремі наукові докази; C — нечіткі докази про ефективність.

Відповідно до монографії у Medline звіробій вивчали у дослідженнях в Європі та США. Короткотермінові вивчення (1–3 місяці) свідчать, що звіробій був більш ефективний, ніж плацебо і такий же ефективний, як трициклічні антидепресанти в лікуванні помірно вираженої депресії. Вивчення звіробою порівняно з антидепресантами — інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, такими, як флуоксетин (прозак) або сертрапалін (золофт), були обмеженими, проте є дані, що звіробій може бути за ефективністю аналогічний вказаним антидепресантам, проте він має меншу кількість побічних реакцій. Тому в монографії докази ефективності звіробою мають рівень A [16–19]. Отже, можна констатувати, що у базах даних про звіробій міститься суперечлива інформація.

Інформація про побічні реакції та взаємодії звіробою звичайного у досліджуваних базах даних наведена в табл. 2.

Таблиця 1

Практичний арсенал ЛЗРП, які призначаються для амбулаторного лікування гастроентерологічних захворювань

Лікарський засіб	Лікарські рослини, що входять до складу препарату	Виробник, країна
Альтан по 0,01 г, табл. № 100	Шишки вільхи іслейкої та вільхи сірої — комплекс полі-фенолів — похідних елаготаніну	Борщагівський ХФЗ (Україна)
Гастритол, флакон по 20 мл	Звіробій звичайний, ромашка лікарська, калган гусачий, солодка гола, дягель лікарський, полин гіркий	Доктор Гюстав Кляйн (Німеччина)
Гербіон, шлункові краплі по 30 мл	Звіробій звичайний, ромашка лікарська, калган гусачий	КРКА (Словенія)
Гастрофіт (збір) по 100 г	Звіробій звичайний, аїр висо-кий, алтея лікарська, ромашка лікарська, солодка гола, софора японська, кропива дводомна, шипшина звичайна	Ейм (Україна)
Насіння льону по 100 і по 200 г	Льон посівний	Ліктрави (Україна), Віола (Україна), Київська ФФ, Лубпифарм
Обліпихова олія, флакон по 30 і по 50 мл	Обліпиха крушиноподібна	АгроФірма- Яп, Житомирська ФФ, Київський вітамінний завод, Київська ФФ, Фітолік
Плантафлюцид-Здоров'я по 2 г № 25	Подорожник великий	Здоров'я (Україна)
Шлунковий збір № 3 по 100 г	Крушина, м'ята перцева, кропива дводомна, валеріана лікарська, аїр болотяний	Віола ФФ, Ліктрави

Таблиця 2

Інформаційне забезпечення про побічні реакції та взаємодії ЛЗРП, які містять звіробій звичайний

Інформація про звіробій звичайний	База даних NCCAM	База даних Медлайн
Побічні реакції	Підвищена чутливість до сонячного світла, тривожність, сухість у роті, запаморочення, шлунково-кишкові розлади, втомлюваність, головний біль, сексуальні дисфункції	Алергічні реакції шкіри, шлунково-кишкові розлади, тривожність, сексуальні дисфункції (включаючи імпотенцію), головний біль, сухість у роті. Частота побічних реакцій 1–3 %. Щоб рекомендувати вживання під час вагіності, немає достатніх даних
Можливі взаємодії з іншими групами лікарських засобів (препаратів)	Індінавір та інші антиретровірусні препарати	Підвищується концентрація препаратів у плазмі крові: карбамазепіну, циклоспорину, іринотекану, мідазоламу, ніфедіпіну, контрацептивних засобів, симвастатину, трицикліческих антидепресантів, варфарину, ненуклеозидних інгібіторів транскриптази та протеази.
	Іринотекан та інші протипухлинні засоби	3 препаратами, що містять валеріану
	Циклоспорин та інші засоби, що призначаються при пересадці органів	
	Дигоксин, варварин, антидепресанти	

Таким чином, можна констатувати, що в мережі Медлайн подано значно більше інформації про ефективність, побічні реакції та взаємодії лікарських рослин, які необхідно враховувати при використанні ЛЗРП для лікування гастроентерологічних захворювань.

Аналіз даних вітчизняних досліджень про ефективність ЛЗРП свідчить, що вітчизняний альтан є ефективним препаратом [14, 15]. Нами обчислено, що витрати на одній місячний курс лікування (на 01.01.2008) становлять 9,42 грн., що економічно доступно для хворих. Використовуючи метод «мінімізація вартості»

для препаратів обліпихової олії, яка представлена на ринку від п'яти виробників, з урахуванням форми випуску, нами встановлено, що менш витратними (на 32–46 %) є препарати від трьох виробників.

Таким чином, інформаційне забезпечення фармакоекономічного аналізу ЛЗРП має враховувати дані доказової медицини, які є в міжнародних базах про лікарські рослини, а також результати вітчизняних досліджень, що інтегрально з фармакоекономічними методами дають можливість обґрунтовано обирати ЛЗРП для лікарського забезпечення хворих і для створення формулляра лікувальних закладів.

Висновки

1. Проведено аналіз статистичних показників поширеності хвороб органів травлення за 2000–2006 рр. по Україні та виявлено суттєві регіональні відмінності, зокрема у Вінницькій області.

2. Досліджено практичний арсенал лікарських засобів рослинного походження (ЛЗРП), які використовуються для лікування гастроентерологічних захворювань.

3. Проведено аналіз даних доказової медицини про лікарські рослини, які входять до складу ЛЗРП. Виявлено суперечливі аспекти інформації про ефективність, побічні реакції та взаємодії на прикладі звіробою звичайного.

1. Бойко А.І. Маркетингові та фармакоекономічні дослідження лікування хворих на діабет: Авторсф. дис. ... канд. фармац. наук. – Львів, 2006. – 19 с.
2. Гарник Т. // Ваше здоров'я. – 2007. – № 49. – С. 11.
3. Головченко О.І., Ячик І.В. Алгоритм діагностики і лікування хворих з гастроентерологічною патологією. – Вінниця: ТОВ «Кополь», 2002. – 48 с.
4. Гудзенко О.П. Наукові основи удосконалення лікарського забезпечення пільгових категорій населення промислових регіонів: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. – Х., 2004. – 38 с.
5. Жирова І.В. Методичні підходи до медикаментозного забезпечення хворих на цукровий діабет в умовах медичного страхування: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. – Х., 2004. – 24 с.
6. Заліська О.М. Теоретичні основи та практичне використання фармакоекономіки в Україні: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. – Львів, 2004. – 33 с.
7. Ковалев В.Н., Зупанець І.А., Кисличенко В.С. Основы практической фитотерапии. – Учеб. пособие. – Х.: Укр. ФА, 1999. – 103 с.
8. Крылов А.А., Марченко В.А., Максютина Н.П., Мамчур Ф.И. Фитотерапия в комплексном лечении заболеваний внутренних органов. – К.: Здоров'я, 1999. – 211 с.
9. Наказ МОЗ України від 13.06.2005 р. № 271 «Про затвердження протоколів лікування зі спеціальністю «Гастроентерологія» // www.nau.kiev.ua
10. Шевченко Л.Д., Перцев І.М., Дрогової С.М., Бабак О.Я // Фармац. журн. – 1995. – № 3. – С. 62–65.
11. Передерей В.Г., Ткач С.М., Швец О.В. // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 3. – С. 18–20.
12. Притула Р.Л. Фармакоекономічне обґрунтування медикаментозного забезпечення військовослужбовців в умовах медичного страхування: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. – К., 2005. – 24 с.
13. Толочко В.М., Тихонов О.І., Ахмад О.В., Сятиня М.Л. // Вісн. фармації. – 2001. – № 1(25) – С. 39–42.
14. Яковлєва Л.В., Оболенцева Г.В., Брюзгілова Л.П. Експериментальне вивчення нових противиразкових препаратів: Метод. рекомендації. / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Видавничий дім «Авіценна», 2001. – С. 321–333.
15. Яковлєва Л.В., Карабушева І.В. // Клін. фармація. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 45–48.
16. Behnke K., Jensen G.S., Graubaum H.J. et al. // Adv. Ther. – 2002. – № 19(1). – Р. 43–52.
17. Donovan J.L., DeVane C.L., Lewis J.G. et al. // Phytother. Res. – 2005. – № 19(10). – Р. 901–906.
18. Fava M., Alpert J., Nierenberg A.A. et al. // J. Clin. Psychopharmacol. – 2005. – № 25. – Р. 441–447.
19. Franklin M., Hasfizi S., Reed A. et al. // Pharmacopsychiatry. – 2006. – № 39. – Р. 13–15.
20. Investigating the Science Behind Plants as Treatments // www.nccam.nih.gov.
21. Liu J.P., Yang M., Liu Y.X., Wei M.L. et. al. // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2006, Issue 1.
22. Taixiang Wu, Zhao Na, Guanjian Liu et al. A huge challenge: traditional Chinese medicine vs Cochrane systematic review. – Ottawa, 2004. – 143 p.
23. www. nccam.nih.gov/health/stjohnswort.

Надійшла до редакції 04.02.2008.

И.Г.Мудрак

ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ключевые слова: лекарственные средства растительного происхождения, информационное обеспечение, фармакоэкономический анализ, гастроэнтерологические заболевания

Проведен анализ практического арсенала лекарственных средств растительного происхождения, используемых при лечении гастроэнтерологических заболеваний на этапе амбулаторного лечения. Изучены базы доказательств о безопасности и эффективности лекарственных растений с целью обоснованного информационного обеспечения при создании формулляров.

I.G.Mudrak

INFORMATION SUPPLY OF PHARMACOECONOMICAL ANALYSIS OF HERBAL MEDICINES FOR TREATMENT FOR TREATMENT GASTOENTEROLOGICAL DISEASES

Key words: herbal medicines, information supply, pharmacoeconomical analysis, gastroenterological disease

SUMMARY

The analysis of a practical arsenal of the herbal medicines used at treatment of gastroenterological diseases is carried out. The databases of evidence about safety and effectiveness of herbs are investigated by the purpose of the proved supply with information at creation of formulary.

УДК 615.246:616.34-022-053.2].033.13

*Ю.В.МАЙНИЧ, асист., О.Є.СІЧКОРІЗ, канд. мед. наук, доц.,
О.М.ЗАЛІСЬКА, д-р фармац. наук, проф.*

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ

Ключові слова: фармакоекономічний аналіз, діти, гострі кишкові інфекції

Постановка проблеми в загальному вигляді. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) затвердила Стратегію лікарських засобів на 2004–2007 роки (WHO Medicines Strategy 2004–2007), при цьому визначено пріоритетні захворювання, серед яких дитячі захворювання, тому результати їх лікування є найважливішими для збереження життя [19]. За даними літератури, щорічно в Україні реєструється від 400 до 600 тис. інфекційних захворювань серед дітей, при цьому показник смертності залишається досить високий – до 600 дітей. Серед інфекційних захворювань у дітей друге місце за поширеністю (після гострих респіраторних) займають гострі кишкові інфекції (ГКІ) [11].

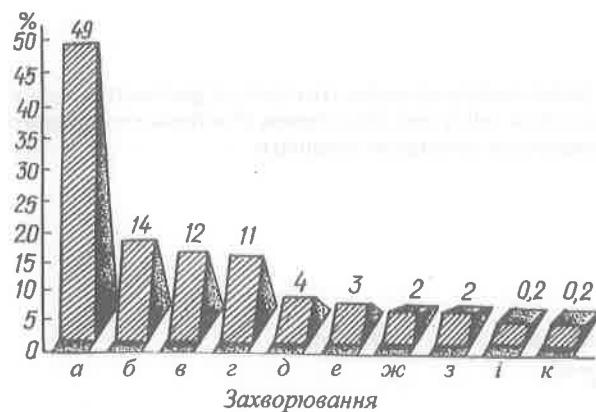
Сучасні схеми лікування ГКІ у дітей впроваджуються у практику відповідно до наказу МОЗ України від 09.07.2004 року № 354 «Про затвердження протоколів

діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей», який містить вимоги до схем лікування 21 інфекційного захворювання, у т.ч. і для лікування ГКІ [8]. Тому актуальними є фармакоекономічні дослідження лікування ГКІ у дітей.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Вивчення наукових публікацій показало, що вітчизняними вченими проводяться фармакоекономічні дослідження різних груп лікарських засобів, категорій хворих, оскільки фармакоекономіка займається вивченням та порівнює схеми лікування за ефективністю (безпечністю), показниками якості життя, витратами, щоб визначити економічну ефективність препаратів для обґрунтованого вибору оптимальної схеми фармакотерапії [1–7, 9, 10]. Проте фармакоекономічного аналізу схем лікування ГКІ у дітей не проводилося.

Формулювання мети статті. Метою даного дослідження було обґрунтувати підходи фармакоекономічного дослідження схем лікування ГКІ у дітей з використанням АВС-аналізу, а також визначити структуру витрат на діагностику та фармакотерапію ГКІ у дітей.

Викладення основного матеріалу. Об'єктом вивчення була вибірка історій хвороб та листів призначень з 2-го дитячого відділення Львівської обласної клінічної інфекційної лікарні за 1994–2005 рр., а також статистична звітність за 2001–2005 рр. 2-го дитячого відділення цієї лікарні. Встановлено структуру та питому вагу (у %) захворювань дітей, госпіталізованих у відділення, що подано на рисунку.



Структура захворювань у дітей, госпіталізованих в інфекційне відділення за 2001–2005 рр.:

а – гастроenterоколіт установленої етіології (49 %), б – сальмонельоз (12 %), в – гастроenterоколіт невстановленої етіології (14%), г – enterokolіт установленої етіології (11 %), д – enterokolіт невстановленої етіології (4 %), е – харкова токсикоінфекція (3 %), ж – дізентерія (2 %), з – пеінфекційний гастроenterіт (2 %), і – стафілококковий enterokolіт (0,2 %), к – менінгіт (0,2 %).

засобів при лікуванні госпіталізованих дітей з ГКІ становлять 75 % усіх госпіталізованих дітей. Тому фармакоекономічний аналіз схем лікування цих ГКІ є актуальним і важливим для обґрунтованого вибору ефективної, безпечної схеми фармакотерапії.

Нами досліджено арсенал та структуру призначень лікарських засобів, які впливають на систему крові та гемопоезію (30,2 %), «протимікробні засоби для системного застосування» (1,7 %), «препаратори гормонів для системного застосування, крім статевих гормонів» (1,8 %), «засоби, які впливають на серцево-судинну систему» (0,9 %).

Проведено аналіз структури і питомої ваги препаратів у схемах лікування залежно від АТС-класифікації. Встановлено, що найчастіше призначають такі групи лікарських засобів: «засоби, які впливають на травну систему» (65,5 %), «засоби, які впливають на систему крові та гемопоезію» (30,2 %), «протимікробні засоби для системного застосування» (1,7 %), «препаратори гормонів для системного застосування, крім статевих гормонів» (1,8 %), «засоби, які впливають на серцево-судинну систему» (0,9 %).

Далі було визначено ранжований ряд препаратів залежно від частоти призначень кожної групи, що подано в табл. 1 на прикладі групи А, яка займає основну питому вагу у стаціонарних схемах лікування.

Таблиця 1

Структура призначень препаратів групи А (засоби, які впливають на травну систему)

Лікарський засіб	Частота призначень, %	Лікарський засіб	Частота призначень, %
Регідрон	66,6	Баралгін	5,9
Мезим	65,5	Ніфуроксазид	4,7
Вітамін С	52,4	Лактат кальціо	3,6
Церукал	50,0	Папаверину гідрохлорид	3,6
Кокарбоксилаза	47,6	Полівітаміни	2,4
Біфідумбактерин	46,4	Атропіну сульфат	2,4
Магнію сульфат	44,0	Лактулоза	2,4
Інсулін	37,1	Ретаболіл	2,4
Панкреатин	30,9	Солкосерил	2,4
Хілак форте	28,6	Вітамін Е	2,4
Но-шпа	27,4	Плантекс	2,4
Смекта	22,6	Поліміксидин М сульфат	2,4
Актовегіл	19,5	Біфіформ	1,2
Глюконат кальціо	15,5	Імодіум	1,2
Вітамін В ₁	14,3	Епізимтал	1,2
Панангін	11,9	Йогурт	1,2
Ентерол	11,9	Аскорбінова кислота	1,2
Пепсідин	11,9	Есенциале	1,2
Ліпекс	10,7	Холосас	1,2
Фталазол	9,5	Гідрокарбонат натрію	1,2
Полікорб	8,3	Мультивітаміни	1,2
Вітамін В ₁₂	7,1	Олія обліпихи	1,2
Фестал	7,1	Нормазе	1,2
Натуральний шлунковий сік	7,1		

Отже, для лікування ГКІ у більше як 50 % схем призначають такі чотири препарати: регідрон, мезим, вітамін С, церукал, часто використовували від 20 до 50 % – вісім препаратів: кокарбоксилаза, біфідумбактерин, магнію сульфат, інсулін, панкреатин, хілак форте, но-шпа, смекта.

Аналогічно ми ранжували практичний арсенал препаратів і отримали структуру та частоту призначень інших АТС-груп:

група В – лікарські засоби, які впливають на систему крові та гемопоез: глюкоза (62,0 %), розчини калію хлориду (58,3 %), натрію гідрокарбонату (47,6 %), реополіглюкін (45,2 %), кальцію хлорид (38,1 %), натрію хлорид (35,7 %), амінокапронова кислота, ціанокобаламін, вікасол (по 15,5 %), гепарин (14,3 %), розчин Рінгера (13,1 %), етамзилат (9,5 %), сульфат заліза (8,3 %), гемодез (5,9 %), ферум-лек (4,7 %), альбумін (3,6 %), дицилон, контрикал (по 1,2 %);

група J – протимікробні засоби для системного застосування: гентаміцину сульфат (56,0 %), бактисептол (47,6 %), бактеріофаг (4,8 %), клафоран, цефотаксим (3,6 %), лінкоміцин (2,4 %), ампіцилін, ампіокс, амоксицилін, бруламіцин, імуноглобулін, цефазолін, кефзол (по 1,2 %);

група L – антineопластичні та імуномодулюючі засоби: тималін (2,4 %), розчин ехінацеї (1,2 %).

група N – засоби, які впливають на нервову систему: анальгін (22,6 %), реланіум (13,1 %), дроперидол (8,3 %), новокаїн, розчин прозерину, пірацетам, седуксен, сібазон, фенобарбітал (по 4,7 %), церебролізин (1,2 %);

група R – засоби, які діють на респіраторну систему: димедрол (21,4 %), піпольфен (16,6 %), еуф.пін (15,1 %), мукалтін (13,1 %), флуімуцил (4,7 %), бромгексин (3,6 %), супрастин, доктор Мом (по 2,4 %), прометазин, тавегіл (1,2 %);

група S – засоби, які діють на органи чуття: гідрокортизон (17,8 %), левоміцетин (5,9 %), борна кислота (1,2 %);

група С – засоби, які впливають на серцево-судинну систему: нікотинова кислота (53,6 %), лазикс (51,2 %), сульфокамфокаїн (7,1 %), трентал, корглікон (по 3,6 %), фуросемід, строфантин, АТФ (по 1,2 %);

група D – дерматологічні засоби: солкосерил (2,4 %);

група G – засоби, які впливають на сечостатеву систему, статеві гормони: фурозолідон (15,5 %), регулон (11,2 %);

група M – засоби, які впливають на опорно-руховий апарат: мефенамінова кислота (1,2 %);

група Н – препарати гормонів для системного застосування (крім статевих гормонів, інсульнів): преднізолон (32,1 %), дексон (29,8 %).

На наступному етапі ми провели АВС-аналіз призначень лікарських засобів дітям, щоб визначити перелік лікарських засобів, на закупівлю яких витрачається найбільше коштів. Нами встановлено перелік лікарських засобів, які найчастіше використовуються у схемах лікування. Це 15 препаратів, які класифікували за АВС-аналізом, тобто А-клас препаратів, на які витрачається понад 80% коштів, В-клас – понад 10%, С-клас – понад 5%.

За даними проведеного нами аналізу, А-клас включав такі лікарські засоби: біфідумбактерин, глюкозу, інсулін, реополіглюкін, церукал. В-клас включав гентаміцин, мезим форте, преднізолон, регідрон, до С-класу належать аскорбінова кислота, кальцію хлорид, кокарбоксилаза, лазикс, магнію сульфат, нікотинамід. Отже, можна констатувати, що найбільше коштів витрачається на пробіотики та розчини для внутрішньовенного введення.

На наступному етапі ми проаналізували дані літератури про результати доказової медицини про ефективність лікарських засобів при ГКІ у дітей.

Вперше вимоги до оцінки лікарських засобів за показниками ефективності (і/або безпечності), впливу на якість життя та витратами були розроблені в Управлінні ліками і харчовими продуктами (FDA) у США під назвою «Оцінювання медичних технологій (Health Technology Assessment - HTA)» у 1998 році [14]. Відповідно до цього документа встановлені вимоги щодо доказів ефективності, які отримували з рандомізованих клінічних досліджень, що проводилися в ретельно контролюваних умовах. У 2006 р. експерти Міжнародного товариства фармацеекономічних досліджень (ISPOR) опрацювали нові вимоги щодо збирання доказів ефективності на основі «реальних світових даних» [15]. Тому вивчення практичних схем лікування на сучасному етапі дозволяє одержати докази ефективності лікування, оцінюючи економічні витрати.

За даними доказової медицини, при ГКІ вірусної етіології антибактеріальні препарати не показані і на даний час навіть при ГКІ бактеріальної етіології доцільним вважається обмежене використання антибіотиків або їх виключення зі схем, зважаючи на їх негативний вплив на нормальну кишечну флору, оскільки порушення мікробіоценозу кишечнику відіграє суттєву патогенетичну роль у розвитку запального процесу кишечнику [16].

Ми провели аналіз даних з бази даних Коクリана, яка містить систематизовані огляди про доведену ефективність лікарських засобів, і отримали два систематизовані огляди про результати використання антибіотиків у дітей при ГКІ, викликаних сальмонелою, за винятком інфекції тифу [13, 16].

За даними 12 рандомізованих і квазірандомізованих досліджень, які включали 258 немовлят та дітей з ГКІ, не встановлено суттєвих відмінностей тривалості лікування діареї або лихоманки при використанні антибіотиків порівняно з плацебо.

За даними 23 рандомізованих досліджень, які включали 1917 дітей, лікованих пробіотиками, встановлено, що ризик діареї зменшився на три дні, проте конкретні режими лікування для дітей вимагають більш детальних досліджень. У результаті аналізу автори відзначили, що застосування пробіотиків знижує важкість і

тривалість інфекційної діареї і що найбільший лікувальний ефект спостерігався при призначенні *Lactobacillus GG* [17].

Найкраще вивчено і документовано терапевтичний ефект окремих пробіотичних штамів при гострих інфекційних гастроентеритах, що підсумовано у двох систематичних оглядах [17,18]. Суттєвий або помірний позитивний ефект був відмічений при лікуванні діареї, викликаної ротавірусами та іншими вірусами. Він залежав від штамів та дози пробіотиків: менший ефект — при бактеріальних діареях. Позитивний ефект у більшості випадків мав місце тоді, коли лікування пробіотиками починали від початку захворювань.

За даними одного високоякісного подвійного сліпого рандомізованого клінічного дослідження 55 дітей віком від 5 до 24 місяців з постійним медичним спостереженням, яке було проведено в розвинутих країнах, доведено, що застосування дитячих сумішей, збагачених пробіотиками *Bifidobacterium lactis* в кількості $1,9 \cdot 10^8$ КУО/г сухої суміші (які малий формальну назву *Bifidobacterium bifidus*) та *Streptococcus thermophilus* ($0,14 \cdot 10^8$ КУО/г сухої суміші), зменшувало поширеність нозокоміальної діареї у дітей порівняно з плацебо (7 проти 31%). При використанні такої суміші достовірно зменшувався і ризик ротавірусного гастроентериту та діареї [12]. У двох сліпих подвійно контролюваних рандомізованих дослідженнях був визначений помірний профілактичний ефект застосування *Lactobacillus rhamnosus GG* для профілактики антибіотик-асоційованих діарей у дітей [18]. В одному з досліджень, в якому взяли участь 202 пацієнти віком від 6 місяців до 10 років, яким призначили 10-денний курс антибактеріальної терапії, на фоні прийому антибіотиків 93 дитини додатково отримували *Lactobacillus GG*, інші — плацебо. У дітей, які отримували антибіотики та *Lactobacillus GG*, достовірно знижувалась частота виникнення і тривалість діареї, калові маси були більш щільними, зменшувалась частота дефекацій [18]. Отже, враховуючи дані доказової медицини та бази Кокрана, доцільно подальше вивчення ефективності антибіотиків та пробіотиків при ГКІ у дітей за даними реальної практики.

Нами були обчислені витрати на антибактеріальну терапію, при цьому враховувались прямі медичні витрати, а саме: вартість лікарського засобу та допоміжних матеріалів (шприців, розчинника для парентерального введення) на курс лікування. Також було обчислено витрати на пробіотики, включені у схеми лікування ГКІ, з врахуванням тривалості лікування за даними історій хвороб. Одержані результати наведено в табл. 2.

Як видно з даних, наведених в табл. 2, серед антибіотиків найбільш вартісними на курс лікування є цефотаксим та лінкоміцин, менш вартісними — ампіцилін, ампіокс, цефазолін і гентаміцин та бруламіцин.

Найбільш економічно доступними з пробіотиків є хілак форте та біфіформ, а найбільш вартісним є біфідумбактерин.

Отже, аналіз даних практичних схем лікування ГКІ у дітей показав, що у більше як 50 % схем лікування призначають вітамін С, мезим, регідрон, церукал, від 20 до 50 % призначень становлять препарати: біфідумбактерин, інсулін, кокарбоксилаза, магнію сульфат, по-шпа, панкреатин, смекта, хілак форте.

Встановлено, що серед 11 АТС груп найчастіше застосовують дві групи: «засоби, які впливають на травну систему» (65,5 %) та «засоби, які впливають на систему крові та гемопоез» (30,2 %).

Обчислені вартісні аспекти фармакотерапії ГКІ у дітей антибактеріальними засобами та пробіотиками для стаціонарного лікування за даними практичних схем лікування слід використовувати для формування постачання препаратами дитячого стаціонару.

Нашим завданням було промоделювати витрати на діагностику ГКІ, щоб визначити, яку питому вагу становить вартість медичних послуг. При цьому ми використовували тарифи медичних послуг за даними страхової компанії «Інтер-Поліс», яка обслуговує хворих у системі забезпечення працівників залізниці

Таблиця 2

Фармакоекономічні показники антибактеріальних лікарських засобів, що призначаються дітям при ГКІ та антидіарейних мікробних препаратів (пробіотиків)

Лікарський засіб	Доза, частота призначень	Тривалість ужитання (середня кількість днів)	Мінімальна оптока ціна + 10% націнки	Витрати на курс (грн.)
Фармакоекономічні показники антибактеріальних лікарських засобів				
Ампіцилін	350 000 4р/д в/м	4	0,67	10,72
Ампіокс	300 мг Зр/д, в/м	4	1,22	25,20
Бруламіцин	40 мг Зр/д	7	16,12	33,86
Гентаміцину сульфат	10 мг Зр/д	4	2,61	31,32
Лінкоміцин	30 % Зр/д	6	4,16	74,88
Цефотаксим	0,4 Зр/д в/м	10	3,29	98,67
Цефазолін	150 мг Зр/д	6	1,55	27,90
Фармакоекономічні показники антидіарейних мікробних препаратів (пробіотиків)				
Біфілдумбактерин	10 ОД Зр/д	12,0	16,50	118,80
Біфіформ	1 капс. 2 р/д	9,0	34,10	20,46
Ентерол	1 капс. 2 р/д	8,2	20,03	32,05
Йогурт	250 мг	9,0	9,28	18,54
Ліпекс	1 капс. 3 р/д	10,9	16,40	31,78
Хілак форте	35 кр./д	11,8	24,94	24,94

(станом на 01.01.2007 р.). Аналіз історій хвороб показав, що для встановлення діагнозу ГКІ у дітей проводяться такі діагностичні дослідження: загальний аналіз крові; аналіз крові на еритроцити та гемоглобін; карпологія; аналіз сечі; аналіз сечі на ацетон та на діастазу; посіви калу. Вартість цих досліджень становить 137,0 грн. на одного пацієнта, при необхідності проведення окремих додаткових досліджень (іонограма, аналіз калу на гельмінти, аналіз крові на тромбоцити, посіви сечі) вартість зростає на 39,2 грн. Отже, вартість медичних послуг для діагностики інфекційного захворювання становить від 137,0 до 176,2 грн., що необхідно враховувати при плануванні забезпечення лікарськими засобами дитячих стаціонарів. Зокрема, враховуючи результати фармакоекономічного аналізу, економічно вигідно постачати в дитячі стаціонари антибіотики: ампіцилін, ампіокс, цефазолін, бруламіцин, а з групи пробіотиків: йогурт, біфіформ та хілак форте.

Висновки

1. Аналіз статистичних показників захворюваності показав, що серед госпіталізованих 75 % становлять діти з гастроenterоколітом встановленої етіології (49 %), гастроenterоколітом невстановленої етіології (14 %) та сальмонельозом (12 %).

2. Результати аналізу схем фармакотерапії ГКІ у дітей свідчать, що номенклатура використовуваних лікарських засобів налічує близько 130 найменувань. Залежно від частоти призначень у стаціонарних схемах лікування отримано ранжований ряд лікарських засобів для 11 фармакотерапевтичних груп за АТС-класифікацією. Встановлено, що основну питому вагу займають лікарські засоби з двох груп: «засоби, які впливають на травну систему» (65,5 %) та «засоби, які впливають на систему крові та гемопоез» (30,2 %).

Проведений ABC-аналіз показав, що найбільше коштів витрачається на пробіотики та розчини для внутрішньового введення.

3. Проаналізовано дані доказової медицини, бази Кокрана про ефективність лікарських засобів при ГКІ у дітей.

4. Обчислено вартісні аспекти діагностики і фармакотерапії ГКІ у дітей антибактеріальними засобами та пробіотиками для стаціонарного лікування за даними практичних схем лікування для оптимізації постачання препаратами дитячого стаціонару.

1. Бойко А.І. Маркетингові та фармакоекономічні дослідження лікарських засобів для лікування діабету : Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Львів, 2005. — 20 с.
2. Вікторов О.П., Биканова І.І. // Фармац. журн. — 2007. — № 4. — С. 27—31.
3. Громовик Б.П. // Провизор. — 2000. — № 17. — С. 19—22.
4. Заліська О.М. // Фармац. журн. — 2001. — № 3. — С. 3—10.
5. Заліська О.М. Теоретичні основи і практичне використання фармакоекономіки в Україні: Автореф. дис. ... д-ра фармац.наук. — Львів, 2004. — 33 с.
6. Зіменковський А., Сягтія В. // Ліки України. — 2003. — № 7—8. — С. 57—59.
7. Зупанец І.А., Немченко А.С. // Провизор. — 2001. — № 23. — С. 13—19.
8. Наказ МОЗ України від 09.07.2004 р. № 354. «Про затвердження протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей» // Укр. мед. часопис. — 2005. — № 2. — С. 120—144.
9. Немченко А.С., Галій Л.В. //Ліки України. — 2001. — № 5 (46). — С. 21—26.
10. Немченко А., Подколозіна М. // Там же. — 2001. — № 1. — С. 9—12.
11. Няньковський С., Герасимов С., Трошков О., Заричанський Я. // Там же. — 2005. — № 3. — С. 46—50.
12. Agostoni C., Axelson I., Braegger C. et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2004. — Vol. 38. — P. 365—374.
13. Allen SJ, Okoko B., Martinez E. et al. Probiotics for treating infectious diarrhea (Cochrane Review). — The Cochrane Database of Systematic Reviews. — Issue 4. — 2003.
14. Drummond M., Pang F. Transferability of economic evaluation results. // Drummond MF, McGuire AL, eds., Economic Evaluation of Health Care: Merging Theory with Practice. — Oxford: Oxford University Press, 2001. — 305 p.
15. Gold MR., Siegel JE., Russell LB. et al. Cost-Effectiveness in Health and Medicine. — New York: Oxford University Press, 1996. — 284 p.
16. Sirinavin S, Garner P. // The Cochrane Database of Systematic Reviews. — 1999. — Issue 1.
17. Szajewska H., Mrukowicz J. Z. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2001. — Vol. 33. — P. 17—25.
18. Van Niel C., Feudtner C., Garrison M.M. et al. // Pediatrics. — 2002. — Vol. 109. — P. 678—684.
19. WHO's Medicines Strategy 2004-2007. www./who./int/

Надійшла до редакції 03.10.2007.

Ю.В.Майнич, О.Є. Січкориз, О.Н.Залиська

ФАРМАКОЕКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, дети, острые кишечные инфекции

Анализ статистических показателей заболеваемости показал, что среди детей, госпитализированных в детское отделение, 75 % представляют дети с гастроэнтероколитом установленной этиологии (49 %), гастроэнтероколитом неустановленной этиологии (14 %) и сальмонеллезом (12 %). Анализ практических схем фармакотерапии ГКИ у детей показал, что номенклатура лекарственных средств насчитывает около 130 наименований. Приведен ранжированный ряд лекарственных средств в зависимости от фармакотерапевтической группы. Проведен анализ данных доказательной медицины, базы Кокрана об эффективности лекарственных средств при ГКИ у детей. Рассчитаны показатели стоимости диагностики и фармакотерапии ГКИ у детей антибактериальными средствами и пробиотиками для стационарного лечения.

J.Maynich, O. Sichkoriz, O. Zaliska

PHARMACOECONOMICAL ASPECTS OF TREATMENT OF SHARP INTESTINAL INFECTIONS AT CHILDREN

Key words: the pharmacoeconomical analysis, children, sharp intestinal infections

SUMMARY

The analysis of statistics of disease, has shown, that among 75 % hospitalized in children's branch children with gastroenterocolitis established etiology (represent 49 %), gastroenterocolitis unstated etiology (14 %), and salmonelle (12 %) sharp intestinal infections -SII. The carried out analysis of practical circuits of pharmacotherapy SII at children has shown, that the nomenclature of medical products totals about 130 names. The resulted ranged number of medical products depending on pharmacotherapeutic groups. The analysis of the data of Evidence-based medicine and database Cochrane about effectiveness of medical products is carried out at SII at children. Cost indexes of pharmacotherapy and diagnostic SII at children by antibacterial means and probiotics for hospitalization are designed.

ДЕРЖАВНА РЕЄСТРАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ

УДК 615.014

I.Г.КУДРЯВЦЕВА, д-р фармац. наук, В.В.КОЛЯДА, канд. фармац. наук

Державний фармакологічний центр МОЗ України

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ДЕРЖАВНОЇ РЕЄСТРАЦІЇ ІННОВАЦІЙНИХ ТА ГЕНЕРИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ

Ключові слова: державна реєстрація, реєстраційне досьє, фіксована комбінація, лікарський засіб, інноваційний препарат, референтний препарат

Проведення процедури державної реєстрації лікарських засобів є однією з умов їх перебування (ввезення, виробництво, зберігання, використання, знищення тощо) на території України.

Необхідність здійснення процедури державної реєстрації лікарських засобів (далі ЛЗ) встановлена ст. 9 Закону України «Про лікарські засоби» (04.04.1996 № 123/96-ВР) [1]. Порядок її проведення регулюється відповідним нормативно-правовим полем. Основними документами, відповідно до яких проводиться процедура державної реєстрації лікарських засобів, є постанови КМ України від 26.05.2005 № 376 «Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)» [2] та від 31.10.2007 № 1277 «Про внесення змін до постанови КМ України від 26.05.2005 № 376» [3]; накази МОЗ України від 26.08.2005 № 426 «Про затвердження проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення» (зі змінами) [4], від 17.04.2007 № 190 «Про затвердження Порядку проведення додаткових випробувань лікарських засобів при проведенні експертизи реєстраційних матеріалів» [5] та інші інструктивно-методичні матеріали (накази, інструкції, методичні рекомендації тощо).

Постанова КМ України від 26.05.2005 № 376 визначає компетентну структуру в системі Міністерства охорони здоров'я, якій делеговано право здійснювати державну реєстрацію ЛЗ – це Державний фармакологічний центр МОЗ України (далі ДФЦ МОЗ України).

Метою здійснення державної реєстрації будь-якого ЛЗ є констатація факту щодо його ефективності, безпечності та якості. Надання відповідних доказів, тобто матеріалів реєстраційного досьє, може стати підставою для отримання реєстраційного посвідчення, яке автоматично надає дозвіл на використання ЛЗ, зареєстрованого на території України.

Принципи формування реєстраційного досьє залежать від належності ЛЗ до однієї із тих категорій, що визначені наказом МОЗ України від 26.08.2005 № 426 як «референтний препарат» або «за суттю аналогічний лікарський препарат».

Залежно від зазначененої категорії проводиться подальша реєстраційна процедура, основною частиною якої є формування структури матеріалів реєстраційного досьє, які подаються заявником до ДФЦ МОЗ України.

Ініціювання процедури державної реєстрації ЛЗ на території України делеговано заявнику, тобто згідно з наказом МОЗ України від 26.08.2005 № 426 –

юридичній або фізичній особі, яка несе відповідальність за ефективність, якість та безпечність ЛЗ відповідно до чинного законодавства України.

Процедура державної реєстрації ЛЗ вважається розпочатою з моменту надання до ДФЦ МОЗ України заяви встановленого зразка. Наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426 встановлює дві форми заяви на реєстрацію готових ЛЗ – за стандартом, що прийнятий в ЄС (додаток 1 до цього наказу МОЗ України (далі додаток 1), або за стандартом формату ЗТД (додаток 17 до цього наказу МОЗ України (далі додаток 17).

Але слід відмітити, що вибір заявником форми заяви, яка затверджена у додатку 1 (формат ЄС), має певні переваги, зокрема щодо можливості саме заявнику вказати тип заяви, за якою проводитиметься процедура державної реєстрації ЛЗ. Заявник може вказати один з нижченаведених типів заяви:

1. Повна і незалежна заява/автономна заява.
2. Заява на фіксовану комбінацію.
3. Скорочена заява на генерик.
4. Заява інформованої згоди.
5. Бібліографічна заява.

Важливість процесу вибору типу заяви, за якою проводитиметься процедура державної реєстрації ЛЗ, має декілька основних аспектів, на які слід звернути увагу. По-перше, вибір типу заяви стосуватиметься фінансової сторони – так, залежно від віднесення ЛЗ до тієї або іншої категорії сплачується затверджена законодавством вартість проведення експертних робіт. Більш детально дане положення розкрите у постанові КМ України від 31.10.2007 № 1277 [3]. По-друге, вибір типу заяви впливає на термін проведення експертних робіт – або 210 днів при виборі повної/незалежної заяви, або 90 днів для інших типів заяви. Дано теза затверджена наказом МОЗ України від 11.09.2007 № 536 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 26.08.2005 N 426» [6]. І, що найголовніше, вибір, який зроблено заявником, приводить до автоматичного визначення обсягу матеріалів реєстраційного досьє, яке буде представлено на державну реєстрацію ЛЗ.

Вибір форми заяви за тим або іншим вказаним додатком автоматично визначає структуру реєстраційного досьє, яке буде представлено до розгляду в експертній комісії. Зміст реєстраційного досьє, як відомо, визначений та затверджений наказом МОЗ України від 26.08.2005 № 426 у відповідних додатках (2 або 3) за умови, що заявником надана заява за формулою додатка 1. При поданні заявником форми заяви, що затверджена додатком 17 цього наказу, структура реєстраційного досьє формується відповідно до змісту, вказаного в додатку 18.

При виборі заявником таких типів заяви, як повна і незалежна заява/автономна заява чи заява на фіксовану комбінацію, або бібліографічна заява, передбачено надання повного комплекту реєстраційних матеріалів: чотирьох частин за форматом ЄС або п'яти модулів за форматом ЗТД.

Зазначення заявником таких типів заяви, як скорочена заява на генерик або заява інформованої згоди, передбачає представлення лише двох частин реєстраційного досьє, а саме: адміністративних даних (частина I) та хімічно-фармацевтично-біологічної документації (частина II).

Вибір заявником того або іншого типу заяви має базуватися на об'єктивних даних, зокрема на тих, що представлені на схемі 1.

Якщо ЛЗ, який подається на державну реєстрацію, є однокомпонентним і містить одну нову субстанцію або відому активну субстанцію в новій лікарській формі чи в новому дозуванні, заявнику слід вибрати такий тип заяви, як повна і незалежна/автономна.

За необхідності державної реєстрації багатокомпонентного ЛЗ слід визначити, чи зареєстровані в Україні аналогічні комбінації. Це свідчить про те, що треба перевірити якісні та кількісні показники активних речовин, а також лікарську

Схема 1

Варіанти використання визначених типів заяв на державну реєстрацію ЛЗ в Україні



форму, в якій представлений ЛЗ, що підлягає реєстрації. За отриманими результатами, якщо ЛЗ є комбінацією нових активних речовин або відомих активних речовин, але в новому дозуванні чи в новій ЛФ, слід оформляти заяву на фіксовану комбінацію.

Скорочена заява на генерик може бути оформлена тоді, якщо ЛЗ, що представлений на державну реєстрацію, є повним аналогом зареєстрованого в Україні референтного препарату. До категорії генеричних або так званих за суттю аналогічних препаратів можна віднести такі ЛЗ, активною речовиною яких є відомі активні субстанції у відомому, зафіксованому раніше дозуванні та у відомій, зафіксованій раніше ЛФ.

Ще один вид заяви – це заява інформованої згоди. Даний тип заяви можна застосовувати, якщо власником референтного препарату надана згода (так звана «інформована згода») на використання його власної інформації щодо фармакологічних, токсикологічних та клінічних даних для реєстрації іншого аналогічного ЛЗ, тобто так званої копії цього референтного препарату. Даний вид заяви в Україні використовується найменше.

Наступний тип заяви – це бібліографічна заява. Така заява може бути надана на той ЛЗ, що є повним аналогом препарату, який уже 10 років використовується в Україні та понад 30 років – у світі. Вибір заяви за бібліографічним типом передбачає надання чотирьох частин реєстраційного досьє або п'яти модулів. Але такі частини реєстраційного досьє, як III і IV, а саме токсикологічне дослідження та клінічне вивчення, можуть бути представлені на основі літературних даних.

При проведенні роботи заявником щодо формування заяви на державну реєстрацію ЛЗ, а потім і при проведенні роботи із заявкою експертів ДФЦ МОЗ України слід мати на увазі такі визначення:

- нова активна субстанція – це така активна фармацевтична субстанція (зазначена за міжнародною непатентованою назвою), яка не зареєстрована в Україні на момент подачі заяви на державну реєстрацію. Слід зазначити, що активна субстанція вважається новою також і в тих випадках, якщо вона зареєстрована в інших країнах, але не зареєстрована в Україні;

— відома активна субстанція — це така активна фармацевтична субстанція (зазначена за міжнародною непатентованою назвою), аналог якої вже зареєстровано в Україні.

Нами розроблено та пропонується заявнику використовувати алгоритм віднесення ЛЗ до категорій інноваційних або генеричних препаратів з метою здійснення подальшого вибору типу заяви (схема 2). Використання даного алгоритму надасть змогу уникнути помилок при виборі типу заяви.

Згідно з представленим алгоритмом першим, на що слід звернути увагу, є те, яку активну субстанцію містить ЛЗ: нову або відому; далі — для відомої активної субстанції слід провести перевірку дозування: таке дозування вже зареєстровано або такого дозування нема; подальший крок — це проведення аналізу щодо ЛФ: така ЛФ вже зареєстрована або такої ЛФ нема.

I, нарешті, за сукупністю всіх вищеперелічених факторів слід прийняти рішення щодо віднесення ЛЗ, поданого на державну реєстрацію, до категорії генеричних або інноваційних.

Як уже зазначалось, обсяг матеріалів реєстраційного досьє, яке буде надано на державну реєстрацію ЛЗ, визначатиметься типом заяви. Але загальна структура реєстраційного досьє затверджена у відповідних додатках 2, 3 та 18 до наказу МОЗ України від 26.08.2005 № 426 для готових ЛЗ. Повний комплект реєстраційного досьє складається з чотирьох окремих частин (згідно із затвердженним додатком 2 або 18) або з п'яти модулів, що затверджено у додатку 3 до наказу МОЗ України від 26.08.2005 № 426.

Нами проведено дослідження відповідності частин реєстраційного досьє певним модулям (схема 3).

Схема 3

Основні принципи формування матеріалів реєстраційного досьє для державної реєстрації ЛЗ в Україні



Таким чином, за сутністю частина I реєстраційного досьє відповідає I та II модулям і містить адміністративні дані, причому слід звернути увагу на те, що модуль II майже весь побудований на відповідних звітах експертів. Модуль II відповідає в частині I розділу IC, який має містити три експертні звіти, зокрема звіт експерта-аналітика, експерта-фармаколога та експерта-клініциста. У цій частині реєстраційного досьє обов'язково надається заява на державну реєстрацію ЛЗ, макет упаковки в кінцевому маркуванні, сертифікати якості на три виробничі серії ЛЗ, коротка характеристика ЛЗ (на англійській мові та у перекладі на українську або російську мову).

Наступний III модуль містить інформацію, яка відповідає інформації, що становить частину II реєстраційного досьє. Вказані частини мають назvu «Хіміко-фармацевтична та біологічна документація». Саме в цих частинах зазначаються склад, метод виготовлення, методи контролю вихідних матеріалів, якості проміжних продуктів та контролю якості кінцевого продукту, дані щодо стабільності ЛЗ та його біодоступності (біоеквівалентності), дані щодо вірогідної небезпеки для навколошнього середовища препаратів, які містять генетично модифіковані мікроорганізми.

Слід відразу акцентувати увагу на тому, що перші три модулі або перші дві частини реєстраційного досьє мають надаватися при державній реєстрації будь-якого ЛЗ, тобто вони є обов'язковими, причому при наданні вказаних матеріалів на англійській мові ці частини повинні містити їх переклад на українську або російську мову.

Модуль IV відповідає частині III і містить фармакологічну і токсикологічну документацію. Основною спрямованістю цього модуля або цієї частини є вивчення та надання інформації стосовно таких показників, як токсичність, репродуктивна функція, дані щодо ембріотоксичності та тератогенності, мутагенного та канцерогенного потенціалів, фармакодинаміки і фармакокінетики та місцевої дії.

I, нарешті, модуль V або частина IV реєстраційного досьє містить клінічну документацію, зокрема результати клінічної фармакології із зазначенням набутого клінічного досвіду використання ЛЗ.

Однією з важливих особливостей формування реєстраційного досьє як за форматом ЕС, так і за форматом ЗТД є наявність експертних звітів, а саме експерта-аналітика, який повинен надати звіт про відповідність ЛЗ заявленому складу із зазначенням та обґрунтуванням методів контролю, які використовуються у виробництві; другий звіт має бути представлений експертом-фармакологом: такий звіт повинен містити висновок щодо представлених даних відносно токсичності ЛЗ та його фармакологічних властивостей; третій звіт — звіт експерта-клініциста повинен містити висновок щодо безпечності ЛЗ та рекомендації відносно дозувань із зазначенням протипоказань та можливих побічних реакцій.

До формування зазначених експертних звітів висуваються певні вимоги, зокрема стосовно того, що складати їх повинні кваліфіковані експерти. Такі звіти мають бути підписані та датовані експертами. Крім того, до експертного звіту необхідно надати коротку інформацію про освіту, спеціалізацію та професійний досвід експерта, а також інформацію щодо професійних стосунків між ним та заявником. Особливу увагу приділяють необхідності надання експертних звітів: у реєстраційному досьє мають бути незалежні висновки щодо властивостей препарату, його якості, безпечності, ефективності, переваг або недоліків.

Основні принципи формування реєстраційного досьє, як було зазначено, залежать від віднесення препарату до однієї із груп (схема 4).

- 1) Інноваційний препарат або фіксована комбінація — у цьому разі надається повне реєстраційне досьє, яке містить усі чотири частини або п'ять модулів.
- 2) Генерик (за суттю аналогічний препарат) або комбінований препарат — генерик — у цьому разі надається реєстраційне досьє, яке складається із двох частин або перших трьох модулів.

Схема 4

Принципи формування матеріалів реєстраційного досьє залежно від категорії ЛЗ



Слід також зазначити, що матеріали реєстраційного досьє подаються у трьох примірниках, причому згідно з чинним законодавством надавати матеріали дозволено лише трьома мовами: англійською, російською або українською. Надання матеріалів іншими мовами законодавством не передбачено. Представлені заявником матеріали реєстраційного досьє згідно із встановленим порядком надсилаються до трьох спеціалізованих комісій з метою отримання трьох незалежних експертних висновків. Отримання вказаних висновків дає можливість включати ЛЗ до порядку денного науково-експертної ради ДФЦ МОЗ України для подальшого вирішення питання щодо рекомендації даного ЛЗ до державної реєстрації або відмови в рекомендації до державної реєстрації.

Слід зауважити, що при поданні реєстраційного досьє на реєстрацію ЛЗ обов'язково повинен бути наданий гарантійний лист, форма якого визначена у додатку 20 до наказу МОЗ України від 11.09.2007 № 536. Цей лист, підписаний заявником, свідчить про те, що при наданні матеріалів реєстраційного досьє та проведенні процедури державної реєстрації даного ЛЗ не порушують права так званої третьої сторони, які захищені патентом. Зазначений лист надається на виконання положень ст. 9 Закону України «Про лікарські засоби».

Таким чином, нами були представлені основні принципи формування реєстраційного досьє на ЛЗ залежно від його віднесення до категорії генеричних або інноваційних.

Висновки

1. Процедура державної реєстрації ЛЗ в Україні максимально наближена до процедури ліцензування в країнах ЄС. Підтвердженням цього є наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426, згідно з вимогами якого заява та саме реєстраційне досьє можуть бути надані у форматі ЄС.

2. Проведення попереднього визначення заявником категорії ЛЗ дасть змогу зробити певний вибір типу заяви, що у свою чергу приведе до суттєвої оптимізації проведення процедури державної реєстрації.

3. Формування матеріалів реєстраційного досьє повинно мати чіткий алгоритм і бути повністю побудовано на відповідних додатках до наказу МОЗ України від 26.08.2005 № 426.

1. Закон України «Про лікарські засоби» // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – № 22. – Ст. 86.
2. Постанова КМ України від 26.05.2005 № 376 «Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)» // <http://zakon1.rada.gov.ua/>.
3. Постанова КМ України від 26.05.2005 № 1277 «Про внесення змін до постанови КМ України від 26.05.2005 № 376» // Офіційний вісник України. – 2007. – № 83. – С. 31–32.

4. Наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426 «Про затвердження проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення» // <http://zakon1.rada.gov.ua/>.
5. Наказ МОЗ України від 17.04.2007 № 190 «Про затвердження Порядку проведення додаткових випробувань лікарських засобів при проведенні експертизи реєстраційних матеріалів» // <http://zakon1.rada.gov.ua/>.
6. Наказ МОЗ України від 11.09.2007 № 536 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 26.08.2005 № 426» // <http://zakon1.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/>.

Надійшла до редакції 28.12.2007.

I.G.Kudravceva, V.V.Koljada

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ ИННОВАЦИОННЫХ И ГЕНЕРИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УКРАИНЕ

Ключевые слова: государственная регистрация, регистрационное досье, фиксированная комбинация, лекарственное средство, инновационный препарат, референтный препарат

Проведенный анализ нормативно-правового поля Украины, регулирующего процедуру государственной регистрации лекарственных средств, показал, что основные принципы проведения такой процедуры максимально приближены к нормам законодательства стран ЕС. Представлены основные нормативно-правовые акты Украины, определяющие порядок проведения процедуры государственной регистрации лекарственных средств. Определены основные принципы формирования материалов регистрационного досье и подходы к их оформлению. Отмечено наличие автоматической зависимости от выбора заявителем типа заявки на государственную регистрацию лекарственных средств и объема представленных данных.

I.G. Kudravceva, V.V. Koljada

MAIN PRINCIPLES OF THE STATE REGISTRATION INNOVATIONAL AND GENERIC MEDICAL PRODUCTS IN UKRAINE

Key words: the state registration, the registration file, the fixed combination, a medical product, an innovational preparation, innovational a preparation

SUMMARY

The lead analysis of a law-legal field of Ukraine regulating procedure of the state registration of medical products, has shown, that main principles of carrying out of such procedure - are as much as possible approached to norms of the legislation of the countries of EU. The basic law-legal acts of Ukraine determining the order of carrying out of procedure of the state registration of medical products are submitted. Main principles of formation of materials of the registration file and approaches to their registration are determined. Presence of automatic dependence on a choice the applicant such as the application for the state registration of medical products and is marked by «depth» of the submitted data.

ДО СТВОРЕННЯ ТА РОЗВИТКУ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ БАЗ ДАНИХ

УДК 615.15:002

А.І.БОЙКО, канд. фармац. наук

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ЕВОЛЮЦІЯ СУЧASНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ БАЗ ДАНИХ І ШЛЯХИ ЇХ РОЗВИТКУ НА ПЕРСПЕКТИВУ

ПОВІДОМЛЕННЯ

СТАНОВЛЕННЯ ТЕОРІЇ ПОВУДОВИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ БАЗ ДАНИХ

Ключові слова: фармацевтична комп'ютерна база даних, аналіз еволюції фармацевтичних баз даних, шляхи розвитку фармацевтичних баз даних

Постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок з важливими науковими або практичними завданнями

У сучасних ринкових умовах значення інформаційних процесів у фармацевтичній галузі зростає. Розвиток комп'ютерних технологій привів до значних змін у способах отримання, обробки та передачі фармацевтичної інформації. Від їх упорядкованості залежить ефективність управління фармацевтичною системою та чіткість функціонування галузі у цілому.

У представлений до обговорення «Концепції державної програми інформатизації охорони здоров'я України на 2007–2010 рр.» [4] значна увага приділяється розробці та впровадженню нових інформаційних технологій у фармації, зокрема створенню баз даних (БД) про лікарські засоби.

У 2007 р. оприлюднено «Концепцію розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України» [11], основним завданням якої є організація стабільної діяльності фармацевтичної галузі, а одним із пріоритетних напрямів реалізації – створення єдиного фармацевтичного інформаційного поля, здійснення комплексу заходів з обґрунтування та забезпечення фармацевтичних інформаційних ресурсів.

Аналіз останніх досліджень із публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор

Питання розвитку технічних складових інформаційних систем та баз даних (впровадження різних моделей БД, еволюція типів електронно-обчислювальних машин, етапів програмного забезпечення тощо) розглядалися у численних класичних та сучасних працях [2, 3, 5, 10, 12].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, яким присвячується дана стаття

Аналогічний огляд розвитку інформаційних технологій, що застосовуються у фармацевтичній галузі, зробив Л.Геллер [1], інформаційним технологіям для комп'ютеризації лікарського забезпечення присвячені також дисертаційні дослідження Г.І.Хусайнової [15] та Ж.В.Мироненко [6], однак розвиток фармацевтичних ідей щодо можливостей використання сучасної електроннообчислювальної техніки ними не розглядався.

Формулювання цілей статті (постановка завдання)

Нашим завданням було розробити методику та провести аналіз еволюції ідей розвитку фармацевтичних баз даних за останні 25 років з метою пошуку способів

уніфікації процесу побудови предметно-орієнтованих баз даних про лікарські засоби, розгляду питань про можливість створення загальнодержавних систем збирання, зберігання та обробки інформації про лікарські засоби з одночасним вивченням доцільності орієнтації на локальні бази даних, які мають бути інтегрованими, реалізовуватись та функціонувати під єдиним спільним керівництвом.

Виклад основного матеріалу дослідження з новим обґрунтуванням отриманих наукових результатів

На нашу думку, аналіз еволюції фармацевтичних БД доцільно проводити за методикою, яка включає:

- аналіз опрацьованих предметних сфер БД (певне захворювання, група лікарських засобів тощо);
 - аналіз структури та інформаційного масштабу БД (блоки та обсяг інформації, що вони містять);
 - аналіз рівня функціонування БД (на думку авторів), що базується на аналізі публікацій про результати діяльності, економічного ефекту від використання тощо;
 - аналіз внеску кожного розробника в загальну теорію та практику побудови фармацевтичних БД.

Методичною особливістю представлення матеріалу є викладення алгоритмів побудови баз даних з позиції її потенційного споживача — фармацевта.

Приблизно з 1970 р. у Львівському медичному інституті за ініціативою Р.М.Піняжка розпочались дослідження в галузі фармацевтичної інформатики, зокрема, з використання електроннообчислювальної техніки у фармації, створення автоматизованих (комп'ютерних) інформаційно-пошукових систем (ІПС) та фармацевтичних баз даних.

Експериментальні моделі комп'ютерних ІПС апробувались за методологією, що відповідала загальносвітовим тенденціям розвитку електроннообчислювальної техніки. На початку 70-х років була створена фактографічна ІПС для кортико-стероїдних препаратів, база даних якої містила реферати публікацій про результати клінічних спостережень за дією кортикостероїдів. За запитом користувача система видавала дані про клінічне використання кортикостероїдів у дерматологічній практиці [9].

У 1981 р. Б.Л.Парновський провів моделювання діалогової системи, призначеної для автоматизованого контролю рецептів (доз та сумісності інгредієнтів). Робота системи базувалася на методах пошуку прецеденту — даних літератури, які констатують та обґрунтують факт сумісності чи несумісності лікарських засобів з урахуванням лікарської форми. Моделювання виконане на прикладі рецептів на лікарські форми з папаверину гідрохлоридом та дібазолом.

Система функціонувала таким чином: в ЕОМ вводились зміст реквізитів будь-якого рецепта, у складі якого були папаверину гідрохлорид або дібазол в суміші з іншими інгредієнтами, а також код діагнозу та вік хворого (для перевірки доз); на виході (дисплей або пристрій для друку) отримувались дані про результати перевірки дози папаверину гідрохлориду та дібазолу, а також про їх взаємодію (сумісність чи несумісність) послідовно з кожним інгредієнтом рецепта, що підтверджувалось відповідним джерелом літератури [7].

Важливим етапом у розвитку методології побудови фармацевтичних БД в Україні було проектування концептуальної моделі БД про лікарські засоби, коли Б.Л.Парновським у 1982 р. для створення певних елементів БД був використаний тезаурусний метод, який полягав у віднесені до статичних тих знань, які були регулярні та інваріантні відносно будь-якого інформаційного середовища і подані у вигляді класифікацій основних понять даної предметної сфери.

«Основну (спеціальну)» інформацію сформовано у 14 блоках, пов’язаних з відповідними блоками «інтегральної» інформації. З урахуванням перспективи

розробки було вказано зв'язки бази даних лікарських засобів з потенційними базами даних з медицини, хімії, біології тощо. Нижче наводимо назву і коротку характеристику 14 блоків.

Назва і характеристика 14 блоків

№	Назва блоку	Коротка характеристика
1	«Назва»	Відключає в себе дані з Державного реєстру лікарських засобів, а також дату реєстрації
2	«Захворювання»	Містить перелік хвороб та симптомів, для лікування яких застосовується препарат
3	«Анотація»	Відключає текст анотації з виділенням розділів: «Показання», «Протипоказання», «Побічна дія»
4	«Активні центри у структурі препарату»	Містить сукупність кодів фармахофорів, що зумовлюють фармакологічний ефект даного лікарського засобу
5	«Отримання препарату»	Містить інформацію про вихідну сировину, методи та конкретні методики синтезу та очищення, методи встановлення структури, загальні та детальні методи стандартизації
6	«Властивості»	Містить перелік фізико-хімічних властивостей препарату, що впливають на його фармакологічну активність
7	«Аналіз»	Містить усі методи, що застосовуються для аналізу даного лікарського засобу, і детальні методики. При цьому враховано його аналіз у чистому вигляді, в лікарських формах та його визначення в організмі людини
8	«Виготовлення»	Містить закодовані переліки лікарських форм, які містять препарат, та методики їх виготовлення
9	«Фармацевтичні фактори»	Містить коди технологічних прийомів, які впливають на процеси фармакоекінетики та метаболізму препарату. Сукупність цих прийомів міститься в інтегральному блокі «Біофармацевтичні фактори»
10	«Взаємодія з іншими речовинами» (диференційовано <i>in vitro, in vivo</i>)	Даний блок пов'язаний з блоком «Несумісність»
11	«Зберігання»	Містить коди встановлених для даного препарату способів зберігання, затверджені терміни зберігання та переконтролю
12	«Відпуск»	Відключає коди, що характеризують способи виписування лікарських форм з даним препаратом, порядок їх оформлення та відпуску (перелік усіх регламентованих способів виписування рецептів міститься у відповідному блокі інтегральної інформації)
13	«Потреба»	Містить дані про щорічне споживання, заводи-виробники даного препарату, а також посилання на норматив чи методику визначення потреби в даному препараті (з усіх лікарських формах)
14	«Бібліографія»	Містить літературні джерела про даний препарат

Таким чином, сукупність чотирнадцяти наведених блоків становила концептуальну модель БД предметної сфери «Лікарські засоби» [8].

Принциповим етапом у подальшому розвитку автоматизованих (комп'ютерних) ІПС та їх використання у фармацевтичній галузі було експериментальне моделювання інформаційного, програмного і технічного забезпечення інформаційно-пошукової системи про лікарські засоби, побудованої згідно з розглянутою вище моделлю БД та реалізованої в обчислювальному центрі Львівського облстатуправління Л.П.Смирновою у 1985 р. [13].

При підготовці інформації здійснювався відбір лише тих даних, які містяться у відповідній довідковій, інформаційній літературі, підручниках та публікаціях з наведенням їх бібліографічного опису. Зібрана з різних джерел інформація щодо кожного лікарського засобу розподілялась за такими розділами: назва препарату і номенклатурний номер, синоніми, захворювання, показання, протипоказання, дози, схема лікування, застосування, побічна дія, взаємодія з іншими лікарськими засобами (сумісність та несумісність), результати клінічних спостережень за застосуванням лікарського засобу, технологія екстемпоральних ліків (методики

виготовлення лікарських форм з даними препаратами), аналіз екстемпоральних лікарських форм (методи та методики аналізу препарату в чистому вигляді та в сумішах), порядок відпуску з аптеки, зберігання, термін придатності, економічна інформація (форма випуску, заводи-виробники, ціна), потреба в даному лікарському засобі (методики визначення).

Було обрано схему введення інформації безпосередньо з екрана дисплея та мінімальним обмеженням з формалізації даних. При введенні інформації передбачався автоматизований контроль помилок. Користувач безпосередньо контролював правильність даних, граматичні помилки на екрані дисплея, в разі необхідності вносив корективи, після чого інформація повторно вводилася в електроннообчислювальну машину ЕС-1035.

Здатність системи працювати в режимі діалога з користувачем в реальному масштабі часу зумовила фізичну організацію даних у вигляді інформаційного та індексних файлів. Інформаційний файл слугує для зберігання всієї інформації про препарати. В індексних файлах зібрани пошукові образи й адресні координати, з допомогою яких здійснюється селективний пошук в інформаційному файлі. Одним з таких індексних файлів є файл назв препаратів та їх синонімів, за допомогою якого здійснюється швидкий пошук інформації про препарат за його назвою або синонімом.

Важливою складовою системи була мова запитів у режимі діалога з інформаційно-довідковою системою за допомогою дисплейної станції. Уся інформація, що надходила, оброблялась за програмою «Аналізатор», яка із загального потоку виділяла службові команди і скеровувала їх на виконання іншим модулям та інформацію, призначену для поповнення баз даних. За наявності помилки, допущеної користувачем у роботі з системою, включалася програма «Діалог», яка видавала на екран дисплея відповідні пояснення. Користувач також міг отримати пояснення за спеціальним звертанням.

Обраний режим діалога користувача з комп'ютером давав можливість використовувати ІПС для спеціалістів, мало обізнаних в галузі обчислювальної техніки.

Описана реалізація ІПС давала можливість:

1. Переглядати індексні файли (наприклад, назви та синоніми лікарських засобів).

2. Здійснювати пошук інформації про препарати за їх назвами та синонімами.

3. Переглядати інформацію про препарати на екрані дисплея в таких режимах:

- послідовний перегляд усієї інформації про препарати, записані в інформаційний файл;

- селективний пошук препарату за його назвою та іншими ознаками і видача на екран дисплея розділів, що відносяться до поставленого запитання.

4. Роздрукувати необхідні дані на принтері.

Експериментальне моделювання системи проведено на прикладі окремих спазмолітичних та гіпотензивних лікарських засобів [14].

Розроблену модель БД про лікарські засоби на той час можна було розглядати як типову модель БД про лікарські засоби, проблемно-орієнтовану на лікарів та працівників аптек.

Висновки

1. Розроблено методику проведення аналізу фармацевтичних БД.

2. Проведено аналіз еволюції ідей розвитку фармацевтичних БД у 70–80-х роках ХХ ст. – період, що характеризувався становленням теорії їх побудови.

3. Важливим етапом розвитку методології побудови фармацевтичних БД є проектування концептуальної моделі, насамперед БД про лікарські засоби.

4. Встановлено принциповий етап еволюції автоматичних ІПС та їх використання у фармацевтичній галузі — експериментальне моделювання інформаційного, програмного і технічного забезпечення ІПС про лікарські засоби, реалізоване у 1985 р. Л.П. Смирновою.

1. Геллер Л.Н. // Фармация. — 2006. — № 1. — С. 36—38.
2. Дейт К. Дж. Введение в системы баз данных (6-е изд.). — М.—СПб.—К.: Изд. дом «Вильямс», 2000. — 848 с.
3. Конноли Т., Бенн К. Базы данных. Проектирование, реализация и сопровождение. Теория и практика (3-е изд.). — М.—СПб.—К.: Вильямс, 2003. — 1439 с.
4. Концепція Державної програми інформатизації охорони здоров'я на 2007—2010 роки // Ваше здоров'я. — 2006. — № 41. — С. 5—8.
5. Мартин Дж. Организация баз данных в вычислительных системах: Пер. с англ. — М.: Мир, 1980. — 662 с.
6. Мироненкова Ж.В. Методологические основы создания фармацевтической информационной сети для формирования единого информационного пространства в сфере лекарственного обращения: Автореф. дис. ...д-ра фармац.наук. — Пермь, 2006. — 24 с.
7. Парновский Б.Л., Чернецкий Л.В., Маслова Л.И. та ін. // Фармац. журн. — 1981. — № 5. — С. 52—56.
8. Парновский Б.Л., Прокопишин В.И., Гордиенко Л.А. и др. Основы фармацевтической информации. — Кишинев:Штиинца, 1986. — 163 с.
9. Парновский Б.Л. // Фармац. журн. — 1994. — № 1. — С. 14—17.
10. Пасічник В.В., Резніченко В.А. Організація баз даних і знань. — К.: Видавничя група ВНВ, 2006. — 384 с.
11. Проект Концепції розвитку фармацевтичного сектора в Україні // Еженедельник «Аптека». — 2007. — № 7 (578). — С. 86—87.
12. Роланд Ф.Д. Основные концепции баз данных. — М.—СПб.—К.: Вильямс, 2002. — 203 с.
13. Смирнова Л.П., Шелепетень Л.С., Чабан В.І. та ін. // Фармац. журн. — 1985. — № 3. — С. 68—71.
14. Смирнова Л.Ф. Информационное обеспечение баз данных о лекарственных средствах: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Львов, 1986. — 24 с.
15. Хусаинова Г.И. Разработка методических подходов к применению современных информационных технологий для оптимизации снабженческо-сбытовой деятельности фармацевтических организаций субъекта РФ: Автореф. дис. ...канд.фармац.наук. — Пермь, 2006. — 21 с.

Надійшла до редакції 18.03.2008.

A.I.Бойко

ЭВОЛЮЦИЯ СОВРЕМЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ БАЗ ДАННЫХ И ПУТИ ИХ РАЗВИТИЯ НА ПЕРСПЕКТИВУ

Ключевые слова: фармацевтическая компьютерная база данных, анализ эволюции фармацевтических баз данных, пути развития фармацевтических баз данных

Разработана методика проведения анализа фармацевтических баз данных. Проведен анализ эволюции идей развития фармацевтических баз данных в 70—80-е годы XX ст. — период, который характеризовался становлением теории их построения.

A.I.Boyko

EVOLUTION OF MODERN COMPUTER PHARMACEUTICAL DATABASES AND WAYS OF THEIR DEVELOPMENT ON PROSPECT

Key words: a pharmaceutical computer database, the analysis of evolution of pharmaceutical databases, ways of development of pharmaceutical databases

SUMMARY

A technique of realization of the analysis of computer pharmaceutical databases is developed. The analysis of evolution of ideas of development of pharmaceutical databases in 70—80-e years of XX item — the period which was characterized by becoming of the theory of their construction is carried out.

ПРОБЛЕМИ ПІДГОТОВКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КАДРІВ

УДК 615.658.3

*М.В.СЛАБИЙ, канд. фармац. наук, доц., О.М.ЗАЛІСЬКА, д-р фармац. наук, проф.,
Б.Л.ПАРНОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, проф.*

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

ОБГРУНТУВАННЯ СИСТЕМИ БЕЗПЕРЕВНОГО НАВЧАННЯ, ІНТЕГРОВАНОЇ З ТРАДИЦІЙНИМИ ТА НОВИМИ ФОРМАМИ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ПІДГОТОВКИ ПРОВІЗОРІВ В УКРАЇНІ

Ключові слова: безперервне навчання провізорів, післядипломна підготовка провізорів, концепція розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України

Постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок з важливими науковими або практичними завданнями

Міжнародне співтовариство успішно реалізує Концепцію безперервної професійної освіти (Lifelong learning) в ХХІ столітті, яка стосується також і провізорів України [7]. Питанням післядипломної підготовки спеціалістів фармацевтичної системи в даному контексті присвячені публікації Д.Л.Великого, Н.О.Ветютневої, О.М.Гриценко, Т.А.Грошового, О.Х.Пімінова, М.С.Пономаренка, В.М.Толочки. Концепція розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України, яка затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18 грудня 2007 р. № 838, серед пріоритетних напрямків наукової діяльності та освіти вказує на необхідність створення умов для реалізації тези «навчання протягом усього життя» на основі збереження системи післядипломної освіти лікарів та провізорів [4]. Слід враховувати також рекомендації МОЗ України 2008 року щодо подальшого вдосконалення атестації лікарів та провізорів шляхом встановлення конкретної форми навчання у період між передатестаційними циклами: проходження курсів інформації та стажування; читання лекцій; навчання у магістратурі, аспірантурі, докторантурі; захист дисертацій; керівництво групою інтернів на базі стажування; публікації та видання фахових статей, галузевих методичних рекомендацій, інформаційних листів, раціоналізаторських пропозицій; участь у науково-практичних конференціях, симпозіумах, з'їздах, конгресах, засіданнях фармацевтичних асоціацій, публікації в їхніх тезах тощо.

У зв'язку з вищенаведеним метою нашої роботи було обґрунтувати шляхи безперервного навчання провізорів на основі інтегрування традиційних методів післядипломної підготовки, самопідготовки з включенням елементів дидактики у період між передатестаційними циклами. Отже, завданням даної роботи було:

— опрацювати алгоритм планування безперервного навчання провізорів у період між передатестаційними циклами з використанням системи науково-практичних конференцій;

— обґрунтувати напрями безперервного навчання провізорів (фармакоекономічний аналіз, інтернет-фармації, нові лікарські засоби та лікарські форми).

Виклад основного матеріалу. Впровадження системи безперервного навчання у період між передатестаційними циклами потребує консультаційної та координуючої ролі кафедр, що здійснюють післядипломне навчання в регіоні, з бажаною участю

інших фармацевтичних (студентських) кафедр. Зокрема, під час передатестаційних (тематичних, інформаційних) циклів, у тому числі виїзних, вказані кафедри організують проведення планових науково-практических конференцій за участю не лише слухачів, а і всіх бажаючих провізорів регіону. Тематика зазначених науково-практических конференцій має охоплювати всі обрані для самостійного оволодіння напрями з можливістю виступу практичних спеціалістів.

Під час навчання на передатестаційному циклі слухач повинен обрати собі актуальній для нього напрям (з кожного напряму читатимуться установчі лекції, проводитимуться семінарські заняття), після чого одержить програму самостійного навчання, розраховану на п'ятирічний період, переліки завдань та основної літератури.

Нижче обґрунтуємо актуальні напрями безперервного навчання для спеціалістів з організації, управління фармацією.

Для моделювання системи їх безперервного навчання доцільно обрати одну з наймолодших фармацевтичних дисциплін – фармакоекономіку, що має сформовану методологію і програму розвитку в Україні [1, 2, 5]. Піонерські дослідження з фармакоекономіки розпочалися наприкінці ХХ століття (Drumond), перші публікації в Україні теоретичного характеру, а пізніше з фармакоекономічного аналізу на національних об'єктах з'явилися в 1999 році. Актуальність оволодіння провізорами методик фармакоекономічного аналізу підтверджують вимоги Державної програми забезпечення населення лікарськими засобами на 2004–2010 рр., затвердженої Постановою Кабінету Міністрів України від 25.07.2003 р. № 1162, щодо застосування власне такого аналізу при формуванні Національного переліку лікарських засобів. Однак провізори старшого та середнього покоління системно не вивчали фармакоекономіку, оскільки це не було передбачено навчальними планами та програмами. А на даний час відповідне дидактичне забезпечення, у тому числі навчальні посібники та підручник, затверджені МОЗ України, вже існують та успішно апробовані. Таким чином, на нашу думку, вибір фармакоекономічного аналізу в системі безперервного навчання спеціалістів з організації, управління фармацією є раціональним.

Іншим цікавим напрямком для безперервного навчання зазначених спеціалістів є інтернет-фармація. Навчальні програми для студентів за спеціальностями «фармація» та «клінічна фармація» фактично включають лише окремі аспекти використання комп’ютерних технологій. Не розглядаються теоретичні питання фармацевтичної інформатики, у тому числі побудова комп’ютерних інформаційно-пошукових систем та баз даних, практичні методики визначення потреби в інформації про лікарські засоби [6].

У світі та в Україні функціонують інтернет-аптеки, хоч обґрунтування їхньої правової бази не можна вважати затвердженим. Наявність таких аптек є позитивною для лікарського забезпечення хронічних хворих та самотніх пацієнтів.

У зв’язку з прискоренням розширення ринку лікарських засобів в Україні, у тому числі за рахунок препаратів, близьких за дією, виникає об’єктивна потреба в оперативній фармацевтичній інформації про порівняльні властивості, взаємодію ліків тощо. Звідси використання фармацевтами сучасних баз даних про лікарські засоби, можливості інтернету є професійною потребою, у тому числі і для провізорів загального профілю. Певна література для вдосконалення знань власне фармацевтів з даної проблеми вже існує [3, 6].

Перспективними напрямами безперервного навчання провізорів загального профілю є вивчення сучасних лікарських засобів за окремими фармакологічними групами для лікування розповсюджених захворювань та біофармацевтичних характеристик нових лікарських форм.

Висновок

Обґрунтована система безперервного навчання провізорів на основі інтегрування традиційних методів післядипломної підготовки та самопідготовки з включенням елементів планового навчання за певним напрямом (фармакоекономічний аналіз, інтернет-фармація, біофармацевтична характеристика нових лікарських форм тощо) у період між передатестаційними циклами

1. Заліська О.М. Теоретичні основи та практичне використання фармакоекономіки в Україні: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. — Львів, 2004. — 33 с.
2. Заліська О.М. Фармакоекономіка: Підручник для студентів вищого фармацевтичного навчального закладу і фармацевтичних факультетів вищих медичних навчальних закладів / За ред. Б.Л. Парновського. — Львів: Афіша, 2007. — 384 с.
3. Лендяк А.А. Інтернет-фармація. Суть, концепція, завдання. — Луцьк: Волинська обл. друкарня, 2006. — 152 с.
4. Наказ МОЗ України № 838 від 18.12.2007 року «Про затвердження концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України» // Юридичні аспекти фармації. — 2008. — № 5. — С. 3–8.
5. Парновський Б.Л., Яцкова Г.Ю., Заліська О.М. та ін. // Клінічна фармація. — 1999. — Т. 3, № 2. — С. 50–52.
6. Парновський Б.Л., Слабий М.В., Заліська О.М та ін. Фармацевтична інформатика. Монографія. — Львів: Кварт, 2008. — 420 с.
7. FIP and WHO move forward in developing pharmacy education // International Pharmacy J. — 2007. — Vol. 1. — P. 3–6.

Надійшла до редакції 20.05.08.

M.B.Слабый, O.N.Залиская, B.L.Парновский

ОБОСНОВАНИЕ СИСТЕМЫ НЕПРЕРЫВНОГО ОБУЧЕНИЯ, ИНТЕГРИРОВАННОЙ С ТРАДИЦИОННЫМИ И НОВЫМИ ФОРМАМИ ПОСЛЕДИПЛОМНОЙ ПОДГОТОВКИ ПРОВИЗОРОВ В УКРАИНЕ

Ключевые слова: непрерывное обучение провизоров, последипломная подготовка провизоров, концепция развития фармацевтического сектора отрасли здравоохранения Украины

Обоснована система беспрерывного обучения провизоров-специалистов по организации, управлению фармацией и общей фармацией на основе интегрирования традиционных методов последипломной подготовки (предаттестационные циклы, тематические, информационные курсы), самоподготовки с включением элементов планового обучения за определенным направлением (фармакоэкономический анализ, интернет-фармація, новые лекарственные средства, біофармацевтический анализ новых лекарств) в период между предаттестационными циклами.

M.V.Slabyj, O.M.Zaliska, B.L.Parnovskiy

SUBSTANTIATION OF SYSTEM OF THE CONTINUOUS TRAINING INTEGRATED WITH TRADITIONAL AND NEW FORMS POSTGRADUATE EDUCATION OF PHARMACISTS IN UKRAINE

Key words: continuous training of pharmacists, the postgraduate education of pharmacists, the concept of development of pharmaceutical sector of public health of Ukraine

SUMMARY

The system of continuous training of pharmacists, which the specialists on the organization, management of pharmacy and the general pharmacy is proved on the basis of integration of traditional methods of postgraduate education (attestative cycles, thematic, information rates), itself training with inclusion of elements of scheduled training behind the certain direction (the pharmacoeconomic analysis, the Internet-pharmacy, new medicines, the biopharmaceutical analysis of new medicines) during the period between attestative cycles.

ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

УДК 615.340.67

В.В.ШАПОВАЛОВ, д-р фармац. наук, проф., В.О.ШАПОВАЛОВА, д-р фармац. наук, проф., Н.Г.МАЛІНІНА, асист.

Національний фармацевтичний університет МОЗ України, СУ ГУ МВС України в Харківській області

СУДОВО-ФАРМАЦЕВТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТРОЛЬНО-ДОЗВІЛЬНОЇ СИСТЕМИ ЩОДО ОБІГУ ПРЕКУРСОРІВ

Ключові слова: судова фармація, обіг прекурсорів, контрольно-дозвільна система

Сьогодні в Україні в контрольно-дозвільній системі, пов'язаній із забезпеченням пацієнтів медико-фармацевтичною допомогою, простежується збільшення фактів незаконного обігу (зберігання, розповсюдження, збуту, виготовлення, немедичного застосування тощо) лікарських засобів (ЛЗ), що містять у своєму складі речовини, які віднесені до класифікаційно-правової групи прекурсорів [7, 8].

За даними судово-фармацевтичного моніторингу, який протягом 10 років проводить кафедра фармацевтичного права НфаУ, значний відсоток (майже 21 %) становлять злочини, пов'язані з незаконним обігом наркотичних засобів, причому фіксується збільшення вилучення особливо небезпечних наркотичних засобів, основним компонентом для виготовлення яких є прекурсори [1].

У зв'язку з цим метою даної роботи стало надання судово-фармацевтичної характеристики контрольно-дозвільної системи щодо обігу прекурсорів на підставі систематизації нормативно-правової бази, що регулює їх законний обіг в Україні, та аналізу правопорушень цієї класифікаційно-правової групи з боку юридичних та фізичних осіб. Зазначені дослідження проводились на базі слідчого управління Головного управління Міністерства внутрішніх справ України в Харківській області. Для проведення дослідження були використані статистичний, документальний, нормативно-правовий, системний та графічний методи.

При систематизації нормативно-правової бази, що регулює законний обіг прекурсорів в Україні, було встановлено, що відповідно до Закону України «Про ліцензування певних видів господарської діяльності» ліцензія — це документ державного зразка, що дає право суб'єкту господарювання на здійснення зазначених у ньому видів діяльності з обігу прекурсорів протягом визначеного строку при виконанні ліцензійних умов [3]. Ліцензія на здійснення діяльності, пов'язаної з обігом прекурсорів, видається юридичній особі, до складу керівників якої включений спеціаліст, який має професійну підготовку, що відповідає виду діяльності, на яку видається ліцензія. Відповіальність за неналежне виконання положень, передбачене відповідною ліцензією, несе керівник зазначененої юридичної особи. Ліцензія видається на п'ять років за наявності ліцензійних вимог: відповідної матеріально-технічної бази, кваліфікованого персоналу, умов для забезпечення обліку, збереження та інших, виконання яких є обов'язковим. Ліцензія анулюється внаслідок порушення суб'єктами господарської діяльності ліцензійних умов щодо діяльності з обігу прекурсорів. Ліцензія видається та анулюється центральним органом виконачної влади, уповноваженим Кабінетом Міністрів України за погодженням з Міністерством внутрішніх справ України. Порядок видачі ліцензії на

здійснення діяльності, пов'язаної з обігом прекурсорів, встановлюється Кабінетом Міністрів України [3, 9].

Під *прекурсорами* слід розуміти речовини, які використовуються для виробництва і виготовлення наркотичних засобів та психотропних речовин. Ці речовини включені у Таблицю IV Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів Постанови Кабінету Міністрів України від 06.05.2000 р. № 770 «Про затвердження Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів» [2, 4].

Юридичні особи, які здійснюють відповідну діяльність щодо обігу прекурсорів, зобов'язані подавати до спеціально уповноваженого органу виконавчої влади у сфері охорони здоров'я такі повідомлення: щоквартальні та щорічні звіти про кількість прекурсорів, що виробляються, виготовляються, ввозяться в Україну або вивозяться з України, реалізуються чи використовуються, а також про кількість їх запасів станом на 31 грудня звітного року. Суб'єкти господарської діяльності також повинні щоквартально проводити інвентаризацію прекурсорів, які є в їх розпорядженні, та складати відповідний баланс товарно-матеріальних цінностей. Якщо при інвентаризації виникли розбіжності у балансі або невідповідності показників балансу результатам проведеної інвентаризації прекурсорів протягом трьох календарних днів після виявлення розбіжностей, подаються відомості щодо експортно-імпортних операцій, проведених з прекурсорами в межах України, Міністерству внутрішніх справ України та Службі безпеки України [2].

За результатами наших досліджень було запропоновано новий термін – «обіг прекурсорів». Це поняття, що включає всі види діяльності, які пов'язані з розробкою, виробництвом, виготовленням, зберіганням, розподілом, перевезенням, пересиланням, прибанням, реалізацією, відпуском, ввезенням в Україну, вивезенням з України, використанням, знищеннем, ліцензуванням прекурсорів. На рисунку наведені етапи обігу прекурсорів Таблиці IV Списків № 1 та № 2. Під етапами обігу прекурсорів розуміють вимоги законодавства щодо порядку проведення всіх етапів підприємницької діяльності з прекурсорами.

Ураховуючи використання прекурсорів у медико-фармацевтичній практиці та їх небезпечності для здоров'я людини внаслідок нераціонального вживання або зловживання, всі прекурсори класифіковані у Таблиці IV Списків № 1 та № 2 [4].

До Списку № 1 Таблиці IV увійшли прекурсори, обіг яких обмежено і стосовно яких встановлюються заходи контролю (наприклад, фенілпропаноламін, ергометрин, ерготамін, ефедрин, псевдоefедрин). Обіг прекурсорів Списку № 1 Таблиці IV в Україні дозволяється лише для застосування в медико-фармацевтичній практиці, науково-дослідній роботі, експертній чи оперативно-розшуковій діяльності та в навчальних цілях.



Етапи обігу прекурсорів

До Списку № 2 Таблиці IV увійшли прекурсори, стосовно яких встановлюються заходи контролю: органічні та неорганічні сполуки, які широко застосовуються в хімічній промисловості як лабораторні реактиви та аналітичні реагенти (наприклад, ацетон, соляна та сірчана кислоти, ангідрид оцтової кислоти, калію перманганат тощо).

Слід зазначити, що в Україні господарська діяльність, яка пов'язана з обігом прекурсорів Таблиці IV Списку № 1, може здійснюватися підприємствами державної та комунальної форм власності за наявності у них ліцензії (наприклад, ліцензія на виробництво, виготовлення або на зберігання, перевезення, придбання, відпуск, оптову реалізацію, імпорт, експорт, знищення прекурсорів тощо). Господарська діяльність, яка пов'язана з обігом прекурсорів Таблиці IV Списку № 2, може здійснюватися юридичними особами всіх форм власності.

Для досягнення поставленої мети дослідження було проведено аналіз правопорушень обігу прекурсорів з боку юридичних та фізичних осіб. Найтипівіші правопорушення обігу прекурсорів наведено в таблиці.

Судово-фармацевтична характеристика правопорушень обігу прекурсорів

№ з/п	Дата	Коротка фабула правопорушення	Кількість вилучених правопорушень	Класифікаційно-правова група вилучених прекурсорів	
				Таблиця IV	
				Список №1	Список №2
1.	06.01. 2007р.	Співробітниками Лозовського районного відділення міліції в ході відпрацювання території м. Лозова було затримано гр. З., що не працює, в якого вилучено прекурсор (ангідрид оцтової кислоти). Речовий доказ направлено на судову хіміко-фармацевтичну експертизу	0,0002 л	—	Ангідрид оцтової кислоти
2.	10.01. 2007р.	В с. Панютине зав. аптекою гр. П. порушені правила роботи з ЛЗ, що підлягають предметно-кількісному обліку згідно з наказом МОЗ України від 19.07.2005 № 360. Під час перевірки було вилучено облікові документи. Речовий доказ направлено на судову хіміко-фармацевтичну експертизу	Препарат «Ефект» 0,002 кг; Препарат «Теофедрин» 0,0008 кг	Феніл-пропаноламін Ефедрин	—
3.	22.03. 2007р.	На території ТОВ «Л. молочний завод» вилучено з обігу прекурсори (соляна, сірчана кислоти), що незаконно зберігались у складських приміщеннях, без відповідної ліцензії. Речовий доказ направлено на судову хіміко-фармацевтичну експертизу	660 кг 306 кг	— —	Соляна кислота Сірчана кислота
4.	30.03. 2007 р.	Під час перевірки ЗАТ «К. комбінат» встановлено, що комбінат використовував та зберігав прекурсор (сірчана кислота) без спеціальної ліцензії (ліцензія закінчилася 05.11.2006 р.). Речовий доказ направлено на судову хіміко-фармацевтичну експертизу	30 л	—	Сірчана кислота

Узагальнення прикладів (табл. 1) свідчить про те, що 75 % порушень обігу прекурсорів виявлено в юридичних осіб (із них 50 % – на підприємствах загального харчування, а 25 % – в аптечній мережі) та 25 % – у фізичних осіб.

Об'єктами порушень обігу прекурсорів були соляна (660 кг) та сірчана (306 кг) кислоти, ангідрид оцтової кислоти (0,0002 л), лікарські засоби: «ефект» (0,002 кг) та «теофедрин» (0,0008 кг). Ознаки злочину (випадки 2, 3, 4, табл.), які передбачено статтею 320 Кримінального Кодексу України (порушення встановлених правил обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів або прекурсорів) [4].

В и с н о в к и

З позиції судової фармації наведена характеристика контролально-дозвільної системи щодо обігу прекурсорів та правопорушень їх обігу на регіональному рівні.

1. Бондар В. // Іменем Закону. – 2007. – № 15. – С. 6–7.
2. Закон України «Про внесення змін до Закону України «Про обіг в Україні наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів» <http://zakon.rada.gov.ua>
3. Закон України «Про ліцензування певних видів господарської діяльності» <http://zakon.rada.gov.ua>
4. Лекарственные средства в неврологии, психиатрии и наркологии / Под ред. В.А.Шаповаловой, П.В.Волошина, А.В.Стефанова и др. – Х.: Факт, 2003. – 784 с.
5. Нечипоренко Л. // Іменем Закону. – 2006. – № 48. – С. 4.
6. Полянський С.В. // Проблеми розкриття та розслідування злочинів щодо незаконного обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів та прекурсорів: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. – Донецьк, 2004. – С. 38–42.
7. Шаповалов В.В., Зброжек С.І., Шаповалова В.О. та ін. // Фармакологія 2006 – крок у майбутнє: Тези доп. III Нац. з'їзду фармакологів України. – Одеса, 2006. – С. 190.
8. Шаповалов В.В. Розробка науково-практичних основ в організації та проведенні судової хімико-фармацевтичної експертизи лікарських засобів: Автореф. дис. ...канд. фармац. наук. – Х., 1997. – 24 с.
9. Шаповалов В.В. Організаційно-правові підходи до розробки комбінованих лікарських засобів на основі психоактивних речовин для попередження і лікування наркоманії: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. – К., 2005. – 44 с.

Надійшла до редакції 17.10.2007.

В.В.Шаповалов, В.А.Шаповалова, Н.Г.Малинина

**СУДЕБНО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
КОНТРОЛЬНО-РАЗРЕШИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ОБОРОТА ПРЕКУРСОРОВ**

Ключевые слова: судебная фармация, оборот прекурсоров, контрольно-разрешительная система

Проведено изучение судебно-фармацевтической характеристики правонарушений оборота прекурсоров Таблицы IV Списков № 1 и № 2, а также незаконного оборота комбинированных лекарственных средств, в состав которых входят прекурсоры Таблицы IV Списка № 1.

V.V.Shapovalov, V.A.Shapovalova, N.G.Malinina

**THE FORENSIC-PHARMACEUTICAL CHARACTERISTIC OF CONTROL-ALLOWING SYSTEM
CONCERNING A TURN PRECURSORS**

Key words: forensic pharmacy, a turn precursors, control-allowing system.

S U M M A R Y

Studying the forensic-pharmaceutical characteristic of offences of a turn precursors Tables of IV List 1 and the List 2, and also illegal circulation of the combined medical products into which structure enter precursors Tables of IV List 1 is lead.

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ВІЙСЬКОВОЇ ФАРМАЦІЇ

УДК 615.012:658.7

С.Г.УБОГОВ, магістр фармації, ад'юнкт, В.В.ТРОХИМЧУК, д-р фармац. наук, проф., О.П.ШМАТЕНКО, канд. фармац. наук, доц., В.О.ОРИДОРОГА, д-р фармац. наук, проф.

Українська військово-медична академія,
Одеський державний медичний університет

ЛОГІСТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ПРОЕКТУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ЗОН ЗБЕРІГАННЯ ТА РОЗПОДІЛУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ЗБРОЙНИХ СИЛАХ УКРАЇНИ

Ключові слова: військово-медичний склад, база зберігання та розподілу медичного майна, лікарські засоби, поточне постачання, логістичне проектування, матеріальний потік, запаси, сортування, технологічний процес, технологічні зони

Постановка проблеми в загальному вигляді. Одним з найважливіших завдань «Програми розвитку системи медичного забезпечення Збройних Сил України на 2006–2011 роки» є створення та впровадження раціональної системи медикаментозного забезпечення закладів охорони здоров'я Міністерства оборони України (МОУ) [8, 16].

На сьогоднішній день від зовнішніх постачальників до Збройних Сил України (ЗСУ) за повною номенклатурою надходять тільки лікарські засоби (далі – ЛЗ). Військово-медичною службою МОУ закуповуються також деякі полімерні та гумові вироби медичного призначення й окремі еразки медичної техніки. Забезпечення ж іншими групами медичного майна до цього часу здійснюється за рахунок перехідних запасів медичного майна, що залишились у спадок від Збройних Сил СРСР [16].

Починаючи з 2007 року організація забезпечення ЗСУ ЛЗ здійснюється за територіальним принципом, який відповідає основним положенням сучасної концепції логістичного управління. Ключове місце в територіальній (логістичній) системі медикаментозного забезпечення мають зайняти Центральні бази зберігання медичної техніки та майна поточного постачання (далі – бази зберігання), що формуватимуться на базі медичних складів [8, 16]. Однак до цього часу не були чітко визначені завдання, які покладатимуться на базі зберігання, не розроблена принципова схема технологічного процесу роботи, не обґрунтована організаційно-штатна структура і технічна забезпеченість новостворюваного закладу медичного постачання.

Для наукового обґрунтування техніко-технологічних, економічних, організаційних, інформаційних та інших аспектів функціонування закладів військово-медичного постачання доцільно вдатися до підходів та методів логістичного проектування, використання яких створює принципово нові можливості оптимізації фармацевтичних процесів.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. У попередніх публікаціях нами були визначені етапи та методи логістичного проектування розподільної (складської) підсистеми в системі медичного постачання ЗСУ, обґрунтовані логістичні принципи організації технологічних процесів на військово-медичних складах [15, 17]. Як альтернатива медичному складу була запропонована модель організаційної структури бази зберігання та розподілу медичного майна (далі –

база розподілу), яка розроблялася на основі процесно-орієнтованого підходу. Побудовані функціонально-операційні моделі руху ЛЗ через систему медичного складу (модель «як є») та запропоновану структуру бази розподілу (модель «як буде») показали вагомий економічний ефект від впровадження останньої.

Формулювання цілей статті. Метою даної роботи є проектування технологічних зон зберігання та розподілу лікарських засобів (загальної групи) в системі забезпечення військ медичним майном поточного постачання на основі підходів та методів логістики.

Виклад основного матеріалу. Як зазначено вище, у територіальній системі забезпечення ЗСУ ЛЗ та іншим медичним майном планується переформування медичних складів у бази зберігання [8, 16]. Нами було запропоновано модель бази розподілу, основною функцією якої є не зберігання (створення запасів), а сортування [15]. У даній моделі медичне майно, призначене для забезпечення поточних потреб, підлягає тимчасовому зберіганню, після чого воно комплектується та відвантажується на адресу військових частин та лікувальних закладів відповідно до поданих ними заявок про потребу в медичному майні. На зберіганні (середньо- та довготривалому) знаходить лише медичне майно переходного запасу, розмір якого коливається в межах від 2 до 50 % від річних витрат, та медичне майно непорушного запасу, утримання якого покладається на окремий відділ бази розподілу.

Функціональна переорієнтація приводить до зміни техніко-технологічних параметрів складської підсистеми, оскільки, по-перше, планування складських приміщень залежить від орієнтування складу на зберігання або на розподіл. База розподілу не розрахована на наявність надлишкових запасів. Складські будівлі, призначенні для утримання запасів медичного майна, слід проектувати таким чином, щоб максимізувати використання корисного об'єму (кубатури). Складські будівлі, орієнтовані на розподіл, повинні забезпечувати максимальну перепускну здатність [13]. По-друге, в системі медичного складу (I, II розрядів) виконання основних логістичних функцій з будь-яким типом потоку медичного майна здійснюється у трьох окремих підрозділах: приймання — у контрольно-експертному відділі; зберігання — у відділі зберігання; комплектування та відвантаження — в експедиційному відділі [3]. У запропонованій моделі бази розподілу управління всім процесом руху певного типу наскрізного матеріального потоку здійснюється в одному відділі — відділі зберігання та розподілу відповідної групи медичного майна (далі — відділ розподілу).

При логістичному проектуванні технологічних зон зберігання та розподілу ЛЗ на базах розподілу слід дотримуватися таких вимог [1]:

максимально використовувати складські площи та об'єми, для чого доцільно використовувати стелажне устаткування;

забезпечувати відповідність довжини проходів між технологічним обладнанням технічним характеристикам механізмів, що використовуються;

мати центральні проходи, які забезпечували б вільний поворот у них підйомно-транспортних засобів та їх зустрічний рух;

розташовувати ділянку приймання з того боку приміщення відділу, звідки здійснюється надходження ЛЗ, а ділянку комплектування з того боку, звідки здійснюється відпуск ЛЗ;

робочі місця провізорів, фармацевтів, пакувальників-укладальників доцільно обладнувати поблизу ділянки приймання, але на відстані від потоку ЛЗ, а начальника відділу — поблизу ділянки комплектування з можливістю максимального огляду приміщення відділу;

рух потоків ЛЗ має бути організований з таким розрахунком, щоб зустрічні перевезення були зведені до мінімуму;

ЛЗ у відділі слід розміщувати таким чином, щоб до них був вільний доступ для виконання складських операцій та щоб витрати сил і технічних засобів на їх

переміщення були найменшими та складська площа була використана раціонально і водночас, щоб забезпечувалось збереження ЛЗ;

забезпечувати виконання вимог охорони праці, техніки безпеки та протипожежної безпеки.

Крім вищезазначених вимог, слід ураховувати те, що перепускна здатність бази розподілу багато в чому залежатиме від кількості брам і постів розвантаження та навантаження. У найпростішому варіанті у відділі розподілу має бути не менше двох брам, які дадуть можливість проводити одночасно операції з прийманням ЛЗ та їх відвантаження [19]. Для цього приміщення відділу розподілу доцільно проектувати одноповерховим, оскільки в іншому разі доведеться вмонтовувати ліфти, які, як свідчить практика, є вузьким місцем у вантажопереробці [20].

З позицій складської логістики принципова схема виробничих приміщень відділу розподілу має включати такі технологічні зони, як розвантаження транспортних засобів, приймальна експедиція, приймання, зберігання, комплектування, відправна експедиція, навантаження [1, 2, 19, 20].

Експериментальна частина

Для проектування технологічних зон зберігання та розподілу ЛЗ (загальної групи) у структурі відповідного відділу розподілу нами був визначений склад та розмір медикаментозного потоку, що проходитиме через базу розподілу. Параметричний аналіз потоку ЛЗ здійснювався на основі методики логістичного аналізу [18].

На першому етапі проектування нами був визначений асортимент ЛЗ (загальної групи), які планується поставати до військових частин та лікувальних закладів через підсистему баз розподілу. Як вихідну інформацію було використано «зведену відомість потреби військових частин та лікувальних закладів ЗСУ в лікарських засобах за 2006 рік», складену фахівцями Департаменту охорони здоров'я МОУ. До відомості ввійшли 350 найменувань медикаментів (загальної групи). Дослідження ЛЗ здійснювалося за допомогою методу АВС-аналізу, який широко використовує сучасна логістика. Ідея цього методу базується на принципі Парето: «за більшість можливих результатів відповідає відносно невелике число причин». Сьогодні цей принцип більш відомий як «правило – 20/80». Результатом АВС-аналізу є групування об'єктів за ступенем впливу на загальний результат [1, 2, 21].

Нами було проведено класифікацію ЛЗ на три групи, а саме:

група А – 76 найменувань, сума часток яких з накопичувальним підсумком становила перші 80 % від загальної вартості потрібних медикаментів;

група В – 113 найменувань, сума часток яких з накопичувальним підсумком становила від 80 до 95 % від загальної вартості потрібних медикаментів;

група С – 161 найменування, сума часток яких з накопичувальним підсумком становила від 95 до 100 % від загальної вартості потрібних медикаментів.

У зв'язку з віднесенням ліків з групи В до переліку життєво важливих та необхідних ЛЗ ми приєднали їх до медикаментів з групи А, які планується поставати через підсистему баз розподілу (всього 189 найменувань). Ліки групи С доцільно поставати за принципом «прямого постачання», коли доставка медикаментів здійснюється транспортом постачальника безпосередньо на адресу кінцевих споживачів (лікувальних закладів) [18].

На другому етапі проектування нами був визначений розмір потоку ЛЗ (загальної групи), який проходитиме через базу розподілу. Розрахунки здійснювалися за умови, що в системі медичного постачання військ функціонують три бази розподілу, тобто через одну базу розподілу проходить приблизно третя частина від сукупного потоку ЛЗ в ЗСУ. Розмір медикаментозного потоку ми визначали шляхом підсумовування обсягів надходжень ЛЗ для забезпечення поточних потреб та формування переходного запасу. Середній розмір переходного запасу ми прийняли як 25 % від величини річної потреби в ЛЗ [12, 14].

Сукупний розмір потоку ЛЗ (загальної групи), що проходить через технологічні площа відділу розподілу, становив 353,4 тонни/рік.

Третім етапом нашої роботи було проведення математичних розрахунків розмірів технологічних площа відділу розподілу. Причому тут ми виходили з того, що згідно з техніко-технологічними вимогами до складських споруд в одній будівлі можна об'єднувати приміщення складів, експедиції, приймання, сортування та комплектування ЛЗ, а також побутові, адміністративні та інші приміщення. Однак таке об'єднання не повинно суперечити технологічним, санітарним і протипожежним вимогам [19, 20]. Технологія зберігання матеріальних засобів дає змогу розміщувати зони експедиції, приймання, сортування та комплектування безпосередньо у складах без відокремлення їх перегородками [11]. Сумісне розміщення вказаних технологічних зон приводить до скорочення довжини маршруту та кількості пересувань персоналу і техніки і, відповідно, є резервом зменшення логістичних витрат. Тому розроблений нами проект відділу розподілу передбачав розміщення основних технологічних зон в одному приміщенні.

Визначення загальної площа виробничого приміщення відділу розподілу ми здійснювали за формулою [2, 19, 20]

$$S_{\text{заг}} = S_{\text{вант}} + S_{\text{доп}} + S_{\text{пр}} + S_{\text{комп}} + S_{\text{сл}} + S_{\text{експ}} + S_{\text{фас}} + S_{\text{рез}},$$

де: $S_{\text{вант.}}$ — вантажна площа, тобто площа, зайнята безпосередньо під ЛЗ, що перебувають на зберіганні (на стелажах, в штабелях, аптечних шафах та ін.);

$S_{\text{доп.}}$ — допоміжна площа, тобто площа, зайнята проїздами і проходами;

$S_{\text{пр.}}$ — площа ділянки приймання;

$S_{\text{комп.}}$ — площа ділянки комплектування;

$S_{\text{сл.}}$ — площа службових приміщень;

$S_{\text{експ.}}$ — площа експедиції;

$S_{\text{фас.}}$ — площа ділянки фасування;

$S_{\text{рез.}}$ — резервна площа.

Розрахунок величин (розмірів площа технологічних зон відділу), що ввійшли до формули, здійснювався за таким порядком:

1. Визначення вантажної площи ($S_{\text{вант.}}$). Розрахунок вантажної площи здійснювали за формулою

$$S_{\text{вант.}} = \frac{Q \cdot 3 \cdot K_H}{254 \cdot C_V \cdot K_{BBO} \cdot H},$$

де: Q — розмір потоку ЛЗ, тонн/рік;

3 — кількість днів у запасі (обігу);

K_H — коефіцієнт нерівномірності завантаження відділу;

K_{BBO} — коефіцієнт використання вантажного об'єму приміщення відділу;

C_V — середня маса 1 m^3 ЛЗ в упаковці, тонн/ m^3 (у розрахунках приймається 0,5 тонн/ m^3);

H — висота укладання вантажів на зберігання, м;

254 — кількість робочих днів на рік.

Коефіцієнт нерівномірності завантаження у проектних розрахунках приймають рівним 1,25 [2, 19, 20].

Коефіцієнт використання вантажного об'єму виробничого приміщення відділу розподілу характеризує щільність і висоту укладання ЛЗ та розраховується за формулою

$$K_{BBO} = \frac{V_{\text{пол}}}{S_{\text{об}} \cdot H},$$

де: $V_{\text{пол}}$ — об'єм ЛЗ в упаковці, які можуть бути укладені на даному обладнанні по всій його висоті, m^3 ;

$S_{\text{об}}$ — площа, яку займає проекція зовнішніх контурів несучого обладнання на горизонтальну площину, m^2 ;

H — висота укладання вантажу, м.

Технологічне значення коефіцієнта $K_{\text{ввo}}$ полягає в тому, що устаткування, особливо стелажне, неможливо повністю заповнити вантажем. Для того, щоб здійснювати укладання та виймку вантажу з місць зберігання, необхідно залишати технологічні зазори між вантажем і внутрішніми поверхнями стелажів. Крім того, вантаж частіше за все зберігається на піддонах, які, маючи стандартну висоту 144 мм, також займають частину вантажного об'єму. Розрахунок $K_{\text{ввo}}$ для стелажів марки СТ-2М-II показав, що в разі зберігання ЛЗ на піддонах $K_{\text{ввo}} = 0,64$, при зберіганні без піддонів $K_{\text{ввo}} = 0,67$. У даній роботі розрахунки проводилися за умови, що ЛЗ зберігаються на піддонах на дворядних трьохсекційних стелажах СТ-2М-II (довжина — 4120 мм, ширина — 1705 мм, висота — 4000 мм). Потрібна кількість стелажів розраховується як відношення всього об'єму вантажу ЛЗ (m^3) до умовної місткості одного стелажу (m^3) [2].

2. *Площа проходів і проїздів* ($S_{\text{доп.}}$). Величина площі проходів і проїздів має забезпечувати безпечне маневрування з піддонами в міжстелажних алеях. Як правило, допоміжну площе (проходів та проїздів) визначають за формулою [19, 20]

$$S_{\text{доп.}} = 0,9 \cdot S_{\text{допт.}}$$

3. *Площи ділянок приймання і комплектування* ($S_{\text{пр.}}, S_{\text{комп.}}$). Площи ділянок приймання та комплектування розраховуються на підставі укрупнених показників розрахункових навантажень на 1 m^2 площи на ділянках приймання і комплектування. У проектних розрахунках ми виходили з необхідності розміщення на кожному квадратному метрі ділянок приймання і комплектування одного кубічного метра ЛЗ.

Площи ділянок приймання і комплектування розраховувалися за формулами

$$S_{\text{пр.}} = \frac{Q \cdot K_H \cdot A_2 \cdot t_{\text{пр.}}}{62 \cdot q \cdot 100},$$

$$S_{\text{комп.}} = \frac{Q \cdot K_H \cdot A_3 \cdot t_{\text{комп.}}}{126 \cdot q \cdot 100},$$

де: A_2 — частка ЛЗ, що проходять через ділянку приймання відділу протягом року, % (у розрахунках дорівнює 100%);

A_3 — частка ЛЗ, що підлягають комплектуванню у відділі протягом року, % (у розрахунках дорівнює 75%);

q — середнє навантаження на 1 m^2 на ділянках приймання і комплектування, тонни/ m^2 (у розрахунках дорівнює 0,5 тонн/ m^2);

62 — кількість робочих днів у період поставок фармацевтичної продукції від постачальників на базі розподілу МОУ;

126 — кількість робочих днів у період забезпечення військових частин та лікувальних закладів МОУ;

$t_{\text{пр.}}$ — кількість днів перебування ЛЗ на ділянці приймання (в розрахунках — 10 днів);

$t_{\text{комп.}}$ — кількість днів перебування медикаментів на ділянці комплектування (у розрахунках — 20 днів).

Коефіцієнт нерівномірності завантаження при проектуванні ділянки приймання становить 1,2, а ділянки комплектування — 1,3 [19, 20].

Для раціонального використання складських площ та у зв'язку з тим, що планові поставки ЛЗ від постачальників на МС (БЗ) та їх відвантаження на адресу військових частин і лікувальних закладів відбуваються у різні календарні періоди, у проекті відділу розподілу ділянки приймання та комплектування були суміщені.

4. Площа експедиції ($S_{експ}$). У проект виробничого приміщення відділу розподілу ми не включали приймальну експедицію, яка організовується для розміщення вантажів, що надходять у неробочий час.

Площа відправної експедиції використовується для комплектування відвантажувальних партій ЛЗ. Розмір площи ми визначали за формулою

$$S_{експ} = \frac{Q \cdot t_{експ} \cdot A_4 \cdot K_H}{254 \cdot q_{експ} \cdot 100},$$

де: $t_{експ}$ — кількість днів, протягом яких ЛЗ перебувають у відправній експедиції (у розрахунках — 10 днів);

$q_{експ}$ — середнє навантаження на 1 м² на ділянці експедиції, тонн/м² (у розрахунках дорівнює 0,5 тонн/м²).

Коефіцієнт нерівномірності завантаження при проектуванні ділянки експедиції становить 1,5 [19, 20].

5. Службова площа ($S_{сл.}$). Площа службового приміщення відділу розподілу розраховується залежно від кількості персоналу та за умови дотримання будівничих та санітарних норм і правил. При штаті відділу до трьох працівників площа кімнати персоналу визначається виходячи з того, що на кожну людину виділяється по 5 м²; від 3 до 5 чоловік — по 4 м²; при штаті більше п'яти працівників — по 3,25 м². Робоче місце персоналу рекомендується обладнати поблизу ділянки приймання, але в стороні від основних вантажопотоків. Робоче місце начальника відділу (площа 12 м²) рекомендується розташувати поблизу ділянки комплектування так, щоб була можливість максимального огляду виробничого приміщення [2, 19, 20].

6. Площа ділянки фасування ($S_{фас.}$). Зона фасування використовується для фасування ЛЗ «ангро». Розмір необхідної площи зони фасування становить близько 5 % площи зони зберігання.

7. Резервна площа ($S_{рез.}$). Резервна зона використовується для зберігання незапланованих партій ЛЗ, що надійшли раніше за термін або у більшій кількості. Розмір необхідної площи резервної зони становить близько 5 % площи зони зберігання.

Результати розрахунків за вищепереліченими формулами подані в табл. 1.

Таблиця 1

Експлікація технологічних зон відділу зберігання та розподілу лікарських засобів бази зберігання та розподілу медичного матеріалу

№ п/п	Найменування технологічної зони	Умовні позначення	Розмір площи зони, м ²
1	Зона зберігання (вантажна площа) у тому числі: — зона зберігання інфузійних розчинів; — зона зберігання спиртів та імунообіологічних препаратів	$S_{вант}$ $S_{вант.(інф.)}$ $S_{вант.(спирт.)}$	345,1 158,1 53,4
2	Ділянка приймання	$S_{при}$	136,8
3	Ділянка комплектування*	$S_{компл}$	109,4
4	Відправна експедиція	$S_{експ}$	63,1
5	Допоміжна зона (площа проходів та проїздів)	$S_{доп}$	318,1
6	Кабінет начальника відділу	$S_{сл.(нач)}$	12
7	Кімната персоналу (на 7 осіб)	$S_{сл.(перс)}$	22,75
8	Зона ділянки фасування	$S_{фас.}$	17,75
9	Резервна зона	$S_{рез.}$	17,75
10	ЗАГАЛЬНА ПЛОЩА	$S_{заг}$	941,7

*Зони приймання та комплектування об'єднуються в одну зону, що дає можливість зекономити 109,4 м² площи відділу.

На четвертому етапі роботи нами було вивчено паспорт та проведено обстеження сховища ЛЗ (загальної групи) відділу зберігання лікарських засобів Центрального медичного складу МОУ (ЦМС МОУ) для розгляду можливості його реорганізації у відділ зберігання та розподілу ЛЗ бази зберігання та розподілу медичного майна.

Технологічна характеристика сховища ЛЗ (загальної групи) відділу зберігання лікарських засобів ЦМС МОУ наведена в таблиці 2.

Таблиця 2

Характеристика техніко-технологічних показників сховища лікарських засобів (загальної групи) відділу зберігання лікарських засобів Центрального медичного складу Міністерства оборони України

Назва техніко-технологічного показника	Параметри техніко-технологічних показників
Кількість поверхів	Одноповерховий
Розмір сховища	Довжина – 83,26 м; ширина – 11,59 м; висота – 6,3 м
Площа сховища	Загальна – 963,7 м ² , корисна – 871,13 м ²
Вид підлоги	Асфальт
Припущене навантаження на 1 м ² підлоги	3500 кг
Фактичне навантаження на 1 м ² підлоги	2800 кг
Місткість	160 умовних вагонів (1 умовний вагон – 20 тонн)
Завантаженість	130 умовних вагонів
Вільна площа	30 умовних вагонів
Розмір брам (усього 3)	Ширина – 3,5 м; висота – 3,7 м
Види складування	1. У штабелях на універсальних піддонах. 2. На поліческих стелажах (дво- та триярусних). 3. У шафах аптечних. 4. У холодильних камерах
Розмір двоярусних стелажів (усього 5)	Довжина – 4,5 м; ширина – 1,0; висота – 2,5 м
Розмір двоярусних стелажів (усього 4)	Довжина – 4,5 м; ширина – 1,0; висота – 3,0 м
Забезпеченість підйомно-транспортним і технологічним обладнанням	1. Візок гідравлічний «Роکла» – 2. 2. Візок із зйомною панеллю – 3. 3. Штабелер ручний гідравлічний – 1. 4. Холодильник «Чипар-З» – 5. 5. Холодильник «Донбас 10Е» – 5
Товарна група для зберігання	Лікарські засоби загальної групи

Загальна площа сховища ЛЗ (загальної групи) відділу зберігання лікарських засобів ЦМС МОУ становить 963,7 м², а загальна площа спроектованих технологічних зон відділу розподілу – 941,7 м². Тобто наявні складські площи дають можливість раціонально (логістично) організувати зони руху, обробки та зберігання ЛЗ.

На п'ятому етапі даної роботи нами була розроблена технологічна схема виробничого приміщення відділу розподілу ЛЗ, яка будувалася на основі логістичних принципів організації внутрішньоскладських процесів [17], експлікації технологічних зон і техніко-технологічних вимог до них.

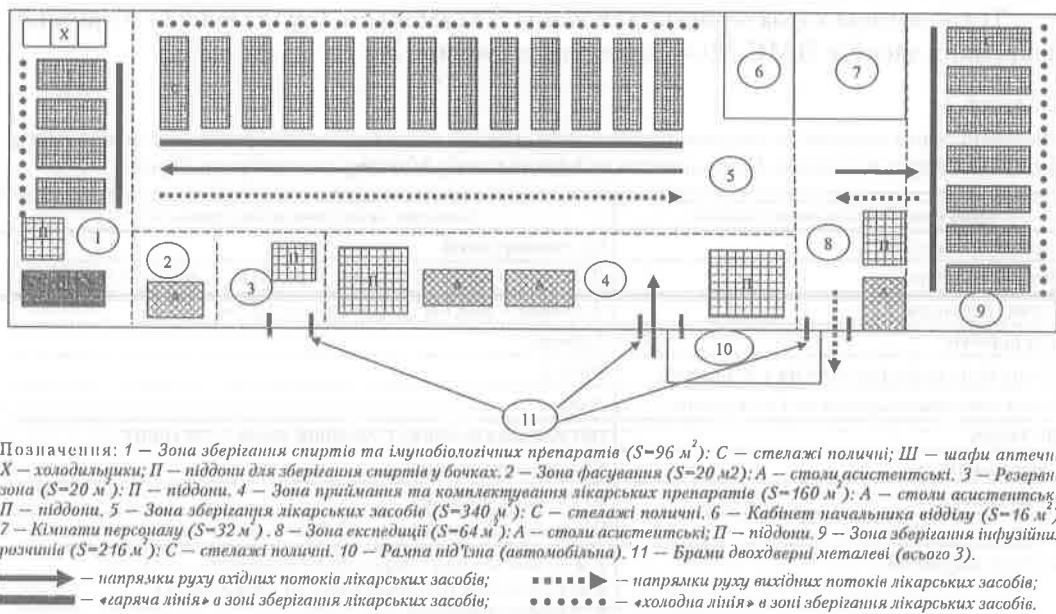
Проект технологічної схеми виробничого приміщення відділу розподілу ЛЗ представлений на схемі 3.

Останнім етапом даної роботи стало визначення прийнятного варіанту розміщення ЛЗ у зоні зберігання. Для цього нами був застосований метод Парето (20/80), який дає можливість мінімізувати кількість пересувань за допомогою групування всього асортименту ліків на ті, що вимагають великої кількості переміщень, та ті, до яких звертаються достатньо рідко. В умовах бази розподілу до першої групи можна віднести ЛЗ поточного постачання, а до другої – перехідного запасу. Остання група становить лише 20 % від загальної величини медикаментозного потоку, що проходить через зону зберігання. Медикаменти першої групи доцільно розташовувати у зручних, максимально наближених до зон комплектування та експедиції місцях, уздовж так

званих «гарячих ліній». Ліки перехідного запасу відсовують на «другий план» і розміщують уздовж «холодних ліній» (схема 1) [2, 20].

Схема 3

Технологічна схема виробничого приміщення відділу зберігання та розподілу лікарських засобів бази зберігання та розподілу медичного майна Міністерства оборони України (проект)



Планування технологічних зон не є кінцевим етапом логістичного проектування підсистеми розподілу ЛЗ поточного постачання в ЗСУ. До переліку науково-практических завдань, які вирішує логістика, входять також розробка раціональних маршрутів і складання графіків доставки медикаментів та іншого медичного майна до споживачів; визначення типу та оптимальної кількості підйомно-транспортного і технологічного обладнання для медичних складів (баз) та аптек; розрахунок потрібної кількості фармацевтичного та інженерно-технічного персоналу; розробка технологічних карт і графіків роботи медичних складів (баз) та аптек; розробка стандартних процедур складських та аптечних процесів; розробка карт організації робочих місць персоналу медичних складів (баз) та аптек тощо [1, 2, 5]. Вирішення зазначених логістических проблем у комплексі є актуальним напрямом подальших досліджень потокових процесів у системі забезпечення військ ЛЗ та іншим медичним майном.

Висновки

1. На основі підходів та методів логістики були спроектовані технологічні зони зберігання та розподілу лікарських засобів (загальної групи) у територіальній системі забезпечення військ медичним майном поточного постачання.

2. Визначено перелік науково-практических завдань, вирішення яких є актуальним напрямом подальших логістических досліджень системи забезпечення військ лікарськими засобами та іншим медичним майном.

- Гаджинский А.М. Логистика: Учебник для высших и средних специальных учебных заведений. — 7-е изд., перераб. и доп. — М.: Издательско-торговая корпорация «Дашков и К», 2003. — 408 с.
- Гаджинский А.М. Практикум по логистике. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Издательско-торговая корпорация «Дашков и К», 2003. — 208 с.
- Керівництво по роботі баз зберігання медичного майна, центрів формування медичного майна непорушеного запасу та медичних складів Міністерства оборони України: наказ Директора Департаменту охорони здоров'я МО України від 20.12.2006 № 122. — К., 2007. — 400 с.
- Левашова И.Г., Мурашко А.Н., Левашова О.Л. Надлежащие практики в фармации / Под ред. Ю.В.Подпружникова, С.Н.Коваленко, И.Г.Левашовой, А.Н.Мурашко. — Х.: НФаУ, 2006. — 190 с.

5. Матеріали 10-го семінару італо-українських курсів «Логистика и управление цепями поставок» 4–6 листопада 2005 року. — К.: НАУ, 2005. — 90 с.
6. Наказ МО України «Положення про організацію та здійснення медичного забезпечення Збройних Сил України за територіальним принципом» від 10.05.2007 № 235.
7. Немченко А.С., Котейцька А.А., Панфілова Г.Л. та ін. Організація фармацевтичного забезпечення населення: Навчальний посібник для студентів вищ. навчальних закладів / За ред. А.С.Немченко. — Харків: Авіста-ВЛТ, 2007. — 488 с.
8. Програма розвитку системи медичного забезпечення Збройних Сил України на 2006–2011 роки, затверджена наказом МО України від 24.11.2006 р. № 678.
9. Руководство по Надлежашій практике хранения фармацевтической продукции // Провизор. — 2004. — № 18. — С. 15–18.
10. Руководство по хранению медицинской техники и имущества в воинских частях и на медицинских складах Советской Армии и Военно-Морского Флота: Затверджене заст. М-ра оборони СРСР 20.07.89 № 73. — М.: Воениздат, 1991. — 352 с.
11. Савин В.А. Склады: Справочное пособие. — М.: Дело и Сервис, 2001. — 544 с.
12. Сирота П.С., Трохимчук В.В., Гридавов В.І. та ін. Організація забезпечення медичним майном військових частин і медичних установ в умовах надзвичайного стану: Навчальний посібник для студентів вищ. мед. і фармац. навчальних закладів III–IV рівнів акредитації. — Х.: Золоті сторінки, 2002. — 320 с.
13. Современная логистика, 7-е изд.: Пер. с англ. — М.: Изд. дом «Вильямс», 2002. — 624 с.
14. Трохимчук В.В., Сирота П.С., Гринчук І.Г., Лотоцький В.В. Екстремальна і військова фармація: Навчальний посібник / За ред. д-ра фармац. наук, проф. В.В.Трохимчука. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. — 332 с.
15. Трохимчук В.В., Убогов С.Г., Буднікова Т.М., Шматенко О.П. // Фармац. журн. — 2006. — № 4. — С. 36–41.
16. Трохимчук В.В., Шматенко О.П., Убогов С.Г. Історія військово-фармацевтичної логістики: Навчальний посібник для студентів мед. і фармац. вищих. навчальних закладів III–IV рівнів акредитації. — К.: УВМА, 2007. — 116 с.
17. Убогов С.Г., Трохимчук В.В., Шматенко О.П., Буднікова Т.М. // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. — К., 2006. — Вип. 15. — Кн. 2. — С. 725–730.
18. Убогов С.Г., Трохимчук В.В., В.С. Гульпа та ін. // Фармац. журн. — 2007. — № 6. — С. 47–55.
19. <http://www.skladservice.kiev.ua>.
20. <http://www.logist.org.ua>.
21. <http://www.rombcons.ru>.

Надійшла до редакції 28.12.2007.

С.Г.Убогов, В.В.Трохимчук, А.П.Шматенко, В.А.Оридорога

ЛОГИСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРОЕКТИРОВАНИЮ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ЗОН ХРАНЕНИЯ И РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В БООРУЖЕННЫХ СИЛАХ УКРАИНЫ

Ключевые слова: военно-медицинский склад, база хранения и распределения медицинского имущества, лекарственные средства, текущее снабжение, логистическое проектирование, материальный поток, запасы, сортировка, технологический процесс, технологические зоны

На основе подходов и методов логистики спроектированы технологические зоны хранения и распределения лекарственных средств (общей группы) в системе обеспечения войск медицинским имуществом текущего снабжения.

S.G.Ubogov, V.V.Trohimchuk, A.P.Shmatenko, V.A.Oridoroga

LOGISTIC APPROACHES TO PROJECTING OF TECHNOLOGICAL AREAS OF STORAGE AND DISTRIBUTING OF PHARMACEUTICALS IN THE MILITARY POWERS OF UKRAINE

Key words: Military medical warehouses, base of storage and distributing of medical property, pharmaceuticals, current supply, logistic projecting, material stream, supplies, sorting, technological process, technological areas

S U M M A R Y

On the basis of approaches and methods of logistic the technological areas of storage and distributing of pharmaceuticals (general group) in the system of providing of troops by medical property of current supply are projected.



ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 54.057:547.581.2

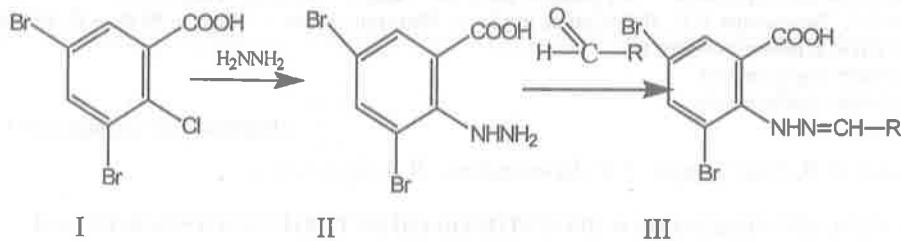
С.Г.ІСАЄВ, канд. фармац. наук. доц., О.А.БЛИЗНЮК, здобувач, О.І.ПАВЛІЙ, д-р фармац. наук, проф., Л.М.АЛЕКСЄЕВА, канд. фармац. наук, доц., Н.Ю.ШЕВЕЛЬОВА, канд. біол. наук, доц.

Національний фармацевтичний університет

СИНТЕЗ, БУДОВА ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 2-(N'-R-ІЛІДЕН) ГІДРАЗИНО-3,5-ДИБРОМБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ

Ключові слова: синтез, 2-гідразинобензойна кислота, біологічна активність

Заміщені о-галогенбензойних кислот,крім значної фармакологічної активності [1, 2, 4, 5, 8, 9], виявляють також високу реакційну здатність, зумовлену особливостями їх молекулярної будови [6, 7]. Виходячи з цього, як об'єкт дослідження було обрано похідні 2-гідразино-3,5-дibромбензойної кислоти (II), а саме 2-(N'-R-іліден) гідразино-3,5-дibромбензойної кислоти (III), синтез яких здійснено за схемою



2-(N'-алкіліден) (ариліліден)гідразино-3,5-дibромбензойної кислоти (III) синтезовані шляхом взаємодії 2-гідразино-3,5-дibромбензойної кислоти (II) з аліфатичними та ароматичними альдегідами в середовищі ДМФА при нагріванні. Одержані сполуки (III_{a-e}) являють собою кристалічні речовини, добре розчинні в етанолі, ацетоні, діоксані, ДМФА та водних розчинах лугів і нерозчинні у воді та гексані. Будову синтезованих речовин (III_{a-e}) підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектрів, а індивідуальність – методом ТШХ (табл. 1, 2). У ПМР-спектрах сполук (III_{a-e}) спостерігаються сигнали протонів бензольних кілець при 6,42–8,24 м.ч., а сигнали протона NH-групи виявляються в ділянці 9,31–10,19 м.ч. Вивчення ІЧ-спектрів 2-(N'-R-іліден)- гідразино-3,5-дibромбензойної кислоти (табл. 2) дало можливість виявити основні характеристичні смуги поглинання. Смуга поглинання у ділянці 1672–1650 cm^{-1} відноситься до валентних коливань карбонільної групи ($\nu_{\text{C=O}}$), валентні та деформаційні коливання NH-групи представлені смугами при 3358–3325 cm^{-1} і 1582–1570 cm^{-1} відповідно. Синглетні піки у ділянці 1292–1230 cm^{-1} відповідають валентним коливанням зв'язку C–N.

Синтезовані сполуки (III_{a-e}) було досліджено на наявність бактеріостатичної, фунгістичної та протизапальної активності [3]. Результати мікробіологічного скринінгу (табл. 3) свідчать, що 2-(N'-R-іліден)гідразино-3,5-дibромбензойної кислоти виявляють бактеріостатичну активність відносно грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів у концентрації 12,5–250 мкг/мл. Аналіз даних проведених досліджень дає підставу зробити висновок, що дана група речовин

Таблиця 1

Похідні 2-(N'-R-іліден)гідразино-3,5-дібромбензойної кислоти

Сполука	R	Вихід, %	$t_{\text{нп}}^*$, °C	Знайдено, %		Емпірична формула	Вираховано, %		Rf **	
				N	Br		N	Br	1	2
III _a	-CH ₂ -CH ₃	83	181–182	7,55	43,75	C ₁₀ H ₁₀ Br ₂ N ₂ O ₂	7,69	43,90	0,85	0,57
III _b	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	75,5	183–185	7,90	45,50	C ₁₁ H ₁₂ Br ₂ N ₂ O ₂	8,00	45,65	0,79	0,48
III _c	-CH=CH-C ₆ H ₅	58,9	186–187	6,75	37,70	C ₁₆ H ₁₂ Br ₂ N ₂ O ₂	6,60	37,60	0,84	0,56
III _r	-C ₆ H ₄ -4'-N(CH ₃) ₂	87	108–110	9,50	36,10	C ₁₆ H ₁₅ Br ₂ N ₃ O ₂	9,52	36,22	0,63	0,44
III _h	-C ₆ H ₄ -4'-OH	68	181–183	6,95	38,70	C ₁₄ H ₁₀ Br ₂ N ₂ O ₃	6,76	38,60	0,83	0,52
III _e	-C ₆ H ₃ -3',4'-(OCH ₃) ₂	91	154–155	6,20	35,00	C ₁₆ H ₁₄ Br ₂ N ₂ O ₄	6,11	34,88	0,75	0,49
III _e	-C ₆ H ₂ -2',4',6'-(OCH ₃) ₃	68	177–179	5,90	32,85	C ₁₇ H ₁₆ Br ₂ N ₂ O ₅	5,73	32,73	0,72	0,46

* Сполуки III_a–e кристалізують з водного етанолу.

** Хроматографування проводили в системах: 1 – етанол–гексан (1:2); 2 – етанол–хлороформ–гексан (1:1:3).

Таблиця 2

ІЧ-спектральні характеристики похідних 2-(N'-R-іліден)гідразино-3,5-дібромбензойної кислоти

Сполука	Максимум поглинання, см ⁻¹							
	ν_{NH}	ν_{OII}	$\nu_{\text{C}-\text{O}}$	δ_{NH}	ν_{Ph}	δ_{CII2}	$\nu_{\text{C-IIr}}$	ν_{CN}
III _a	3352	3150	1672	1570	1605	1412	760	1288
III _b	3350	3125	1670	1582	1608	1410	752	1286
III _c	3358	3100	1665	1578	1600	—	750	1230
III _r	3325	3100	1660	1570	1605 1596	—	750	1292
III _A	3335	3120	1658	1574	1605 1596	—	745	1285
III _e	3338	3100	1650	1576	1596	—	740	1280
III _e	3340	3150	1668	1575	1598	—	740	1286

Таблиця 3

Бактеріостатична та фунгістатична активність похідних 2-(N'-R-іліден)гідразино-3,5-дібромбензойної кислоти

Сполука	Бактеріостатична активність*, МПК, мкг/мл								Фунгістатична активність, МПК, мкг/мл	
	1	2	3	4	5	6	7	8	Candida albicans	Candida triadis
III _a	25	125	50	62,5	125	62,5	62,5	125	125	500
III _b	25	125	31,2	125	125	125	125	125	125	500
III _c	50	250	62,5	125	125	125	125	250	250	125
III _r	25	125	62,5	125	62,5	62,5	62,5	125	125	125
III _A	25	62,5	50	62,5	62,5	125	62,5	125	62,5	31,2
III _e	12,5	125	62,5	125	125	62,5	250	62,5	62,5	62,5
III _e	12,5	250	62,5	62,5	250	250	250	250	125	250
Етакридину лактат	31,2	15,6	31,2	62,5	125	250	125	250	—	—

* Як тест-мікроорганізми використовували:

1 – Staphylococcus aureus; 2 – Bacillus subtilis; 3 – Escherichia coli; 4 – Pseudomonas aeruginosa; 5 – Salmonella choleraesuis; 6 – Salmonella dublin; 7 – Salmonella thyphimurium; 8 – Salmonella typhisuis.

більш вибірково інгібує ріст золотистого стафілокока ($МПК=12,5-50$ мкг/мл), кишкової палички ($31,2-62,5$ мкг/мл). Мінімальна пригнічуюча концентрація сполук ($III_{a,b,g,e}$) становила $12,5-25$ мкг/мл і перевищила активність етакридину лактату ($МПК=31,2$ мкг/мл). Практично всі речовини виявляють бактеріостатичний ефект відносно мікроорганізмів роду *Salmonella*, а сполуки ($III_{a,b,g,d}$) перевищують за дією етакридину лактат в $2-4$ рази, залежно від штаму мікроорганізму (табл. 3).

Фунгістатична активність нових речовин щодо *Candida albicans*, *Candida triadis* перевбуває в межах $31,2-500$ мкг/мл. Найбільшу протигрибкову дію виявляють III_d та III_e , їх активність знаходиться на рівні нітрофуралу.

Вивчення протизапальної активності на моделі карагенінового набряку показало, що синтезована група речовин (III_{a-e}) у дозі 10 мг/кг виявляє слабку антиексудативну дію.

За класифікацією К.К. Сидорова, $2-(N'-R\text{-}іліден)gідразино-3,5\text{-дібромбензойні кислоти}$ належать до малотоксичних речовин, їх $D_{L_{50}}$ при внутрішньошлунковому введенні на миших перевбуває у межах $1000-1600$ мг/кг.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі «Specord M-80» у таблетках калію броміду (концентрація 1%), а ПМР-спектри сполук III_a, d — на приладі «Bruker WP-200 SY» в ДМСО-Д6, внутрішній стандарт — ТМСО. Хроматографування в тонкому шарі сорбенту проводили на пластинках «Silufol UV-254», а елементний аналіз синтезованих сполук — на автоматичному аналізаторі M-158 фірми «Hewlett Packard».

2-Гідразино-3,5-дібромбензойна кислота (III). Суміш $3,14$ г ($0,01$ моль) $3,5$ -дібром-2-хлорбензойної кислоти, $1,5$ г ($0,03$ моль) гідразингідрату, $0,02$ г порошку міді у 5 мл ДМФА нагрівають при температурі 120°C протягом 1 години. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додають 50 мл води і підкислюють хлористоводневою кислотою ($1:1$) до pH 4 . Осад відфільтровують, промивають водою і сушать. Вихід — $76-80\%$. Кристалізують із водного етанолу. $T_{\text{топ.}} = 180-181^{\circ}\text{C}$.

2-(N' -парадиметиламіnobензиліден)гідразино-3,5-дібромбензойної кислоти (III_r). До $3,09$ г ($0,01$ моль) 2 -гідразино-3,5-дібромбензойної кислоти в 15 мл ДМФА додають $1,49$ г ($0,01$ моль) $\text{p}\text{-диметиламіnobenzальдегіду}$ та нагрівають 2 години, після чого охолоджують і виливають у воду. Осад відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід — $3,84$ г (87%). Аналогічно одержували сполуки $III_{a,e}$.

Висновки

1. Здійснено синтез $2-(N'\text{-R\text{-}іліден})gідразино-3,5\text{-дібромбензойні кислоти}$. Будову синтезованих речовин підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектрів, а їх індивідуальність — методом хроматографії у тонкому шарі сорбенту.

2. За результатами фармакологічних досліджень виявлено сполуки з бактеріостатичною та фунгістатичною активністю.

1. Брицицький О.А. Синтез, фізико-хімічні властивості, реакційна здатність та біологічна активність похідних нітробензойної та аміно- і нітро-N-фенілантранілової кислот: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 2005. — 20 с.
2. Брицицький О.А., Свєчнікова О.М., Ісаєв С.Г. та ін. // Фармац. журн. — 2002. — № 1. — С. 43—46.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
4. Ісаєв С.Г., Яременко В.Д. // Вестник проблем біологии и медицины. — 1997. — № 7. — С. 65—72.
5. Ісаєв С.Г. // Там же. — 1998. — № 3. — С. 33—37.
6. Костіна Т.А. Синтез, реакційна здатність та біологічна активність похідних о-галогенбензойної та N- фенілантранілової кислоти: Автореф. дис. ... канд. хім. наук. — Х., 1996. — С. 22.
7. Ткач А.А., Ісаєв С.Г., Алексеєва Т.В. и др. // Вестник проблем біологии и медицины. — 1998. — № 4. — С. 157—161.

8. Ткач А.О., Ісаєв С.Г., Мінько Л.М. // Фармац. журн. – 1999. – № 5. – С. 53–55.
9. Ткач А.О., Ісаєв С.Г., Клименко С.В. и др. // Лекарства – человеку. – М., 1998. – Т. 7. – С. 270–272.

Надійшла до редакції 07.11.2007.

С.Г.Ісаев, О.А.Близнюк, А.И.Павлик, Л.М.Алексеева, Н.Е.Шевелева

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
2-(N'-R-ИЛИДЕН)ГИДРАЗИНО-3,5-ДИБРОМБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ**

Ключевые слова: синтез, 2- гидразинобензойная кислота, биологическая активность

Одуществощен синтез 2-(N'-R-илен)гидразино-3,5-дибромбензойной кислоты. Строение семи синтезированных веществ подтверждено данными элементного анализа, ИК-, ПМР-спектров. Чистоту контролировали методом тонкослойной хроматографии. Установлено, что синтезированные вещества проявляют бактериостатическую и фунгистатическую активность. По классификации К.К.Сидорова, синтезированные вещества при внутрижелудочном введении относятся к классу малотоксичных соединений ($DL_{50} = 1000–1800$ мг/кг). Исследования свидетельствуют о перспективности поиска биологически активных веществ в данном ряде химических соединений.

S.G.Isaev, O.A.Blyzniuk, O.I.Pavley, L.M.Alekseeva, N.E.Shevleva

**SYNTHESIS, STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY
OF 2-(N'-R-ILIDEN)-GIDRAZINO-3,5-DIBROMBEZOIC ACID**

Key words: synthesis, 2-gidrazinobenzoic acid, biological activity

SUMMARY

The synthesis of 2-(N'-R-iliden)gidrazino-3,5-dibrombenzoic acid has been carried out. The composition of 7 synthesized compounds was proved by the data of element, and IR-, NMR- spectra. The purity was controlled by the method of thin-layer chromatography. It was established, that the synthesized substances have bacteriostatic and fungistatic activity. According to classification by K.K. Sydorov synthesized compounds their intrastomach entering belongs to low toxic compounds ($DL_{50} = 1000–1800$ mg/kg). These investigations to prospects of search of biologically active substances among the given chemical compounds.

УДК 547.388.4:615.011:615.247

*О.О.ЦУРКАН, д-р фармац. наук, проф., О.П.КОЛЯДИЧ, канд. фармац. наук,
Л.С.БОБКОВА, канд. хім. наук, Т.А.БУХТИАРОВА, д-р мед. наук*

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології» АМН України

**СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА АНАЛЬГЕТИЧНОЇ
АКТИВНОСТІ ОКСИМІВ ТА КАРБАМОЇЛОКСИМІВ
ТРИМЕТИЛБЕНЗАМІДОАЦЕТОФЕНОНУ ТА ЙОГО АНАЛОГІВ**

Ключові слова: триметилгалова кислота, карбамоїлоксимі, протизапальна, анальгетична активність

Інтерес до похідних галової кислоти з'явився після відкриття гіпотензивних властивостей алкалойдів раувольфії змійної, до складу молекул якої входить фрагмент триметилгалової кислоти. Відносно прості за будовою похідні галової кислоти — солі: дигідроксивісмут- та дигідроксіалюміній-галати; складні ефіри: метил- та пропілгалати, 8-(діетиламіно)октил-3,4,5- trimetilgalat (TMB-8); 4-

бутокси-3,5-диметоксибензойної кислоти 2-(1-піролідиніл)-етиловий ефір тощо; аміди: 4-(децилокси)-3,5-диметоксибензамід; октагідро-1-(3,4,5-триметоксибензоїла)азотин, 4-(3,4,5-триметоксибензоїл)-морфолін (триоксазин); 3,4,5-триметоксибензогідроксамова кислота, — спрямлюють дезінфекційну, антисептичну, противірусну, протипухлинну, спазмолітичну, психофармакологічну та противиразкову дії [1, 2, 5, 6].

Зважаючи на широкий спектр фармакологічної дії похідних галової кислоти, можливість модифікації їх структури далеко не вичерпана. Як свідчить аналіз даних літератури, найефективнішим напрямом отримання нових фізіологічно активних похідних галової кислоти є модифікація гідроксильних груп ароматичного фрагмента та карбоксильної групи галової кислоти.

Для створення умов проведення реакцій за місцем карбоксильної групи реакційноздатні оксигрупи галової кислоти були захищені метильними групами, і в результаті отримано вихідну сполуку 3,4,5-триметилгалову кислоту, подальше перетворення якої привело до утворення амідокетонів — (*N*-3,4,5-триметоксибензоїл)-*n*-аміноацето(пропіо-, бутиро-)фенонів (сполуки 1–3) [3].

Амідокетони (сполуки 1–3) під дією гідроксиламіну перетворюються на відповідні оксими (*N*-3,4,5-триметоксибензоїл)-*n*-аміноацето(пропіо-, бутиро-)фенонів (сполуки 4–6) з практично кількісним вихідом. Отримані оксими (сполуки 4–6) є безбарвними кристалічними речовинами, мало розчинними у воді, добре розчинними в органічних розчинниках.

Карбамоїлоксими (*N*-3,4,5-триметоксибензоїл)-*n*-аміноацетофенону були синтезовані конденсацією оксими (сполука 4) з метил-, *o*-, *n*-толіл-, феніл-, α -нафтіл-, фенілізотіоціанатами (сполуки 7–12). Сполуки 7–12 є кристалічними речовинами від білого до жовтого кольору, мало розчинними у воді, добре розчинними в органічних розчинниках. Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ-, УФ-, ПМР-спектроскопії (табл. 1).

Таблиця 1

Структура та фізико-хімічні показники похідних триметилгалової кислоти 3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂-C(=O)-NH-C₆H₄-p-C(-R)=X'

№ сполуки	R	X*	Вихід, %	T _{mp} , °C	R _x ×100 (система)	Знайдено, %	Емпірична формула	Виражувано, %
1	CH ₃	O	86	189	74 (а)	C 65,47 H 5,83 N 4,22	C ₁₈ H ₁₉ NO ₅	C 65,64 H 5,81 N 4,25
2	C ₂ H ₅	O	35	155	77 (а)	C 66,41 H 6,50 N 4,06	C ₁₉ H ₂₁ NO ₅	C 66,45 H 6,51 N 4,08
3	n-C ₃ H ₇	O	56	145	85 (а) 74 (в)	C 67,33 H 6,52 N 3,98	C ₂₀ H ₂₃ NO ₅	C 67,22 H 6,44 N 3,91
4	CH ₃	N-OH	90	207	73 (а)	C 62,85 H 5,73 N 8,29	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₅	C 62,77 H 5,83 N 8,13
5	C ₂ H ₅	N-OH	96	188	76 (а)	C 63,50 H 6,11 N 8,14	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₅	C 63,67 H 6,18 N 7,82
6	n-C ₃ H ₇	N-OH	90	126	77 (а)	C 64,57 H 6,49 N 7,72	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₅	C 64,49 H 6,49 N 7,52
7	CH ₃	N-O-C(=O)NHCH ₃	70	97	67 (а)	N 10,48	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₆	N 10,46
8	CH ₃	N-O-C(=O)NH-C ₆ H ₄ CH ₃ -o	93	138	70 (а)	N 9,04	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₆	N 8,80
9	CH ₃	N-O-C(=O)NH-C ₆ H ₄ CH ₃ -p	92	189	73 (а)	N 8,57	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₆	N 8,80
10	CH ₃	N-O-C(=O)NH-C ₆ H ₅	87	230	72 (а)	N 9,31	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₆	N 9,06
11	CH ₃	N-O-C(=O)NH- α -нафтіл	98	168	73 (а)	N 8,27	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₆	N 8,18
12	CH ₃	N-O-C(=S)NH-C ₆ H ₅	68	249	62 (а)	N 8,88 S 6,11	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₅ S	N 8,76 S 6,67

Аналіз УФ-спектральних характеристик оксимів (сполуки 4–6) показав, що криві поглинання є плавними з одним максимумом та що при переході від метильного до етильного та н-пропільного замісника біля азометинової групи положення максимуму практично не змінюється ($\lambda_{\text{макс}}^{\text{УФ}}$ 292 нм). В ІЧ-спектрах оксимів (сполуки 4–6) наявні смуги вбирання на ділянці частот при 1650 (C=O амідна), 3290–3400 (NH), 3320–3325 (N-OH) см⁻¹. ПМР-спектри оксимів (сполуки 4–6) підтверджують їх будову і характеризуються наявністю протонів метоксигруп 3,4,5-триметоксибензольного фрагмента (3,74 с., CH₃O; 3,88 с., 6H, 2CH₃O), ароматичних кілець (7,3 с., 2H-аром.; 7,9 д., 4H-аром.), алкільних груп ацетофенонового фрагмента (2,55 с., 3H, CH₃) і протонів амідної та гідроксигруп (10,4 с., 1H, NH; 11,06 с., 1H, OH).

В УФ-спектрах карбамоїлоксимів (сполуки 7–12) спостерігається максимум поглинання при довжині хвилі від 300 до 304 нм. В ІЧ-спектрах сполук 7–12 наявні смуги при 1720–1770 (C=O карбамоїльна), 3420 (NH-амідна), 1650–1670 (C=O амідна) см⁻¹. ПМР-спектри характеризуються наявністю протонів метоксигруп (3,74 с., CH₃O; 3,88 с., 6H, 2CH₃O), ароматичних кілець (7,3 с., 2H-аром., 7,9 д., 4H-аром. або 7,5–7,8 м., 5H-аром.), метильної групи ацетофенонового фрагмента (2,2 с., 3H, CH₃) та амідних груп (10,36 с., 1H, NH; 11,00 с., 1H, NH).

Експериментальна хімічна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук знімали на спектрофотометрі UR-20 в таблетках калію броміду спектральної чистоти, УФ-спектри – на спектрофотометрі «Shymadzu» у спиртових розчинах, ПМР-спектри – на приладі «Bruker WR-100», розчинники – ДМСО-Д6, ацетон-Д6, стандарт тетраметил-сілан (TMC). Тонкошарова хроматографія виконана на пластинках «SilicaGel F254». Як рухома фаза використані такі системи: А) н-бутанол – 6 % водний аміак – льодяна оцтова кислота – вода (6 : 1 : 1: 2); Б) етанол – 25 % водний аміак (10 : 1).

Оксими (N-3,4,5-триметоксибензоїл)-n-аміноацето(пропіо-, бутиро-) фенонів (сполуки 4–6). Наважку 0,02 моль відповідного амідокетону (1–3) розчиняють у 60 мл метанолу, додають 2 г (0,029 моль) гідрохлориду гідроксиламіну, 2 г ацетату натрію у 12 мл води. Реакційну суміш кип'ятять протягом години із зворотним холодильником, виливають у 120 мл води, осад відфільтровують, промивають водою, сушать та перекристалізовують з метанолу (табл. 1).

Карбамоїлоксими (N-3,4,5-триметоксибензоїл)-n-аміноацетофеноону (сполуки 7–12). Наважку 3,4 г (0,01 моль) оксому (N-3,4,5-триметоксибензоїл)-n-аміноацетофеноону (1) розчиняють у 60 мл сухого ацетону. Отриманий розчин змішують з розчином 0,01 моль відповідного ізоціанату в 60 мл ацетону. Реакційну суміш витримують при температурі 20 °C протягом 24 год, потім ацетон упарюють, а залишок перекристалізовують з етанолу (табл. 1).

Експериментальна біологічна частина

Біологічні дослідження виконані на білих нелінійних миших середньою масою 20 г. Гостру токсичність сполук 1–12 визначали при внутрішньо-черевинному введенні (табл. 2). Вивчення анальгетичної активності сполук 1–12 проведено на моделі вісценального болю, спричиненого внутрішньочеревинним введенням тваринам 30 % розчину оцтової кислоти з розрахунком 0,1 мл на 10 г маси тіла тварини. Як критерій оцінки ефективності сполук використовували відсоток інгібування кількості «корчей» у тварин. Протизапальну активність вивчали на моделі карагенінового набряку і обчислювали відсоток гальмування набряку. Досліджувані сполуки вводили тваринам внутрішньочеревинно у вигляді емульсії з додаванням 5 % твіну-20 в об'ємі, який не перевищував 1 мл. Через 1 год після введення проводили дослідження вищенаведеного показника.

Таблиця 2

Результати вивчення гострої токсичності похідних триметилгалової кислоти (миші, внутрішньочеревинно)

Сполука	ЛД50, мг/кг	Сполука	ЛД50, мг/кг	Сполука	ЛД50, мг/кг
1	2000	5	2200	9	2000
2	1800	6	2200	10	1800
3	1600	7	1800	11	160
4	2000	8	1800	12	1800

При дослідженні протизапальної та анальгетичної активності синтезованих сполук найбільшу активність виявив *n*-толілкарбамоїлоксим (*N*-3,4,5-триметоксибензоїл)-*n*-аміноацетофенону (9) на рівні 55 % (карагеніновий набряк) та на рівні 42,5 % (оцтовокислі корчі). Амідокетон – (*N*-3,4,5-триметоксибензоїл)-*n*-аміноацетофенон (сполука 1) гальмує карагеніновий набряк на рівні 26,3 %, а оцтовокислі корчі – на рівні 29,1 % (табл. 3). Отже, введення толілкарбамоїльного замісника посилило протизапальну та анальгетичну активність амідокетону (сполука 1).

Таблиця 3

*Результати вивчення протизапальної та анальгетичної активності *n*-толілкарбамоїлоксим (*N*-3,4,5-триметоксибензоїл)-*n*-аміноацетофенону (9) і (*N*-3,4,5-триметоксибензоїл)-*n*-аміноацетофенону (1)*

Сполука	Гостра токсичність: ЛД50	Протизапальна активність: карагеніновий набряк		Аналгетична активність: оцтовокислі корчі	
	мг/кг (в/ч, миші)	доза, мг/кг	гальмування, %	доза, мг/кг	гальмування, %
1	2000–2500	50	-26,3	50	-29,1
9	2000–2500	50	-55,0	50	-42,5
Диклофенак	370	8	-50,0	5	-50,0
Ацетилсаліцилова кислота	1600	98	-50	100	-66,7

Висновки

1. Синтезовано і підтверджено будову оксимів та карбамоїлоксимів – (*N*-3,4,5-триметоксибензоїл)-*n*-аміно-RC(=O)-фенонів.
2. Вивчено анальгетичну та протизапальну активність синтезованих сполук. Показано, що введення карбамоїльного замісника до оксимного фрагмента посилює протизапальну та анальгетичну активність.

1. Цуркан О.О., Бобкова Л.С., Колядич О.П. // Фармац. журн. – 2002. – № 4. – С. 53–64.
2. Цуркан О.О., Колядич О.П., Бобкова Л.С. // Журн. АМНУ. – 2002. – Т. 8, № 3. – С. 561–574.
3. Колядич О.П. Синтез біологічно активних похідних 3,4,5-триметоксибензоїної кислоти: Дис. ... канд. фармац. наук. – К., 2006. – 176 с.
4. Negwer M. Organic – chemical drugs and their synonyms. – Berlin Academie: Verlag., 1994. – Vol. 1–3. – 2855 p.
5. Catalog RBI Research biochemical international. Innovative new products for live science research. TMB-8 hydrochloride. – USA, 1997–1998. – P. 312.

Надійшла до редакції 1.10.2007.

А.А.Цуркан, Е.П.Колядич, Л.С.Бобкова, Т.А.Бухтиарова

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОКСИМОВ И КАРБАМОИЛОКСИМОВ ТРИМЕТИЛБЕНЗАМИДОАЦЕТОФЕНОНА И ЕГО АНАЛОГОВ

Ключевые слова: треметилгалловая кислота, карбамоилоксими, противовоспалительная, анальгетическая активность

Синтезирован ряд оксимов и карбамоилоксимов триметилбензамидоацетофенона и его аналогов, структура которых подтверждена элементным анализом, спектральными данными (УФ-, ИК-, ПМР-). Изучена противовоспалительная и анальгетическая активность.

O.O.Thzurkan, O.P.Kolyadich, L.S.Bobkova, T.A.Buchtiarova

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF ANTI-INFLAMMATORY AND ANALGETIC ACTION TRIMETHYLGALICE ACID OF CARBAMOYLOXYMES

Key words: trimethylgalice acid, carbamoyloxymes, anti-inflammatory and analgetic action

S U M M A R Y

We synthesized oximes and carbamoyloximes of trimethylbenzamido-acetophenon and their analogs. Structure of synthesized compounds is confirmed by UV-, IR-, H₁-NMR-spectroscopy. Their anti-inflammatory and analgetic action were studied.

УДК 547.192:615.015.35

А.Г.КАПЛАУШЕНКО, канд. фармац. наук, О.І.ПАНАСЕНКО, д-р фармац. наук, проф., Є.Г.КНИШ, д-р фармац. наук, проф., О.О.СВІНТОЗЕЛЬСЬКИЙ

Запорізький державний медичний університет

ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ 5-R-4-R₁-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ ТА ІХ S-ПОХІДНИХ

Ключові слова: 1,2,4-триазоли, діуретична активність

Серед 3-тіо- і 4-амінопохідних 1,2,4-триазолу [2, 3] виявлено велику кількість сполук, що мають високі показники противірусної, антигіпоксичної, протинабрякової, діуретичної та інших видів фармакологічної активності. Деякі з цих речовин (тіотриазолін, румосол) стали оригінальними лікарськими засобами. Слід також зазначити, що вітчизняні вчені [2], які працюють у галузі пошуку біологічно активних речовин на основі 1,2,4-триазолу, зробили узагальнення відносно залежності фармакологічної активності речовин, що синтезовані за останні десятиріччя, від їх будови [2]. Спираючись на досвід попередніх досліджень, ми вирішили дослідити діуретичну активність 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх тіопохідних.

Експериментальна частина

Досліди проводились на кафедрі клінічної фармакології і фармації Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри професор О.В.Крайдашено).

Вивчення впливу на функцію нирок 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх S-похідних було проведено на безпородних білих щурах з масою тіла 115–180 г за методом Є.Б.Берхіна [11].

Для дослідження впливу на функцію нирок використовували шість груп тварин по сім щурів у кожній. При вивчені водного діурезу щурів утримували на постійному харчовому раціоні при вільному доступі до води. До водного навантаження (5 % від маси тіла) щурів витримували протягом двох годин без їжі та води.

Водорозчинні сполуки вводили інтратерitoneально з урахуванням правил асептики та антисептики, водонерозчинні — перорально у вигляді водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Сполуки вводили в дозі 1/10 від ЛД50. Кількість сечі враховували через кожну годину протягом 2-ї і 4-ї годин. Кількість сечі, виділеної контрольною групою тварин (яка не отримувала дослідних сполук), приймали за 100 %.

Дослідження та аналіз отриманих експериментальних даних проводили порівняно з еталонними діуретиками — гіпотіазидом та фуросемідом. Результати проведених експериментальних досліджень наведені в таблицях 1–7.

Результати дослідження та їх обговорення

На діуретичну активність 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх тіопохідних значною мірою впливає як наявність і характер замісників за ядром 1,2,4-триазолу, так і природа замісників за атомом сірки при С3-атомі 1,2,4-триазолового циклу.

Щодо діуретичної активності 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіонів (Іа–і, табл. 1) слід відзначити, що серед монозаміщених 1,2,4-триазол-3-тіону (Іа–д) найменшу діуретичну активність має 4-метил-1,2,4-триазол-3-тіон (Іа). Заміна метильного радикала при четвертому атомі нітрогену 1,2,4-триазолового кільця (тіон Іа) на фенільну групу (сполука Іб) зумовлює підвищення досліджуваної дії. Подальше моделювання структури 4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіону (Іб) — введення метильного або метоксильного радикала в положення 2 ядра бензолу, а особливо атома брому в четверте залишку ядра бензолу (сполуки Ів, д, г відповідно), підвищує діуретичну активність отриманих речовин, проте ця дія короткочасна.

Введення в п'яте положення 1,2,4-триазолового циклу 4-нітрофенільного або 4-піridинового замісника (тіони Іє–і) підвищує діурез у піддослідних тварин. При цьому діуретична активність протягом часу збільшується.

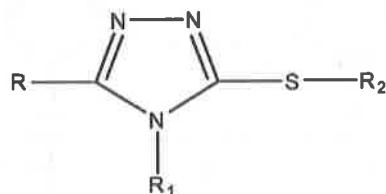
Алкілювання 1,2,4-триазол-3-тіонів (Іа, б, д) (табл. 1) галоїдними алканами — перехід до 3-алкілтіо-1,2,4-триазолів (ІІа–ж) супроводжується підвищеннем діуретичної дії. Слід відзначити, що збільшення кількості вуглецевих атомів алкільного радикала у 3-алкілтіо-4-феніл-1,2,4-триазолів (ІІб–є) зменшує показник даної фармакологічної активності.

Введення за атомом сірки 1,2,4-триазол-3-тіонів радикалів ароматичного і гетероциклічного характеру, також як у разі алкілювання тіонів (І), приводить до підвищення діуретичної дії отриманих 3-арилтіо-1,2,4-триазолів (ІІІа–в, табл. 1) і 3-гетерилтіо-4-R₁-5-R-1,2,4-триазолів (ІІІг–л, табл. 1). При цьому встановлено, що сполука ІІІл, яка містить залишок 1-метил-4-нітро-імідазолілу-5, за показниками своєї діуретичної дії на 4-й годині після введення перевищує активність еталону порівняння гіпотіазиду. Щодо взаємозв'язку між досліджуваною біологічною дією і характером замісників в ядрі 1,2,4-триазолу, то вони практично аналогічні тим, що виявлені у 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіонів (Іа–і).

Перехід до 3-ацилалкілтіо-1,2,4-триазолів (Vа–і, табл. 3) супроводжується значним підвищеннем показників діуретичної активності. Серед сполук даного класу особливу увагу привертає 2-(4-(4-бромфеніл)-5-(4-піридил)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-2-(4-нітрофеніл)-станон (Vi, табл. 3), активність якого вища, ніж активність еталона порівняння гіпотіазиду.

Таблиця 1

Діуретична активність 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіонів (I), 5-R-4-R₁-3-алкілтіо-1,2,4-триазолів (II), 5-R-4-R₁-3-арилтіо-1,2,4-триазолів (III), 5-R-4-R₁-3-гетерилтіо-1,2,4-триазолів (III)



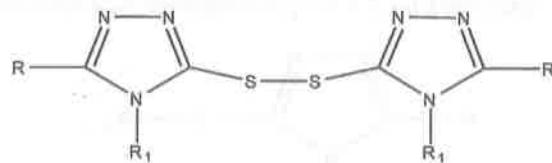
Сполуча	R	R ₁	R ₂	Діурез, у % до контролю па				
				2-й годині	4-й годині			
Гіпотіазид				187,6	177,0			
Фуросемід				265,1	294,4			
Ia	H	CH ₃	H	91,7	104,5			
Iб	H	C ₆ H ₅	H	107,0	121,1			
Iв	H	C ₆ H ₄ CH ₃ -2	H	110	114			
Iг	H	C ₆ H ₄ Br-4	H	151,1	124,5			
Iд	H	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	H	113,0	111,4			
Iе	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	H	145,5	148,1			
Iж	C ₅ H ₄ N-4	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	H	124,3	146,7			
Iз	C ₅ H ₄ N-4	C ₆ H ₄ Br-4	H	143,3	151,8			
Iи	C ₅ H ₄ N-4	C ₆ H ₄ CH ₃ -2	H	121	141,9			
IIа	H	CH ₃	C ₈ H ₁₇	94,8	101,1			
IIб	H	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	168,5	184,1			
IIв	H	C ₆ H ₅	C ₃ H ₇ -i	157,4	179,9			
IIд	H	C ₆ H ₅	C ₅ H ₁₁	133,1	133,5			
IIе	H	C ₆ H ₅	C ₁₀ H ₂₁	107,7	125,3			
IIж	H	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	C ₈ H ₁₇	117,5	122,4			
IIIа	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	110,8	134,5			
IIIб	C ₅ H ₄ N-4	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	105,5	139,7			
IIIг	C ₅ H ₄ N-4	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	C ₆ H ₃ (NO ₂) ₂ -2,4	118,7	139,1			
IIIд	H	C ₆ H ₄ Br-4	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	119,5	164,1			
IIIе	H	CH ₃	C ₅ H ₄ N-2	122,3	130,1			
IIIж	H	CH ₃	1-метил-4-нітро-імідазоліл-5	125,7	128,1			
IIIи	H	C ₆ H ₅	1-метил-4-нітро-імідазоліл-5	131,8	154,5			
IIIк	C ₅ H ₄ N-4	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	1-метил-4-нітро-імідазоліл-5	135,7	134,8			
IIIл	C ₅ H ₄ N-4	C ₆ H ₄ Br-4	1-метил-4-нітро-імідазоліл-5	175,9	194,3			

Відновлення 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-1-R₂-2-R₃-етанонів (Va, 6) до 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-1-R₂-2-R₃-етанолів (Vл, м, табл. 3) підвищує діуретичну активність отриманих речовин.

Взаємодія 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіонів (Ia, б, д, ж, i) з хлорацетатною кислотою — перехід до 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-ацетатних кислот (VIa—e, табл. 4) у всіх випадках супроводжується підвищеннням діуретичної активності отриманих речовин. У випадку з кислотами найбільшу активність виявлено у сполук (Vб, в, табл. 4), що не містять замісників при п'ятому атомі вуглецю ядра 1,2,4-триазолу.

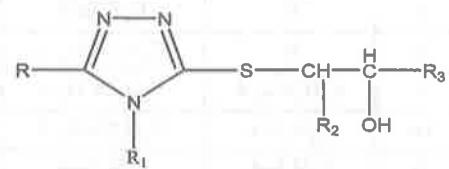
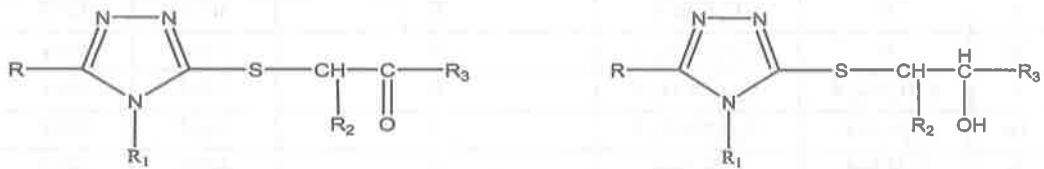
Таблиця 2

Діуретична активність 5-[(1,2,4-триазол-3-іл)дисульфанил]-1,2,4-триазолів



Сполучка	R	R ₁	Діурез, у % до контролю на	
			2-й годині	4-й годині
IVa	H	C ₆ H ₅	91,4	95,7
IVб	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	117,7	135,0
IVв	H	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	109,9	113,6
IVг	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	137,1	158,3

Таблиця 3

Діуретична активність 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-1-R₂-2-R₃-етанонів (Va-i) і 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-1-R₂-2-R₃-етанолів (Vl, m)

Va-i

Vl, m

Сполучка	R	R ₁	R ₂	R ₃	Діурез, у % до контролю на	
					2-й годині	4-й годині
Va	H	CH ₃	H	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	138,5	109,9
Vb	H	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	146,7	148,1
Vд	H	C ₆ H ₄ Br-4	H	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	145,7	151,9
Vж	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	148,4	161,7
Vз	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	158,6	174,5
Vi	C ₅ H ₄ N-4	C ₆ H ₄ Br-4	H	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	251,4	248,3
Vl	H	CH ₃	H	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	141,5	147,7
Vm	H	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	155,1	164,5

Утворення солей 1,2,4-триазол-3-тіоацетатних кислот завжди супроводжується підвищеннем діуретичної активності сполучок (сполучка VII, табл. 4). Слід відзначити, що ряд солей (сполучки VIIe, ж, з, л) за діуретичною дією перевищують активність гіпотіазиду, а натрій 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піridил)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-ацетат (сполучка VIIz) лише на 10 % поступається активності фуросеміду.

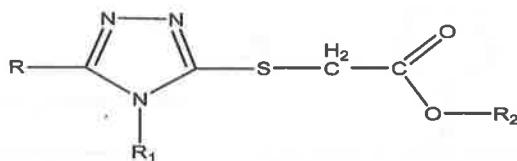
Серед естерів кислот (сполучка VIII, табл. 4) також знайдені дуже активні сполучки (VIIIб, г-i). Встановлено, що збільшення кількості атомів вуглецю в залишку спирту отриманих естерів підвищує діуретичну активність сполучок.

Аміди кислот (сполучки IXa-г, табл. 4) практично не виявляють діуретичної активності.

Утворення гідразидів 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-ацетатних кислот (сполучка X, табл. 5) на відміну від синтезу солей та естерів супроводжується зниженням діуретичної активності отриманих сполучок. Подальша конденсація гідразидів (сполучки Xa, b) з альдегідами (4-хлорбенз-альдегід, 4-нітробензальдегід, 2-метоксибензальдегід і 4-диметиламіно-бензальдегід) підвищує діуретичну дію отриманих сполучок (сполучки Xg-з, табл. 5).

Таблиця 4

Діуретична активність 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-ацетатних кислот (VI), їх солей (VII), естерів (VIII) та амідів (IX)



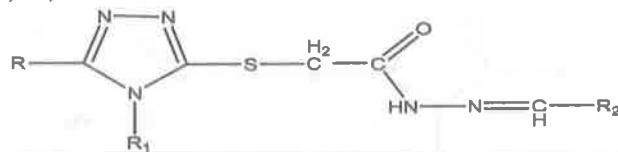
Сполучка	R	R ₁	R ₂	Діурез, у % до контролю на	
				2-й годині	4-й годині
VIa	H	CH ₃	H	109,9	121,7
VIб	H	C ₆ H ₅	H	139,5	150,4
VIб	H	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	H	147,0	155,1
VIг	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₅	H	125,3	155,4
VIд	C ₅ H ₄ N-4	C ₆ H ₄ CH ₃ -2	H	129,9	139,4
VIе	C ₅ H ₄ N-4	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	H	118,5	149,3
VIIa	H	CH ₃	Морфоліній	150,0	191,9
VIIб	H	CH ₃	Трибутиламоній	147,4	161,8
VIIв	H	C ₆ H ₅	Na	201,5	194,5
VIIг	H	C ₆ H ₅	Трибутиламоній	167,8	138,5
VIIд	H	C ₆ H ₅	Морфоліній	158,3	171,1
VIIе	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₅	-/-	174,3	215,4
VIIж	C ₅ H ₄ N-4	C ₆ H ₄ CH ₃ -2	-/-	181,0	199,4
VIIз	C ₅ H ₄ N-4	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	Na	255,0	278,1
VIIи	C ₅ H ₄ N-4	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	Ca	155,3	151,8
VIIк	C ₅ H ₄ N-4	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	Трибутиламоній	178,1	194,5
VIIл	C ₅ H ₄ N-4	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	Морфоліній	175,0	204,5
VIIIа	H	C ₆ H ₅	CH ₃	144,5	171,8
VIIIб	H	C ₆ H ₅	C ₄ H ₉ -i	179,5	208,9
VIIIв	H	C ₆ H ₅	C ₅ H ₁₁ -i	124,8	165,1
VIIIг	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₅	CH ₃	193,1	241,7
VIIIд	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₅	C ₄ H ₉ -i	245,5	274,8
VIIIе	C ₅ H ₄ N-4	C ₆ H ₄ CH ₃ -2	CH ₃	184,0	205,4
VIIIж	C ₅ H ₄ N-4	C ₆ H ₄ CH ₃ -2	C ₅ H ₁₁	191,8	199,8
VIIIз	C ₅ H ₄ N-4	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	C ₂ H ₅	199,1	245,4
VIIIи	C ₅ H ₄ N-4	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	C ₄ H ₉	202,5	224,1
IXа	H	CH ₃	NH ₂	105,4	100,3
IXб	H	C ₆ H ₄ Br-4	NH ₂	110,8	118,3
IXв	H	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	NH ₂	93,7	104,7
IXг	C ₅ H ₄ N-4	C ₆ H ₄ Br-4	NH ₂	117,3	111,0

Діацилгідразиди 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-ацетатних кислот (сполучка XI, табл. 6), як і гідразиди вищезазначених кислот Xa—v, не впливають на діурез піддослідних тварин.

Циклізація 2-(5-R-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-етанонів і 2-(5-R-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-ацетатних кислот відповідно до 2- R-6-R₁-тіазоло(3,2-в)-1,2,4-триазолів або 5-іліден-2-R-тіазоло-(3,2-в)-1,2,4-триазол-6-онів призводить до зниження діуретичної активності отриманих сполучок (сполучки XIIa—ж, табл. 7).

Таблиця 5

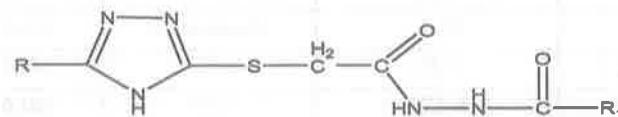
Діуретична активність гідразидів (сполуки Xа–e) і бензиліденгідразидів (сполуки Xг–з) 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-ацетатних кислот



Сполука	R	R ₁	R ₂	Діурез, у % до контролю на	
				2-й годині	4-й годині
Xа	H	C ₆ H ₅	H	105,5	95,8
Xб	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₅	H	124,8	117,5
Xв	C ₅ H ₄ N-4	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	H	103,8	99,4
Xг	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ Cl-4	144,8	158,3
Xд	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	156,5	154,8
Xе	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	176,5	179,4
Xж	C ₅ H ₄ N-4	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	124,7	122,1
Xз	C ₅ H ₄ N-4	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	C ₆ H ₄ N(CH ₃) ₂	115,3	135,0

Таблиця 6

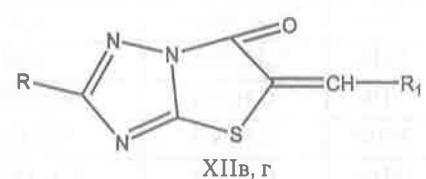
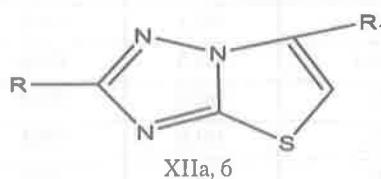
Діуретична активність діацилгідразидів 2-(5-R-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-ацетатних кислот (сполука XI)



Сполука	R	R ₁	Діурез, в % до контролю на	
			2-й годині	4-й годині
XIa	CH ₃	C ₅ H ₄ N-4	104,0	118,3
XIб	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	CH ₃	110,3	104,0
XIв	C ₅ H ₄ N-2	C ₅ H ₄ N-4	102,2	115,4

Таблиця 7

Діуретична активність похідних тіазоло(3,2-ε)-1,2,4-триазолу



Сполука	R	R ₁	Діурез, у % до контролю іia	
			2-й годині	4-й годині
XIIa	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	103,2	98,7
XIIб	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	119,1	111,3
XIIв	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	H ₂	107,9	114,5
XIIг	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	CHC ₆ H ₅	98,5	105,4

Висновки

1. Досліджено діуретичну активність 77 сполук – 1,2,4-триазол-3-тіонів та їх тіопохідних. Встановлені закономірності відносно будови і діуретичної активності.

2. Найбільші показники діуретичної активності виявлені у солей та естерів 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-ацетатних кислот.

1. Берхин Е.Б. // Хим.-фармац. журн. — 1977. — № 5 (11). — С. 3–11.
2. Каплаушенко А.Г. // Запорож. мед. журн. — 2007. — № 1/2007(40). — С. 104–107.
3. Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазолу: Дис. ... д-ра фармац. наук. — К., 2005. — 396 с.

Надійшла до редакції 28.09.2007.

А.Г.Каплаушенко, А.И.Панасенко, Е.Г.Книш, А.А.Свінтоозельський

ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 5-R-4-R₁-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНОВ И ИХ S-ПРОИЗВОДНЫХ

Ключевые слова: 1,2,4-триазолы, диуретическая активность

Изучена диуретическая активность 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тионов и их тиопроизводных. Установлены закономерности между строением исследуемых соединений и показателями их диуретической активности.

A.G.Kaplaushenko, A.I.Panasenko, E.G.Knysh, A.A.Svintozelsky

THE DIURETIC ACTIVITY OF 5-R-4-R₁-1,2,4-TRIAZOL-3-THIONS AND THEIR DERIVATIVES

Key words: 1,2,4-triazols, diuretic activity

SUMMARY

We have studied diuretic activity of the 5-R-4-R₁-1,2,4-triazol-3-thions. We have established the regularities between the receiving substances structure and their diuretic activity indicators.

УДК 615.244+577.1

А.Д.ГОРДІЄНКО, канд. біол. наук, доц.,
Л.В.ЯКОВЛЕВА, д-р фармац. наук, проф.

Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ ГІПОАЗОЗОМІЧНОЇ ДІЇ «ГІФЛАРИН» НА МОДЕЛІ ПОЛ МІКРОСОМ З ПЕЧІНКИ ЩУРІВ У СИСТЕМІ IN VITRO

Ключові слова: поліфенольна субстанція гіфларин, ферментативне та аскорбатзалежне ПОЛ мікросом, антиоксидантна активність

Для лікування хворих з хронічною нирковою недостатністю і корекції порушеній рівноваги у прооксидантно-антиоксидантній системі, що має місце у патогенезі цього захворювання, використовують поліфенольні препарати [5].

Встановлено, що різні види біологічної активності поліфенолів (протизапальна, антиалергічна, антиканцерогенна, протипроменева, гепатопротекторна та ін.) значною мірою забезпечуються їх антиоксидантними властивостями [1,6,7], однак вклад антирадикальних механізмів у реалізацію біологічної дії у багатьох випадках залишається нез'ясованим.

Створений у ДНЦЛЗ і впроваджений в медичну практику оригінальний лікарський препарат гіпоазотемічної дії «Гіфларин» (1 % розчин в ампулах),

діючою субстанцією якого є флавоноглікозидгіперозид, має необхідний комплекс фармакотерапевтичних властивостей, необхідних для лікування ниркової недостатності. Оскільки флавоноглікозидгіперозид як поліфенольна діюча субстанція препарату може чинити антиоксидантну дію і вносити певний вклад у реалізацію біологічної (у тому числі і гіпоазотемічної) дії препарату, метою даної роботи було вивчення антиоксидантної активності препарату «Гіфларин» на моделі ферментативного й аскорбатзалежного ПОЛ інтактних мікросом у системі *in vitro*.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були мікросоми з печінки щурів масою 200–220 г, які виділяли за методом Kamath [8]. Антиоксидантну активність гіфларину (1 % розчин в ампулах) вивчали полярографічним методом за реєстрацією пригнічення препаратом швидкості поглинання кисню при ферментативному та аскорбатзалежному ПОЛ мікросом за допомогою кисневочутливого закритого електрода типу Кларка [2]. Антиоксидантний ефект препарату оцінювали за ID_{50} , концентрації діючої речовини в мл/мл, яка інгібує ПОЛ мікросом на 50,0 %. Чим менше значення ID_{50} , тим активніший препарат. Вміст білка мікросом визначали за методом Лоурі. Вірогідність отриманих результатів розраховували за допомогою критерію Стьюдента [4].

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчення антиоксидантної активності препарату «Гіфларин» проводили на моделі індукованого двовалентним залізом ферментативного (НАДФН-) та аскорбатзалежного ПОЛ інтактних мікросом [2]. Ініціація НАДФН-залежного ПОЛ у біомембраних здійснюється за участю супероксидного аніон-радикала $\cdot O_2^-$, який утворюється при одноелектронному відновленні кисню в ендоплазматичному ретикулумі. Система залізо–аскорбат у фракції мікросом ініціює ПОЛ, що супроводжується генерацією O_2^1 [3]. Активні форми кисню (АФК), які виникають у реакціях ПОЛ, ініціюють вільнорадикальне окиснення (ВРО) ліпідів мікросом, яке супроводжується поглинанням кисню.

Результати вивчення антиоксидантної активності препарату «Гіфларин» наведені в таблиці.

*Вплив гіфларину на ПОЛ інтактних мікросом із печінки щурів в системі *in vitro*, n=6*

Препарат	ID_{50} , мл/мл	
	ферментативне ПОЛ	аскорбатзалежне ПОЛ
Гіфларин (1% р-р в ампулах)	0,002±0,00015*	0,002±0,00015*
Розчинник гіфларину	0,13±0,01	0,13±0,01

* $p<0,001$ – відмінність, вірогідна в порівнянні з розчинником гіфларину.

Як видно з даних, наведених у таблиці, антиоксидантна дія гіфларину виявлялась як в умовах ферментативного, так і аскорбатзалежного ПОЛ мікросом, причому однаковою мірою. Ефект інгібування ПОЛ мікросом препаратом здійснювався в основному за рахунок діючої субстанції гіфларину, яка міститься у препараті, оскільки вона інгібувала реакції ПОЛ на 50 % у концентрації в 65 разів менший порівняно з розчинником (0,002±0,00015 і 0,13±0,01 мл/мл відповідно) як в одній, так і в другій системах.

ID_{50} препарату «Гіфларин» у перерахунку на субстанцію гіфларин, яка міститься у препараті як у системі ферментативного, так і аскорбатзалежного ПОЛ, дорівнювала $20,0\pm1,5$ мкг/мл.

Антиоксидантна активність гіфларину більш ніж на порядок вища за активність класичного антиоксиданта іонолу (ID_{50} іонолу при ферментативному ПОЛ = $480,0\pm45,0$ мкг/мл і аскорбатзалежному ПОЛ = $470,0\pm40,0$ мкг/мл).

Таким чином, у результаті проведених досліджень показаний високий інгібуючий ефект препарату на ВРО ліпідів у двох системах ПОЛ інтактних мікросом. Даний ефект ймовірно пов'язаний зі здатністю препарату нейтралізувати АФК та вільні радикали, які утворюються при ПОЛ мікросом, і тим самим припиняти вільнопарикальні реакції.

Висновок

На моделі ферментативного та аскорбатзалежного ПОЛ мікросом встановлено високу антиоксидантну активність препарату «Гіфларин» (1 % р-н в ампулах), яка виявляється в основному за рахунок діючої субстанції препарату.

1. Гарник Т.П. // Ліки України. — 2003. — №3. — С. 16—20.
2. Гордиенко А.Д. // Журнал АМН України. — 2000. — Т. 6, № 3. — С. 587—592.
3. Потапович А.И., Костюк В.А. // Биохимия. — 2003. — Т. 68, № 5. — С. 632—638.
4. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. — 1999. — М.: Практика. — 459 с.
5. Степанова Н.В. // Ліки України. — 2003. — № 3. — С. 10—12.
6. Туманов В.А., Барабой В.А., Стефанов О.В. та ін. // Фітотерапія. Часопис. — 2002. — №. 1—2. — С. 7—11.
7. Туманов В.А., Горчакова Н.О., Горбань Є.М. та ін. // Фітотерапія. — 2002. — № 3—4. — С. 3—11.
8. Kamath S.A., Narayan K.A. // Analyt. Biochem. — 1972. — Vol. 48, № 1. — P. 53—61.

Надійшла до редакції 18.07.2007.

А.Д.Гордиенко, Л.В.Яковлева

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ГИПОАЗОТЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ «ГИФЛАРИН» НА МОДЕЛИ ПОЛ МИКРОСОМ ИЗ ПЕЧЕНИ КРЫС В СИСТЕМЕ IN VITRO

Ключевые слова: полифенольная субстанция гифларин, ферментативное и аскорбатзависимое ПОЛ мікросом, антиоксидантная активность

Исследована антиоксидантная активность препарата гипоазотемического действия гифларина (1 % раствора для инъекций) на модели ПОЛ мікросом из печени крыс в системе *in vitro*. Установлено, что препарат обладает высокой антиоксидантной активностью (на порядок выше, чем ионол), как при ферментативном, так и аскорбат зависимом ПОЛ. Активность препарата обусловлена действующей субстанцией препарата.

A.D.Gordienko, L.V.Yakovleva

RESEARCH OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF HYFLARINI HYPOASOTEMIC PREPARATION ON MODELLED MICROSOME LIPID PEROXIDATION OF IN VITRO RAT HEPAR

Key words: гифларини полифенольна субстанция, ферментативне і аскорбат-залежне мікросомне ліпідне окислення, антиоксидантна активність

SUMMARY

Antioxidant activity of hyflarini hypoasotemic preparation (1% injection solution) on modelled microsome lipid peroxidation of *in vitro* rat hepar has been studied. It has been determined that the preparation possesses high antioxidant activity (significantly higher than that of ionol) under conditions of both fermentative and ascorbate-dependant lipid peroxidation. The preparation's activity is based on its acting substance.

У.Б.СІКОРИН, здобувач, асист., А.Р.ГРИЦІК, канд. фармац. наук, доц.,
А.О.КЛИМЕНКО, д-р мед. наук, проф., І.О.МИХАЙЛЮК, д-р мед. наук, проф.
Івано-Франківський державний медичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЕКСТРАКТІВ LASERPITIUM LATIFOLIUM НА ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Ключові слова: біологічно активні речовини, екстракт, панкреатит, підшлункова залоза

На сучасному етапі розвитку медицини актуальним є створення високо-ефективних рослинних лікарських засобів для лікування та профілактики захворювань гепатобіліарної системи. Перевага фітопрепаратів полягає в безпечності при тривалому застосуванні та мінімумі побічних та алергічних реакцій. Тому важливим є дослідження лікарських рослин, які виявляли би гепатопротекторну, протизапальну активність, регенераторний ефект щодо тканин підшлункової залози.

У народній медицині використовують водні відвари коренів стародуба широколистого (*Laserpitium latifolium L.*) родини Зонтичні (*Apiaceae*) для лікування захворювань гепатобіліарної системи. Фармакологічна дія зумовлена наявністю флавоноїдів, кумаринів, органічних кислот, ефірних та жирних олій [4].

Метою наших досліджень було вивчення впливу екстрактів коренів та листя стародуба широколистого на перебіг експериментального панкреатиту.

Нами були одержані водні та водно-спиртові екстракти з листя та коренів стародуба широколистого, які заготовляли в 2006 р. відповідно під час цвітіння та відмирання надземної частини в околицях с. Марківці Тисменецького району Івано-Франківської області. Одержані екстракти — це пухкі аморфні маси від світло-жовтого до темно-коричневого кольору, гіркого смаку, без запаху. За допомогою реакцій ідентифікації і хроматографії на папері в екстрактах виявлені флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, амінокислоти, органічні кислоти та ін.

Лікувальну дію екстрактів коренів та листя стародуба широколистого на підшлункову залозу вивчали на моделі гострого панкреатиту за методикою І. П. Герелюка та співавторів [5].

Досліди проводили на білих шурах масою 0,18 – 0,22 кг, розподілених на шість груп. Для відтворення гострого панкреатиту тваринам першої — п'ятої груп після 12-годинного голодування вводили перорально тваринний жир в дозі 10,0 г та алкоголь в дозі 1,6 г на 1,0 кг маси тварини, після чого тваринам на 3 години створювали іммобілізаційно-холодовий стрес. Через 24 год після іммобілізаційно-холодового стресу у тварин контрольної групи було морфологічно підтвержено ознаки гострого вогнищевого панкреатиту [5]. Тваринам першої — четвертої груп протягом 14 діб після відтворення гострого панкреатиту вводили внутрішньочеревинно водні розчини досліджуваних екстрактів у дозі 25 мг на 1,0 кг маси тварини. Шосту групу становили інтактні тварини.

Тварин декапітували через 14 діб з моменту першого введення тваринного жиру та алкоголю. Висновок про фармакотерапевтичну ефективність досліджуваних екстрактів робили на основі гематологічних і біохімічних показників крові. Вміст глюкози у крові визначали ортотолуїдиновим методом за допомогою реактивів фірми «Lachema». Активність амілази крові у досліджуваних тварин, вміст гемоглобіну, еритроцитів та лейкоцитів проводили за загальноприйнятими методиками [2, 3]. Результати біохімічних та гематологічних показників крові наведені в табл.

Біохімічні та гематологічні показники крові досліджуваних тварин

Група тварин	Об'єкт дослідження	Кількість тварин	Еритроцити, $\times 10^9/\text{л}$	Лейкоцити, $\times 10^3/\text{л}$	Гемоглобін, г/л	Глюкоза, ммоль / л	Амілаза, г / год \times л
1	Водний екстракт листя	6	6,42 \pm 0,09*	15,52 \pm 0,26*	124,3 \pm 3,51*	8,13 \pm 0,15*	20,10 \pm 0,31*
2	Водно-спиртовий екстракт листя	6	6,51 \pm 0,17*	14,99 \pm 0,2*	126,0 \pm 3,48*	7,53 \pm 0,12*	19,53 \pm 0,26*
3	Водний екстракт коренів	6	6,83 \pm 0,11*	14,34 \pm 0,22*	127,6 \pm 3,99*	5,56 \pm 0,10*	18,91 \pm 0,20*
4	Водно-спиртовий екстракт коренів	6	7,08 \pm 0,11*	13,01 \pm 0,21*	133,5 \pm 2,23*	5,10 \pm 0,09*	18,05 \pm 0,17*
5	Контроль	8	6,04 \pm 0,08	17,64 \pm 0,33	111,8 \pm 1,16	10,38 \pm 0,18	26,36 \pm 0,45
6	Інтактні тварини	6	7,39 \pm 0,12	12,74 \pm 0,16	141,0 \pm 2,65	5,08 \pm 0,09	16,78 \pm 0,17

* Достовірність відхилень відносно даних контрольної групи ($p \leq 0,05$).

Результати проведених досліджень (табл.) свідчать, що досліджувані екстракти при гострому експериментальному панкреатиті виявляють регенерувальну дію.

Одночасне введення тваринного жиру, алкоголю і досліджуваних екстрактів знижувало вміст глюкози в крові та активність амілази, доводячи вказані показники до рівня таких в інтактних тварин.

З усіх досліджуваних екстрактів найбільш виражену дію виявив водно-спиртовий екстракт коренів, який знижував в умовах гострого експериментального панкреатиту вміст глюкози крові (у 2,03 разу) та активність амілази крові (у 1,46 разу) порівняно з контрольною групою.

Водно-спиртовий екстракт з коренів стародуба широколистого є перспективною субстанцією для створення лікарських форм з регенерувальною дією.

Для підтвердження фармакологічної активності екстрактів стародуба широколистого проводили гістологічне дослідження внутрішніх органів щурів.

Для мікроскопічного дослідження брали шматочки підшлункової залози, яку фіксували у формаліні з наступним виготовленням парафінових зрізів. Гістологічні препарати фарбували гематоксиліном-еозином.

Наявність або відсутність патологічних змін в органах досліджуваних тварин визначали за допомогою мікроскопа МБР-1 при 200-, 400-, 800-разовому збільшенні; гістологічні препарати фотографували на фотомікроскопі XSP – 139 ТР [1].

При вивчені гістологічних препаратів тварин першої групи (рис. а) спостерігали часткову деструкцію паренхіми, майже збережену часточкову будову ацинарної частини залози. Вогнищева поліморфноядерна запальна інфільтрація обмежена, не проникає в тканину з руйнуванням залоз ацинарної частини, поширюється по ходу строми. Описані ознаки характерні для гнійного панкреатиту.

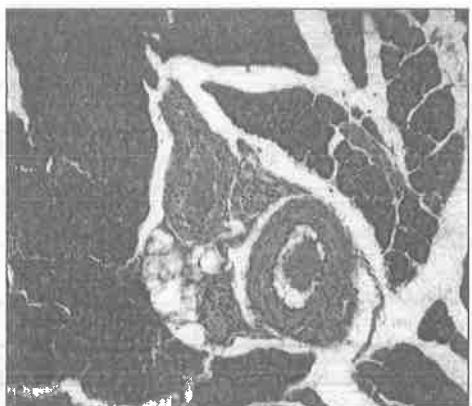
У тварин другої (рис. б) та третьої (рис. в) груп спостерігався набряк строми з частковим стисканням панкреатичних островків, повнокрів'я судин, розширення проток, при цьому лишалась збереженою часточкова будова ацинарної частини та островкового апарату залози. Дані морфологічні ознаки відповідають серозному панкреатиту.

У тварин четвертої групи (рис. г) набряк строми та повнокрів'я судин виражений помірно, структура залози збережена. Вивідні протоки помірно розширені. Структура підшлункової залози наблизена до норми.

На мікропрепаратах підшлункової залози тварин п'ятої групи (рис. д) морфологічно спостерігалися деструкція та некроз паренхіми підшлункової залози, декомплексація ацинарної частини, порушення часточкової будови, виражений набряк, масивні просякання еритроцитами (свіжі та вилужені), вогнища некрозів, інфільтрація тканини поліморфноядерними запальними клітинами, як у паренхімі,



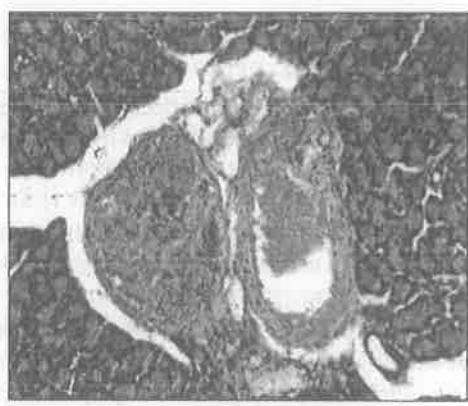
а



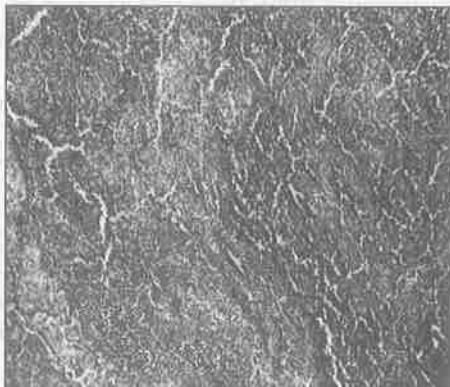
б



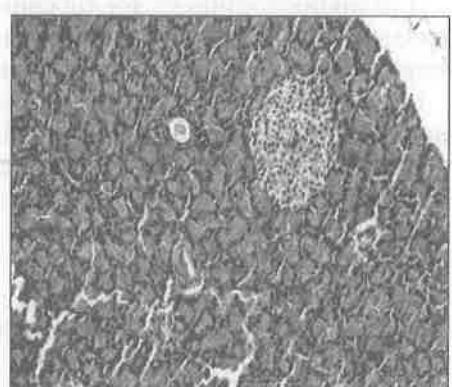
в



г



д



е

Досліджувані групи. Підшлункова залоза:

а — вогнищева поліморфноядерна інфільтрація; б — набряк строми та повнокрів'я судин; в — деформація панкреатичних островків; г — повнокрів'я судин; д — деструкція та некроз паренхіми підшлункової залози при гостром геморагічному панкреатиті; е — часткова деструкція паренхіми підшлункової залози

так і по ходу судин, вивідних проток у стромі. Близьче до периферії ацинарної частини залози спостерігалися виражені некрози паренхіми та жирові некрози з формуванням абсцедуючих порожнин та секвестрів. Гнійно-некротичні маси по периферії порожнин проникають в периідуктальні зони. У тварин п'ятої групи морфологічно підтверджено гострий геморагічно-гнійний панкреатит з явищами панкреонекрозу.

Тканина підшлункової залози інтактних тварин (рис. е) часточкової будови, ацинарна та острівкова частини диференціюються чітко, помірне повнокрів'я.

Міжчасточкові і внутрішньочасточкові сполучнотканинні перегородки розвинені, екзокринні ацинуси сформовані в достатній кількості. Міжчасточкові вивідні протоки звивисті, непоширені. Панкреатичні острівки контуруються чітко, не деформовані, повнокровні. Кровоносні судини повнокровні. Гістологічна будова підшлункової залози відповідає нормі.

Таким чином, результати морфолого-гістологічного дослідження свідчать, що досліджувані екстракти спрямлюють регенераторний вплив на залозисту тканину підшлункової залози та виражений вплив на тканину панкреатичних острівків.

В и с н о в к и

1. Вивчено вплив екстрактів коренів та листя стародуба широколистого (*Laserpitium latifolium L.*) на розвиток гострого панкреатиту.

2. Встановлено, що найбільш виражений регенераторний вплив на залозисту тканину підшлункової залози спрямлює водно-спиртовий екстракт коренів стародуба широколистого.

1. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. — М., 1982. — 304 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів. / За ред. чл. кор. АНУ України О.В.Стефанова. — К., 2001. — С. 334–339.
3. Лабораторные методы исследования в клинике / Под. ред. В.В.Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — С. 189–190.
4. Сикорин У.Б., Грицьк А.Р. // Фітотерапія. Часопис. — 2005. — № 4. — С. 56–58.
5. Способ моделирования острого панкреатита: А.с.1497634 SU; A 1 B 23/28 / И.П.Геремюк, Н.П.Збирак, Б.П.Горбачевский, И.Н.Збирак. — № 4277202/28-14; Заявл. 06.07.87. Опубл. 30.07.89. Бюл. № 28.

Надійшла до редакції 26.02.2008.

У.Б.Сикорин, А.Р.Грицьк, А.А.Клименко, І.А.Михайлук

ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКТОВ LASERPITIUM LATIFOLIUM НА ПРОТЕКАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАНКРЕАТИТА

Ключевые слова: биологически активные вещества, экстракт, панкреатит, поджелудочная железа

Проведены фармакологические, морфологические и биохимические исследования экстрактов корней и листьев *Laserpitium latifolium* на протекание острого панкреатита. Установлено, что исследованные экстракты проявляют регенераторное воздействие на железистую ткань поджелудочной железы.

U.B.Sikoryn, A.R.Grytcyk, A.O.Klymenko, I.O.Michailiuk

RESEARCH OF ACTION EXTRACTS OF LASERPITIUM LATIFOLIUM ON EXPERIMENTAL PANCREATITIS DEVELOPMENT

Key words: biologically active matters, extract, pancreatitis, pancreas

S U M M A R Y

Pharmacologic, morphologic and biochemical studies of influence of the extracts of roots and leaves *Laserpitium latifolium* on acute pancreatitis development. It was established that studied extracts manifest regenerator influence on to gland tissue of pancreas.

**I.O.АРТЕМЕНКО, провізор-інтерн, I.I.ГЕРАЩЕНКО, д-р фармац. наук,
C.B.ПАХОВЧИШИН , д-р хім. наук**

**Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця,
Інститут хімії поверхні НАН України ім. О.О.Чуйка**

ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ АДСОРБЦІЙНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРИРОДНИХ АЛЮМОСИЛІКАТІВ

Ключові слова: адсорбція, алюмосилікати, діосмектит, ентеросорбенти

Медичні сорбенти, що належать до препаратів еферентної медицини, останнім часом дедалі ширше застосовуються у клінічній практиці. Найбільшого поширення набув метод ентеросорбції – детоксикації вмісту шлунково-кишкового тракту шляхом введення сорбентів рег ос або за допомогою зонда [1, 5, 7]. Серед гастроenterологів та дитячих інфекціоністів популярністю користується закордонна смекта, обсяги продажу якої на фармацевтичному ринку України є досить значими. Смекта являє собою очищений порошок діоктаедричного смектиту – мінералу алюмосилікатної природи, до якого додані смакові коригенти. Разом з тим в Україні є всі можливості для розробки та впровадження власного алюмосилікатного сорбенту, який за ефективністю не поступався би смекті. Насамперед йдеється про наявність сировинної бази – це розташовані в різних регіонах України родовища, в яких видобування глинистих та алюмосилікатних мінералів проводиться здавна.

Отже, метою роботи було провести порівняльне вивчення адсорбційної активності різних природних сорбентів алюмосилікатної природи, виявити серед них найбільш перспективні для проведення доклінічних досліджень.

Експериментальна частина

У роботі використані мінерали, наведені в табл. 2. Підготовка мінералів для проведення досліджень полягала в тому, що деякі із сорбентів переводили в активований стан шляхом обробки азотною кислотою з подальшим промиванням водою і висушуванням. Грубодисперсні мінерали перетирали у фарфоровій ступці до стану мікронізованого порошку. Смекту кілька разів диспергували у воді, фільтрували і осад висушували, виділяючи таким чином субстанцію – діоктаедричний смектит (діосмектит). Потім усі сорбенти висушували при температурі 105–110 °С до постійної маси, охолоджуючи в ексикаторі над силікагелем, вміщували у флакони та щільно закривали. Методом низько-температурної десорбції аргону визначали питому поверхню сорбентів (автори висловлюють щиру подяку канд. хім. наук М.В.Борисенку за надану можливість виконати цю частину роботи).

Як маркери адсорбції були використані речовини різної молекулярної маси та іоногенності, що імітують фактори інтоксикації (табл. 1).

Таблиця 1

Фізико-хімічна характеристика маркерних речовин

Речовина	Молекулярна маса	Іоногенні властивості
Сечовина	60	Неелектроліт, полярна молекула, $\mu = 4,56$
Фенол	94	Слабка кислота, рК = 9,9; $\mu = 1,45$
Метилновий сипій	320	Основний барвник, в розчині знаходитьться у вигляді катіона
Ціанокобаламін	1355	Слабкий електроліт, аніон
Желатина	350 000	Поліелектроліт, ізоелектрична точка при pH 4,8–5,0

Для проведення адсорбції у пробірки з наважками сорбентів по 40 мг додавали по 4–5 мл розчину маркерної речовини і помірно переміщували на апараті для збочтування протягом 1 години. Потім пробірки центрифугували при 3000 об./хв протягом 30 хв, у центрифугаті спектрофотометрично визначали рівноважну концентрацію речовини. Оптичну густину вимірювали за допомогою приладів Specord-M40 (Німеччина) або КФК-2. Для визначення концентрації желатини застосовували біуретовий реактив [2], сечовину визначали діацетилмонооксимним методом [4], фенол – за допомогою реакції з гаксаціанофератом калію (ІІІ) та 4-аміноантіпріном [3]. Для ціанокобаламіну і метиленового синього використовували пряму спектрофотометрію. Показник адсорбції (Γ , мг/г) розраховували як відношення різниці між вихідною (C_0) і рівноважною (C_p) концентраціями речовини в розчині до маси наважки сорбенту. Одержані результати наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Узагальнені результати вимірювання адсорбційної активності (Γ , мг/г) алюмосилікатних мінералів

Сорбент	Виробник, розробник, джерело добування (родовище)	Питома поверхня, $\text{м}^2/\text{г}$	Сечовина, $C_0 = 0,1 \text{ мг}/\text{мл};$ $\Gamma_{\max} = 12,5 \text{ мг}/\text{г}$	Фенол, $C_0 = 0,1 \text{ мг}/\text{мл};$ $\Gamma_{\max} = 12,5 \text{ мг}/\text{г}$	Метиленовий синій, $C_0 = 0,1 \text{ мг}/\text{мл};$ $\Gamma_{\max} = 12,5 \text{ мг}/\text{г}$	Ціанокобаламін, $C_0 = 0,1 \text{ мг}/\text{мл};$ $\Gamma_{\max} = 12,5 \text{ мг}/\text{г}$	Желатина, $C_0 = 10 \text{ мг}/\text{мл};$ $\Gamma_{\max} = 1250 \text{ мг}/\text{г}$
Каолін	Просянівське родовище, Дніпропетровська обл.	17	0	4,3	20,8	0	35
Каолін	Дубрівське родовище, Житомирська обл.	18	0,46	4,8	37,3	0	37
Каолін	м. Глухів, Сумська обл.	71,5	0	5,2	125	0,51	110
Каолін	с. Глухівці, Вінницька обл.	9	0,2	4,3	12,2	0	25
Каолін	Фірма «Донбасрудпром»	10	0	4,5	10,4	0	25
Каолінкварц	--//--	6,5	0,1	5,6	12,2	0	70
Каолінова глина	с. Віта Поштова, Київська обл.	80,5	0	3,5	125	0,61	123
Біла глина	Фармакопейний препарат	9,5	0	6,8	11,3	0	125
Спондилова глина	Київська обл.	20	0,36	4,6	72,9	2,7	12,5
Блакитна кембрійська глина	Ленінградська обл., Росія	40	0,62	4,6	51,2	2,5	50
Глауконіт	м. Нікополь	35	0	3,7	125	1,6	97,5
Глауконіт активований	--//--	187	0,17	5,1	61,6	4	75
Глауконіт	Хмельницька обл.	70	0	2,5	40,8	0,92	25
Бентоніт	Черкаська обл.	50	0,34	4,9	125	0,82	105
Бентоніт	Горбське родовище, Закарпатська обл.	72	0,07	5,2	125	7,2	79
Гідрослюдя	Черкаська обл.	185	0,62	5,7	122	1,5	84
Гідрослюдя активована	--//--	207	0,21	5,6	39	1,7	70
Сапоніт	Хмельницька обл.	27,5	0	4,4	121	2,7	37
Палігорськіт	Черкаська обл.	211	0,62	5,4	114	0,82	59
Цеоліт еріоніт	Національний фармуніверситет, м. Харків	11	0,4	7,1	11,3	0	42
Цеоліт природний	--//--	12,5	0,1	7,1	15,6	0,2	30
Пірофіліт	Житомирська обл.	2	0,37	4	3,5	0	12,5
Діоктаедричний смектит	Beaufour Ipsen, Франція	31	0,62	5,7	125	3,1	143

Як видно з даних, наведених в табл. 2, досліджувані сорбенти значно відрізняються один від одного за показником питомої поверхні. Після хімічної активації питома поверхня глауконіту збільшується майже у п'ять разів; гідрослюда черкаська, яка у вихідному стані мала достатньо високу питому поверхню ($185 \text{ m}^2/\text{г}$), також збільшує цей показник, але не набагато.

При тлумаченні результатів по адсорбції між сорбентами виходили з того, що в нейтральних розчинах поверхня глиноzemу (оксиду алюмінію) заряджена позитивно, кремнезему (діоксиду кремнію) — від'ємно, отже, алюмосилікати займають проміжне становище.

Нами встановлено, що сечовина дуже мало сорбується алюмосилікатами (відносно кращі результати — гідрослюда, палігорській черкаський, діосмектит — мабуть, завдяки великій питомій поверхні). Це можна пояснити, по-перше, неіоногенністю молекули сечовини, що не сприятиме адсорбції на заряджених поверхнях алюмосилікатів. По-друге, дуже полярні молекули сечовини мають велику спорідненість до води: взаємодія між ними відбувається за механізмом утворення водневого зв'язку, тобто сечовина краще утримуватиметься у водній фазі. Одержані нами результати підтверджують, що вилучення сечовини з біологічних рідин за допомогою сорбентів, зокрема алюмосилікатних, залишається проблемою, далекою від розв'язання.

Значно кращі результати адсорбції у випадку фенолу. Для таких сорбентів як цеоліти та біла глина, показник адсорбції сягає 50 % від максимального можливого. Непогану сорбцію фенолу цеолітами (майже 60 % вилучення) можна пов'язати із пористою структурою цих мінералів.

Метиленовий синій відноситься до основних барвників і у розчинах перебуває у дисоційованій (катіонній) формі. Отже, лідерами із 100 % адсорбцією цієї сполуки є мінерали з групи каолінів, а також слюда черкаська завдяки від'ємному заряду аніонного радикала, зумовленому тим, що тетраедри SiO_4 частково замінені на AlO_4 [6] та діосмектит. Найгірший показник у пірофіліту, але він має незначну питому поверхню.

Найбільша розбіжність в адсорбційних властивостях алюмосилікатних мінералів виявлена в разі ціанокобаламіну. Найкращі результати мають місце у горбського бентоніту (50 % вилучення), глауконіту активованого (35 %) та діосмектиту (30 %). У нейтральному середовищі молекула ціанокобаламіну перебуває в аніонній формі завдяки дисоціації фосфату, але густина поверхневого від'ємного заряду незначна через великий розмір молекули. Тобто можна припустити, що електростатичний механізм адсорбції у разі ціанокобаламіну реалізується недостатньо.

Білки відносяться до високомолекулярних амфотерних поліелектролітів.

У водних розчинах при нейтральному pH желатина перебуває в аніонній формі, тобто можливе електростатичне притягання між протилежно зарядженими молекулами білка і централами поверхні алюмосилікатів. Найкращі показники мають місце у сорбентів з групи каолінів та у діосмектиту. Для пористих цеолітів адсорбція білка є незначною через невідповідність розміру білкових молекул діаметру пор.

Як видно з одержаних результатів, між адсорбційною активністю і принадлежністю сорбентів до тих або інших груп мінералів (каоліни, бентоніти, глауконіти, цеоліти тощо) немає чіткої залежності, тобто всі алюмосилікатні матеріали, що вивчалися, можна розглядати як однорідну групу. Встановлено вплив на адсорбційні властивості таких чинників, як стан поверхні і показник питомої поверхні. Після кислотної активації глауконіту зростає його адсорбційна здатність щодо сечовини, фенолу і ціанокобаламіну, проте зменшується адсорбція метиленового синього і желатини. Обробка кислотою гідрослюди погіршує її адсорбційну здатність, зокрема, відносно сечовини і метиленового синього — у

три рази. Найбільш наближеними до смекти за адсорбційними властивостями виявилися мінерали з групи каолінів, бентоніти та гідрослюда черкаська.

Висновки

1. За адсорбційними властивостями досліджувані алюмосилікатні матеріали можна розглядати як однорідну групу. Найкращі властивості, наблизені до показників смекти, виявили мінерали з групи каолінів, бентоніти та гідрослюда черкаська.

2. Тлумачення виявлених закономірностей в основному узгоджується з уявленням про електростатичний механізм адсорбції.

1. Біосорбційні методи і препарати в профілактичній та лікувальній практиці / Зб. наук. праць I науково-практ. конф. 13–14 лютого 1997 р. – К., 1997. – 216 с.
2. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2., 11-е изд. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
3. Коренман И.М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений. – М.: Химия, 1975. – 360 с.
4. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В.Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
5. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / Под ред. А.А.Чуйко. – К.: Наук. думка, 2003. – 416 с.
6. Овчаренко Ф.Д., Суюнова З.Э., Теодорович Ю.Н. Дисперсные минералы в огнетушащих композициях. – К.: Наук. думка, 1984. – 160 с.
7. Энтеросорбция / Под ред. Н.А.Белякова. – Л.: Центр сорбционных технологий, 1991. – 336 с.

Надійшла до редакції 08.11.2007.

I.A.Artemenko, I.I.Geraščenko, C.V.Pahovchishyn

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АДСОРБЦИОННЫХ СВОЙСТВ ПРИРОДНЫХ АЛЮМОСИЛИКАТОВ

Ключевые слова: адсорбция, алюмосиликаты, диосмектит, энтеросорбенты

Изучена адсорбция веществ разной молекулярной массы алюмосиликатными минералами, полученными в различных регионах Украины. Адсорбционные свойства, близкие к показателям диоктаэдрического смектита, обнаружили минералы из группы каолинов, бентониты и гидрослюда черкасская. Толкование полученных результатов дано в рамках электростатического механизма адсорбции.

I.A.Artemenko, I.I.Gerashchenko, S.V.Pakhovchishyn

COMPARATIVE STUDY OF ADSORPTIVE PROPERTIES OF NATURAL ALUMOSILICATES

Key words: adsorption, aluminosilicates, diosmectite, enterosorbents

SUMMARY

The adsorption of substances having various molecular masses by the aluminosilicate minerals obtained from different regions of Ukraine has been studied. High adsorptive properties close to properties of dioctahedral smectite showed kaolines, bentonites and hydromica (Cherkassy). The obtained results have been explained in terms of the electrostatic mechanism of adsorption.

К.О.БУР'ЯН, аспірант, О.П.СТРИЛЕЦЬ, канд. фармац. наук., доц.,
Т.В.КРУТСЬКИХ, канд. фармац. наук, доц.

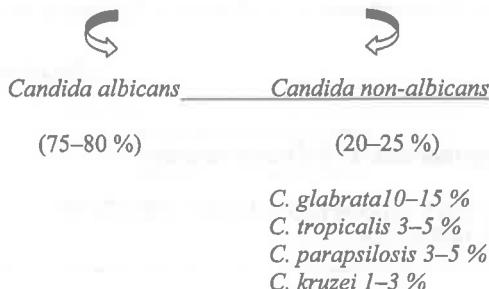
Національний фармацевтичний університет

МІКРОБІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ВИБІР ОСНОВИ ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІВ З ФЛУКОНАЗОЛОМ

Ключові слова: *Candida albicans*, кандидоз, мікробіологічні дослідження, супозиторні основи, флуконазол

За останнє десятиріччя гриби роду *Candida* дедалі частіше стають чинниками захворювань різних органів та систем. Збільшується також кількість хворих на вульвовагінальний кандидоз (ВВК) [6,7,8,11]. Однак останніми роками відмічена чітка тенденція до збільшення випадків ВВК, який зумовлений видами *Candida non-albicans*: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. kruzei*, що асоціюються з хронічними формами захворювання та важко піддаються терапії (рис.) [2, 5, 7, 12].

Збудники вульвовагінального кандидозу



Відсоткове співвідношення збудників ВВК

У 2006 р. були проведені клінічні дослідження для уточнення етіології кандидозу геніталій та виявлення чутливості виділених штамів грибів до азольних препаратів (флуконазолу) [7, 13]. У разі гострого ВВК домінуючим видом є *Candida albicans*, який становить 70–80 % від усіх збудників. При визначенні чутливості до азольних препаратів виявилось, що тільки у 1 % хворих були резистентні до флуконазолу штами [3, 5, 7, 12, 13]. Ці дані підтверджують, що наш вибір діючої речовини для вагінальних супозиторіїв з фунгіцидною активністю обґрунтований.

За даними ряду авторів, ВВК становить 20–30 % у структурі інфекцій піхви [5, 7, 8]. Факторами ризику виникнення гострого ВВК є вживання антибіотиків та оральних контрацептивів, гормонотерапія із застосуванням чистих естрогенів, цукровий діабет та ін. Однічні або рідкі випадки кандидозного вульвовагініту мають місце не менше ніж у 75 % жінок репродуктивного віку [5]. Також доведено, що колонізація слизової оболонки піхви та вульви грибами зростає під час вагітності [3, 6–8, 11, 12].

Гриби роду *Candida* спричиняють цілий ряд інфекційних ушкоджень — від локального ушкодження слизових оболонок та шкіри до дисемінованих інфекційних процесів з численними ушкодженнями внутрішніх органів та систем, що потребують проведення діагностичних та медикаментозних заходів в умовах стаціонару. У зв'язку з цим грибкова інфекція стоїть на стику різних спеціальностей та набуває великого значення у клініці захворювань, що відносяться до різноманітних

галузей медицини: інфекційної, акушерсько-гінекологічної, дерматології, педіатрії, нефрології [7, 8, 13].

Метою нашої роботи було мікробіологічне дослідження вагінальних супозиторіїв з флуконазолом та підбирання основи, яка була б оптимальним носієм у разі обраної лікарської форми та діючої субстанції [1, 2, 6].

Експериментальна частина

Для створення ліків у формі супозиторіїв важливим є підбирання основи, яка давала б можливість в умовах промислового виробництва отримати супозиторії достатнього рівня якості.

Виготовляли супозиторії з флуконазолом (склад А, В, С, D) на різних основах, які застосовуються у фармацевтичній промисловості [1, 2, 6]. Це твердий жир, вітепсол W-35, поліетиленоксидна основа ПЕО 400 та ПЕО-1500 (взяті у суміші 5:95), супоцир AS2 [4].

Об'єктами дослідження були експериментальні зразки супозиторіїв з флуконазолом на різних основах, які відрізнялися кількісним складом діючої речовини: 0,02 г, 0,05 г, 0,1 г та 0,15 г.

Як тест-штам використовували еталонний штам з типової американської колекції культур мікроорганізмів – дріжджеподібний гриб роду кандида (*Candida albicans* ATCC 885-653).

Антимікробну активність дослідних зразків вивчали загальноприйнятим у мікробіологічній практиці методом дифузії в агар, що ґрунтується на здатності активно діючих речовин дифундувати в агарове середовище, яке попередньо засівають досліджуваною тест-культурою [10, 11].

При застосуванні тест-штама та проведенні досліджень використовували однодобої культури мікроорганізмів, вирощених на відповідному середовищі, зазначеному в ДФУ, в нашому випадку на середовищі № 2, яке використовують при дослідженні протигрибкової активності [10, 11].

Мікробіологічне навантаження становило 1×10^7 КУО на 1 мл середовища.

Рівень фунгіцидної активності експериментальних зразків визначали за діаметром ділянки затримки росту мікроорганізмів навколо ямки з внесеним зразком.

Як контроль використовували вагінальні супозиторії «Еконазол» виробництва ЗАТ «Лекхім-Харків».

Результати дослідження та їх обговорення

Супозиторії з флуконазолом (складу А, В, С, D) виготовляли способом виливання у форми супозиторної маси, що складається з основи та лікарських речовин. Отримували зразки супозиторіїв, результати дослідження яких наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Зовнішній вигляд виготовлених супозиторіїв з флуконазолом на різних основах

Основа	Склад			
	твердий жир	вітепсол W-35	ПЕО 400+ПЕО1500(5:95)	супоцир
Склад А (0,02 г), склад В (0,05 г), склад С (0,1 г), склад D (0,15 г)	Спостерігається незначна седиментація	Часткова седиментація (інтенсивніше виражена в ділянці нижнього кінчика супозиторіїв)	Рівномірно забарвлені матово-білі, гладенькі, без тріщин та сколів супозиторії, інколи наявний невеликий повітряний стрижень	Незначна седиментація, яка майже не спостерігається, колір супозиторіїв однорідний

Супозиторії з флуконазолом, виготовлені на поліетиленоксидній основі, за зовнішнім виглядом значно переважали зразки, при виготовленні яких застосовували інші основи. Це частково пояснюється тим, що флуконазол є розчинною у воді

речовиною, причому супозиторії складу А, В, С, Д не відрізнялись між собою. Таким чином, подальша дослідна робота проводитиметься з супозиторіями на гідрофільній основі ПЕО 400 + ПЕО 1500 (5:95). Обрана основа має ряд переваг перед іншими: добре розчиняється у воді, що забезпечує повну розчинність супозиторіїв у секретах слизових оболонок, і виявляє бактерицидні властивості [1, 6]. Завдяки короткому курсу лікування супозиторіями з флуконазолом можна буде уникнути гіперосмолярну дію поліетиленоксидних основ.

Визначивши за мету створення вагінальних супозиторіїв з фунгіцидною активністю та обравши як діючу речовину флуконазол, на подальшому етапі роботи ми провели експерименти з вивчення мікробіологічної активності флуконазолу різної концентрації у складі основ різного типу. Основні характеристики різних супозиторіїв з діючою субстанцією наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Протигрибкова активність досліджуваних зразків супозиторіїв з флуконазолом, $n=5$

Супозиторіяна основа	Вміст діючої речовини, г	Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, мм
ПЕО 400+ПЕО 1500(5:95)	A	50–52
	B	55–56
	C	57–59
	D	58–59
Твердий жир	A	46–48
	B	46–49
	C	51–52
	D	51–53
Вітенсол W-35	A	50–51
	B	52–53
	C	53–55
	D	53–55
Супоцир	A	45–46
	B	49–50
	C	51–52
	D	50–53
Контроль «Еконазол»	0,15	40–41

Дані, наведені у табл. 2, свідчать, що найкращі результати фунгіцидної активності досліджуваних зразків за діаметром ділянки затримки росту мікроорганізмів показали супозиторії на гідрофільній основі (ПЕО 400+ПЕО 1500). Слід зазначити, що концентрація 0,1 г діючої речовини є оптимальною внаслідок того, що подальше збільшення концентрації флуконазолу не підвищує фунгіцидної активності лікарської форми.

Висновки

- У ході досліджень було обрано оптимальну основу для вагінальних супозиторіїв з фунгіцидною активністю.
- Визначена оптимальна концентрація діючої речовини на основі досліджень мікробіологічної активності флуконазолу різної концентрації у складі основ різного типу.
- Вважаємо перспективною подальшу роботу з розробки складу та технології вагінальних супозиторіїв з флуконазолом для лікування вагінальних кандидозів.

- Бур'ян К.О., Крутських Т.В. // Тези доповідей науково-практичної конференції НФаУ «Косметичні і парфумерні засоби та технології майбутнього». – Х., 2006. – С. 126.
- Бур'ян К.О., Крутських Т.В. // Укр. вісн. психоневрології. – 2006. – Т. 14, вип. 2(47), додаток. – С. 152.

3. Грищенко О.В., Лахно І.В., Дудко В.Л. та ін. // Клін. фармація. – 2003. – Т. 7, № 3. – С. 23–26.
4. Державна фармакопея України. – Х.: PIPEГ, 2001. – 556 с.
5. Коломойцева Т.Н. // Науки о человеке: Материалы IV конгресса молодых ученых и специалистов. – Томск, 2003. – С. 124–126.
6. Кухтенко О.С., Рубан О.А., Чуєшов В.І. // Вісн. фармації. – 2005. – № 3. – С. 38–41.
7. Мирзабалаєва А.К. // Гинекологія. – 2006, Екстравипуск. – С. 7–14.
8. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Байрамова Г.Р. и др. // Для тех, кто лечит. – 2005. – № 6. – С. 14–25.
9. Тютюник В.Л. // Фарматека. – 2003. – № 8. – С. 18, 19.
10. British Pharmacopeia. – Versuin 11 and Supplements. – 2007.
11. European Pharmacopeia. – Fuorth edition and Supplement. – Strasburg: Council of Europe, 2004.
12. Mardh P.A., Rodrigues A.G., Genk N. et al. // Int. J. STD AIDS. – 2002. – Vol. 13. – P. 522–539.
13. Reyes C, Phillips R. // Int. J. Gynecol Obstet. – 2002. – Part. 37. – 9–15.

Надійшла до редакції 25.10.2007.

Е.А.Бурьян, О.П.Стрилець, Т.В.Крутских

МИКРОБІОЛОГІЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ВЫБОР ОСНОВЫ ВАГИНАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С ФЛУКОНАЗОЛОМ

Ключевые слова: *Candida albicans*, кандидоз, микробиологические исследования, суппозиторные основы, флуконазол

По результатам микробиологических исследований обоснован выбор концентрации флуконазола в вагинальных суппозиториях. В качестве основы для суппозиториев с фунгицидной активностью выбрана гидрофильная: ПЭО 1500+ПЭО 400 в соотношении 95:5.

Ye.A.Buryan, O.P.Strilets, T.V.Krutskikh

MICROBIOLOGICAL INVESTIGATIONS AND SELECTION OF BASE IN VAGINAL SUPPOSITORIES WITH FLUCONAZOLE

Key words: *Candida albicans*, candidiasis, microbiological investigations, base of suppositories, fluconazole

SUMMARY

By the results of microbiological investigations the choice of fluconazole concentrations in vaginal suppositories has been based. Polyethylene oxide 1500+ polyethylene oxide 400 (95:5) have been chosen as a base for suppositories with fungicidal activity.

РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ

ЗАПРОШУЄ ДО СПІВПРАЦІ

РЕКЛАМОДАВЦІВ

Г.Г.ЛУНЬОВА, д-р мед. наук, Г.М.ЛІПКАН, д-р мед. наук, проф.,
В.С.КОНОВАЛОВА, М.І.МАРИНЕНКО

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика,
Міністерства охорони здоров'я України

ВПЛИВ ТАБЛЕТОВАНОЇ ФОРМИ ПРЕПАРАТУ «АТФ-ЛОНГ» НА АКТИВНІСТЬ ТКАНИННОГО ТРОМБОПЛАСТИНУ СЕРЦЯ В УМОВАХ ГОСТРОГО ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ

Ключові слова: АТФ-лонг, гострий стрес, гіперкоагуляційний ефект, тканинний тромбопластин

З наукової літератури добре відомо, що новому лікарському препарату «АТФ-лонг» (таблетованій формі, яка затверджена наказом МОЗ України № 231 від 07.07.2004) притаманні такі основні механізми захисту та підвищення активності міокарда: мембраностабілізувальна дія; поліпшення метаболічних і енергетичних процесів у міокарді; пригнічення інтенсивності перекисного окиснення ліпідів; нормалізація іонного та електролітного гомеостазу кардіоміоцитів; тригерна (регуляторна) дія [1, 2, 4, 6, 11, 15].

Незважаючи на те, що лікарський препарат «АТФ-лонг» — представник нового класу кардіотропних препаратів — широко застосовується у клінічних умовах при захворюваннях серцево-судинної системи (ССС), деякі сторонні його біологічної дії ще не вивчені. Відомо, що у хворих, які страждають від серцевих нападів, дуже часто, якщо не завжди, порушується система підтримання крові у судинах в необхідному для нормальної циркуляції агрегатному стані. Клінічна лабораторна діагностика останніх за показниками коагулограми, результатами дослідження тромбоцитарного гемостазу (агрегометр) у таких хворих дуже часто виявляє гіперкоагуляційні стани [13, 16]. У виникненні останніх, при порушенні проникності судин, значну роль відіграють тканинні фактори згортання крові і насамперед тканинний тромбопластин [7].

Відомо, що тканинний тромбопластин серця може спричинювати тромбози [1, 10]. Найактивніший тканинний тромбопластин міститься у серці, легенях, мозку та нирках [6, 7]. Біологічні впливи на тканинний тромбопластин вивчені недостатньо. З цього питання в літературі є лише поодинокі роботи [5, 7, 8].

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на білих безпородних щурах масою 175–225 г, яких утримували на змішаному раціоні віварію. Підбір тварин та їх обстеження перед дослідом проводилися відповідно до існуючих вимог [3]. До першої піддослідної групи були включені інтактні щурі, у тварин другої групи моделювали іммобілізаційний стрес (щурі протягом 24 годин перебували у металевих іммобілізуючих фіксаторах), тваринам третьої групи щоденно вводили всередину через м'язкий тефлоновий зонд таблетований препарат «АТФ-лонг» у кількості 1 мг/кг маси тіла тварини за допомогою інсулінового шприца (у перерахунку на людину з середньою масою 70 кг), протягом одного місяця, після чого викликали іммобілізаційний стрес [14].

Під рауш-ефірним наркозом тканини промивали холодним 0,85 % розчином натрію хлориду через канюлю, введену в черевну аорту, під тиском, який створювали апаратом Боброва. У раніше проведених дослідах було показано, що наркоз не викликав статистично вірогідних змін активності тромбопластину

серця. З відмитого від крові серцевого м'яза робили наважки для приготування 10 % екстрактів (20 мг тканини та 1,8 мл 0,85 % розчину натрію хлориду). Гомогенат центрифугували протягом 10 хв зі швидкістю 1500 обертів за хвилину. Зі супернатанту готували розведення: 1:100 (0,5 мл рідини над осадом та 4,5 мл 0,85 % розчину натрію хлориду), 1:200 (1 мл розведення 1:100 ± 1 мл 0,85 % розчину натрію хлориду), 1:500 (1 мл розведення 1:100 ± 4 мл 0,85 % розчину натрію хлориду), 1:1000 (2 мл розведення 1:500 ± 2 мл 0,85 % розчину натрію хлориду), 1:2000 (2 мл розведення 1:1000 ± 2 мл 0,85 % розчину натрію хлориду). Ці розведення відповідали 1,0; 0,5; 0,2; 0,1 та 0,05 % тканинним екстрактам. Як субстратну пазму застосовували безтромбоцитарну оксалатну пазму кролів, одержану таким способом: кров, взяту з центральної артерії вушка, змішували у співвідношенні 1:10 з 1,34 % розчином натрію оксалату, центрифугували протягом 30 хв зі швидкістю 3000 обертів за хвилину. Якщо додати до субстратної пазми 0,277 % розчин кальцію хлориду, термін згортання не повинен бути менший за 120 с. За необхідності пазму центрифугували повторно і довше, якщо час згортання був менший за 120 с. До 0,1 мл тканинного екстракту додавали 0,1 мл 0,277 % розчину кальцію хлориду і після нагрівання на водяному огрівнику при температурі 37 °C через 10 с додавали мікропіпеткою 0,1 мл безтромбоцитарної оксалатної пазми [12]. Одержані дані опрацьовані методом варіаційної статистики із застосуванням програми Microsoft Excel [9].

Результати дослідження та їх обговорення

Як видно з даних, наведених у таблиці, при розведенні тканинного екстракту інтактних щурів у 100 разів час згортання субстратної пазми дорівнював 28±1,8 с, при розведенні у 200 разів – 38±2,4 с, у 500 разів – 45±2,3 с, у 1000 разів – 59±2,1 с, у 2000 разів – 74±1,6 с. При іммобілізаційному стресі час згортання безтромбоцитарної пазми значно скорочувався, при розведенні у 100 разів – на 54%; при розведенні у 200 разів – на 47%; при розведенні у 500 разів – на 53%; при розведенні у 1000 разів – на 51%; при розведенні у 2000 разів – на 51% (табл.). Отже, іммобілізаційний стрес має гіперкоагуляційний ефект. Одержані результати не суперечать даним наукової літератури щодо ефектів іммобілізаційного стресу [12]. Лікувально-профілактичне застосування таблетованої форми «АТФ-лонг» призводило до зниження гіперкоагуляційної активності серцевого тромбопластину (табл.). Іммобілізаційний стрес після курсового введення препаратору «АТФ-лонг» упродовж місяця меншою мірою підвищував активність тканинного тромбопластину, але ця активність була не вища за таку в інтактних тварин. Таким чином, під впливом місячного застосування препаратору «АТФ-лонг» практично блокувалась зміни активності тромбопластину тканини серця під впливом лікувально-профілактичного введення таблетованої форми «АТФ-лонг» (місячний курс у дозі 1 мг/кг маси тіла щурів) та іммобілізаційного стресу ($M \pm m$; $n = 20$).

Кратність розведення екстрактів тканини серця	Час згортання (с) субстратної пазми в різних групах і підсotki змін цього часу							
	1 група (інтактні щури)	2 група (іммобілізаційний стрес у інтактних щурів)	3 група (введення «АТФ-лонг» інтактним тваринам)		4 група (введення «АТФ-лонг» + іммобілізаційний стрес)			
			с	% зміни M другої групи відносно першої групи	с	% зміни M другої групи відносно першої групи	с	% зміни M другої групи відносно першої групи
1:100	28±1,8	13±0,8	-54	35**±1,9	+25	30±1,5	+7	+131
1:200	38±2,4	20±1,3	-47	48±2,3	+26	41±2,2	+8	+105
1:500	45±2,3	21±1,0	-53	66±3,0	+47	52±2,3	+16	+148
1:1000	59±2,1	29±1,8	-51	81±2,1	+37	65±3,6	+12	+124
1:2000	74±1,6	36±0,8	-51	93±2,5	+26	76±1,7	+3	+111

*Різниця показника з таким у нормі статистично вірогідна ($P < 0,05$).

**Різниця показника порівняно з такою у щурів другої групи (іммобілізаційний стрес) статистично вірогідна ($P < 0,05$).

активація тромбопластину серця за умов іммобілізаційного стресу за показниками скорочення згортання субстратної плазми в різних розведеннях — від 1:100 до 1:2000. Таке виражене блокування гіперкоагуляційного фактора — тканинного тромбопластину серця в умовах клініки може усувати негативний вплив стресу на активацію тканинного тромбопластину і пов'язаного з ним тромбогенного стану, який може ускладнюватися порушеннями мікроциркуляції, тромбозом та інфарктом.

В и с н о в к и

1. Одержані в експерименті дані свідчать про доцільність застосування в амбулаторних умовах таблетованої форми «АТФ-лонг» для профілактики тромбоутворення у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями і станом гіперкоагуляції.

2. За клінічних умов немає можливості визначати активність тканинного тромбопластину та її зміни при захворюваннях, а також дії лікарських засобів і біологічно активних речовин. У такій ситуації можна прогнозувати дію різних лікарських засобів на підставі даних, одержаних в експериментальних умовах.

3. Одержані дані свідчать про необхідність подальшого вивчення дії препарату «АТФ-лонг» на тканинний тромбопластин та показники згортання крові для обґрунтування застосування цього препарату у клінічній практиці в самостійній та комбінованій терапії з іншими лікарськими засобами.

1. Амосова К.М. // Укр. кардіол. журн. — 2000. — № 4. — С. 86—92.
2. Денисюк В.И., Дзяк Г.В., Мороз В.М. Лечение аритмий: Пути повышения эффективности и безопасности антиаритмических препаратов. — Винница: ГП ГКФ, 2005. — 630 с.
3. Добреля Н. // Вісн. фармакології та фармації. — 2005. — № 1. — С. 26—29.
4. Кава Т.В., Клименко О.В., Козловський В.О. та ін. // Фітотерапія: науково-практичний часопис. — 2005. — № 1. — С. 18—24.
5. Кучменко О.Б. // Мед. хімія. — 2004. — № 1. — С. 19—22.
6. Липкан Г.Н., Мхітарян Л.С., Кутняк В.П. // Журн. практич. лікаря. — 1999. — № 4. — С. 56—59.
7. Липкан Г.Н., Стрижак Ю.В., Твердохлеб М.О. // Матеріали Міжнародного симпозіуму «Гемостаз — проблеми і перспективи». — К., 2002. — С. 64—67.
8. Луньова Г. Г., Ліпкан Г. М. та ін. // Лабораторна діагностика. — 2007. — № 3(41). — С. 28—31.
9. Мінцер О.П., Вороненко Ю.В., Власов В.В. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині. — К.: Вища шк., 2003. — 350 с.
10. Мороз В.М., Липницький Т.Н., Кутняк В.П. // Врачеб. дело. — 2002. — № 7. — С. 99—101.
11. Мхітарян Л.С., Амосова К.М., Берез Н.В. та ін. // Укр. кардіол. журн. — 2000. — № 5—6. — С. 21—24.
12. Семенів Д.В. // Там же. — 1998. — № 9. — С. 68—70.
13. Сидоренко Б.А., Ревенко В.Н. // Кардиология. — 1992. — № 1. — С. 41—42.
14. Хіжазі А.А. // Ліки. — 1997. — № 4. — С. 110—112.
15. Чекмал І.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б. Кардиопротекторы. — К., 2005. — 206 с.
16. Шумаков В.А., Малиновская И.Э., Тащук В.К. // Укр. кардиол. журн. — 1994. — № 1. — С. 40—45.

Надійшла до редакції 12.11.2007.

А.Г.Лунева, Г.М.Ліпкан, В.С.Коновалова, Н.И.Мариненко

ВЛИЯНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА «АТФ-ЛОНГ» НА АКТИВНОСТЬ ТКАНЕВОГО ТРОМБОПЛАСТИНА СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА

Ключевые слова: АТФ-лонг, острый стресс, гиперкоагуляционный эффект, тканевой тромбопластин

Показано, что острый иммобилизационный стресс вызывает гиперкоагуляционный эффект. При предварительном введении крысам по разработанной нами схеме препарата «АТФ-лонг» наблюдается блокирование активации тканевого тромбопластина сердца, что может предотвратить негативное влияние стресса и развитие связанного с этим тромбогенного состояния.

INFLUENCE OF INJECTION FORM OF ATP-LONG ON HEART TISSUE
TROMBOPLASTIN ACTIVITY UNDER ACUTE IMMOBILIZING STRESS

Key words: ATP-long, acute stress, hypercoagulation effect, tissue thromboplastin

S U M M A R Y

The article illustrated, that: the acute immobilizing stress cause hypercoagulation effect. There are heart tissue thromboplastin prohibition with previously administration of ATP-long to rats by our developed scheme. That may prevent negative influence of stress and concerned thrombogenic state.

УДК 543.544: 615.07

Т.В.ПОГУЛЯЙ, хімік-аналітик, К.О.ВІТЮКОВА, канд. хім. наук.,
А.В.ЄГОРОВА, канд. хім. наук., доц., З.А.ГІХЕР, зам. ген. директора по якості,
В.П.АНТОНОВИЧ, д-р хім. наук, проф.

ВАТ «Інтерхім», Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського НАН України

**АНАЛІЗ ПРЕПАРАТУ «ТРИФЕДРИН» МЕТОДОМ
ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ**

Ключові слова: високоефективна рідинна хроматографія, градієнтне елюювання, лікарські засоби

Таблетки «Трифедрин», що випускаються фармацевтичним підприємством ВАТ «Інтерхім», є багатокомпонентним лікарським препаратом-генериком, що має бронхолітичну та протизапальну дію.

До складу однієї таблетки масою 0,155 г входять теофілін (0,1 г), ефедрину гідрохлорид (0,012 г), фенобарбітал (0,01 г) та допоміжні речовини.

Раніше для кількісного аналізу складних лікарських форм переважно використовували спектрофотометричний метод з попередньою тривалою процедурою екстракційного розділення.

Останніми роками оснащення контрольно-аналітичних лабораторій вітчизняних фармацевтичних підприємств сучасним устаткуванням дало можливість широко застосовувати метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) для аналізу складних лікарських форм, зокрема «Пенталгіну» [2–4], «Сназмовералгіну нео» [9], «Кофетину» і «Саридону» [1].

Метою нашої роботи була розробка методик ВЕРХ – аналізу таблеток «Трифедрин», що забезпечують ефективне виконання тестів «Ідентифікації», «Кількісне визначення», «Однорідність дозування», «Розчинення» і придатних для включення до відповідної аналітичної нормативної документації (АНД).

У результаті розроблена методика визначення компонентів препарату «Трифедрин» методом ВЕРХ. Використання градієнтного елюювання дало змогу значно скоротити час аналізу, поліпшити розділення всіх компонентів та збільшити чутливість визначення ефедрину та фенобарбіталу.

Експериментальна частина

Реагенти. Для приготування рухомих фаз і розчинення стандартних зразків досліджуваних лікарських речовин застосовували метанол для ВЕРХ (MERCK),

© Колектив авторів, 2008

надчисту воду з питомим опором 18,2 Мом/см, отриману на установці Direct Q (Millipore), фосфорну кислоту х.ч., триетиламін х.ч. Як стандартні зразки використовували фармацевтичні субстанції, відповідні вимогам АНД.

Апаратура. Аналіз проводили на хроматографі Agilent 1200 3D LC System зі спектрофотометричним детектором, колонкою 0,15 м x 4,6 мм з обернено-фазовим сорбентом Zorbax Eclipse XDB-C18 з розміром часток 5 мкм.

Для виконання тесту «Розчинення» використовували тестер для визначення розчинності таблеток ERWEKA DT 808 LH.

Готовування розчинів, виконання визначень, розрахунок результатів

1. Тест «Кількісне визначення»

Досліджуваний розчин. 0,155 г порошку 20 розтертих таблеток препарату (точна наважка) поміщають у мірну колбу місткістю 100,0 мл і додають 25 мл метанолу Р.

Розчин нагрівають протягом 15 хв на водяному огрівнику (70 °C) і ретельно перемішують. До отриманого розчину додають 50 мл рухомої фази (розчин ортофосфорної кислоти — метанол Р — триетиламін Р (1000 : 160 : 10) і ретельно перемішують. Отриманий розчин охолоджують, об'єм розчину доводять рухомою фазою до позначки і перемішують, після чого фільтрують через паперовий фільтр «синя стрічка» і відкидають перші 10 мл фільтрату.

Розчин порівняння. 0,012 г ефедрину гідрохлориду, 0,100 г теофіліну безводного та 0,010 г фенобарбіталу поміщають у мірну колбу місткістю 100,0 мл, додають 25 мл метанолу Р. Розчин нагрівають протягом 15 хв на водяному огрівнику (70 °C) і ретельно перемішують. До отриманого розчину додають 50 мл рухомої фази і ретельно перемішують. Отриманий розчин охолоджують, доводять об'єм розчину рухомою фазою до позначки і перемішують.

Розчин ортофосфорної кислоти. 16,7 г ортофосфорної кислоти концентрованої Р поміщають у мірну колбу об'ємом 1000,0 мл, доводять водою Р до позначки і перемішують.

Розчини використовують свіжоприготовленими.

Визначення ефедрину, теофіліну та фенобарбіталу проводять у градієнтному режимі при швидкості рухомої фази 2,0 мл/хв і температурі 30 °C.

Хроматографують 20 мкл розчину порівняння і досліджуваного розчину поперемінно, одержують не менше п'яти хроматограм при зазначених вище умовах для кожного з розчинів.

Вміст ефедрину (теофіліну або фенобарбіталу) (Х) в одній таблетці у грамах обчислюють за формулою

$$X = \frac{S_n \cdot a_0 \cdot b}{S_0 \cdot a_n},$$

де: S_n — площа піку ефедрину (теофіліну або фенобарбіталу) на хроматограмі досліджуваного розчину;

S_0 — площа піку ефедрину (теофіліну або фенобарбіталу) на хроматограмі розчину порівняння;

a_n — маса наважки порошку розтертих таблеток, г;

a_0 — маса наважки ефедрину (теофіліну або фенобарбіталу), взята для приготування розчину порівняння, г;

b — середня маса таблетки, г.

2. Тест «Однорідність дозування»

У цьому тесті проводили визначення вмісту двох мінорних компонентів ефедрину та фенобарбіталу в одиничних таблетках.

Досліджуваний розчин. Одну таблетку препарату поміщають у колбу місткістю 100,0 мл, додають 5 мл води Р, перемішують до повного розпадання таблетки, а далі роблять так, як описано вище («досліджуваний розчин» розділу «Кількісне визначення», починаючи зі слів «...додають 25 мл метанолу Р...»).

Готування стандартних розчинів, рухомих фаз та особливості хроматографічної системи також описані в розділі «Кількісне визначення».

Вміст ефедрину або фенобарбіталу (Х) в одній таблетці у грамах обчислюють за формулою

$$X = \frac{S_n \cdot a_0}{S_0},$$

де: S_n — площа піку ефедрину або фенобарбіталу на хроматограмі досліджуваного розчину;

S_0 — площа піку ефедрину або фенобарбіталу на хроматограмі розчину порівняння;

a_0 — маса наважки ефедрину або фенобарбіталу, взята для приготування розчину порівняння, г.

3. Розчинення

Середовище розчинення — вода Р, температура середовища — $(37,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$, об'єм — 900 мл, швидкість обертання лопастей — 100 об/хв, час розчинення — 45 хв.

Випробуваний розчин. У посуд для розчинення додають 900 мл розчинника та вміщують дві таблетки препарату. Після проведення розчинення відбирають 200 мл розчину, фільтрують через паперовий фільтр «синя стрічка», відкидаючи перші 20 мл фільтрату.

Розчин РСЗ фенобарбіталу. 0,011 г фенобарбіталу поміщають у мірну колбу місткістю 100,0 мл, додають 30 мл води Р, нагрівають на водяному огрівнику (60°C) до розчинення, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до позначки та перемішують (розчин А).

20,0 мл розчину А поміщають у мірну колбу на 100 мл, доводять до позначки водою Р і ретельно перемішують (розчин Б). Хроматографують 90 мкл розчину Б РСЗ фенобарбіталу та досліджуваного розчину поперемінно, одержують не менше п'яти хроматограм для кожного з розчинів.

Умови хроматографування зазначені в тесті «Кількісне визначення».

Вміст фенобарбіталу, що перейшов у розчин з таблетки, у відсотках, обчислюють за формулою

$$X = \frac{S_n \cdot a_0 \cdot 900 \cdot 100 \cdot 1}{S_0 \cdot 100 \cdot 9 \cdot b} = \frac{S_n \cdot a_0 \cdot 100}{S_0 \cdot b},$$

де: S_n — площа піку фенобарбіталу на хроматограмі досліджуваного розчину;

S_0 — площа піку фенобарбіталу на хроматограмі розчину РСЗ фенобарбіталу;

a_0 — маса наважки фенобарбіталу, г;

b — вміст фенобарбіталу в одній таблетці.

Результати дослідження та їх обговорення

На попередньому етапі досліджень для розробки оптимальних методик, придатних для ідентифікації та кількісної оцінки, був вивчений вплив рухомої фази на розподіл компонентів препарату.

Використання суміші вода — метанол — фосфорна кислота не дало можливості визначати вміст ефедрину у препараті. Введення в рухому фазу триетиламіну сприяло досягненню розподілу піків ефедрину і теофіліну. Як рухому фазу було обрано систему, яка складалася з розчину ортофосфорної кислоти — метанолу Р — триетиламіну Р (1000 : 160 : 10). При цьому коефіцієнт розподілу між піками ефедрину і теофіліну становив 5,0, що відповідає вимогам ДФУ.

Ми спробували скоротити час аналізу. При проведенні дослідження в ізократичному режимі фенобарбітал виходить на хроматограмі на 17-й хвилині, що

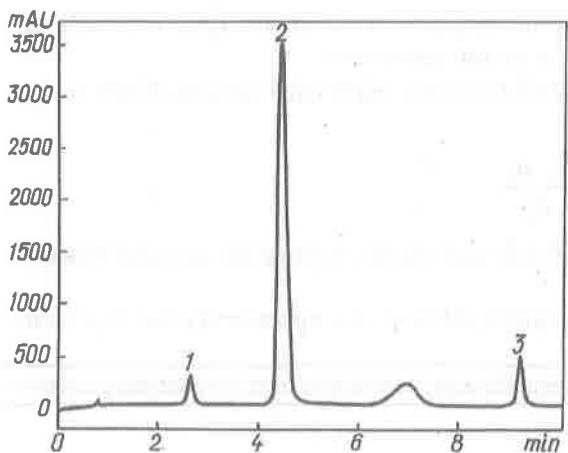


Рис. 1. Хроматограма розчину РСЗ при аналізі таблеток «Трифедрин» у градієнтному режимі:
1 – ефедрин, 2 – теофілін, 3 – фенобарбітал

Програма градієнта для препарату «Трифедрин»

Час, хв	Розчин ортофосфорної кислоти – метанол Р – триетиламін Р (1000 : 160 : 10), % об/об	Метанол, % об/об
0 – 5,0	100	0
5,0 – 5,5	100 → 70	0 → 30
5,5 – 11,0	70	30

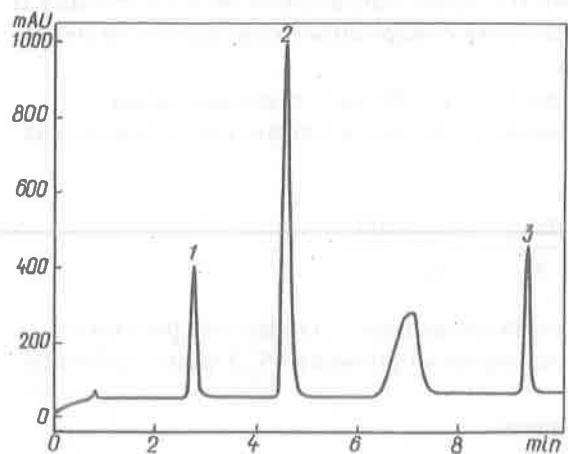


Рис. 2. Хроматограма розчину РСЗ таблеток «Трифедрин» при детектуванні теофіліну при 242 нм:
1 – ефедрин, 2 – теофілін, 3 – фенобарбітал

тотожність діючих речовин препарату. Придатність хроматографічної системи характеризувалася відповідними параметрами, що забезпечують надійність аналізу в запропонованих умовах.

Методика характеризується задовільними хроматографічними параметрами (коєфіцієнти розподілу піків ефедрину – теофіліну і теофіліну – фенобарбіталу становлять 8,6 і 21,7 відповідно) та збіжністю (відносні стандартні відхилення площ піків нижче за 2 %).

Ефективність хроматографічної колонки – $N \geq 400$ теоретичних тарілок (т.т.) (для ефедрину – 4100 т.т., для теофіліну – 5200 т.т., для фенобарбіталу –

пов'язано з величим коефіцієнтом ємності фенобарбіталу порівняно з ефедрином. Даний пік фенобарбіталу має незадовільний коефіцієнт симетрії, тому нами був випробуваний градієнтний варіант, що дав можливість не тільки поліпшити форму піку, але і скоротити час аналізу з 20 до 10 хв (рис. 1).

Кількісного визначення мікрокомпонентів (ефедрину, фенобарбіталу) за наявності надлишку теофіліну вдалося досягти за допомогою зміни довжини хвилі детекції макрокомпонента з 212 на 242 нм (рис. 2).

Детектування здійснювали за такою програмою: 0–4 хв – 212 нм; 4–5,5 хв – 242 нм; >5,5 хв – 212 нм.

Валідація розроблених методик

1. *Перевірка специфічності.* Специфічність методики заснована на можливості вірогідно ідентифікувати вміст ефедрину, теофіліну та фенобарбіталу в таблетці за наявності допоміжних речовин і досягається шляхом використання зовнішніх стандартів. Хроматограми рухомої фази та модельної суміші, що містить допоміжні речовини без діючих речовин (плацебо), ідентичні. На них відсутні піки, що заважають визначенню ефедрину, теофіліну та фенобарбіталу.

На хроматограмах досліджуваного розчину, отриманого в тесті «Кількісне визначення», час утримання піків ефедрину, теофіліну та фенобарбіталу збігається з часом утримання цих речовин на хроматограмах розчинів окремо кожного (РСЗ) з дотриманням умов хроматографування, що підтверджує

38 300 т.т.). Коефіцієнт асиметрії піків для ефедрину становить 0,7, теофіліну – 0,6, фенобарбіталу – 0,9.

2. Перевірка лінійності та діапазону використання методики. Встановлено лінійні залежності площ піків ефедрину, теофіліну та фенобарбіталу від вмісту кожного з цих компонентів (55–135 %), отриманих за методикою кількісного визначення.

Параметри градуювальних апроксимацій наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Коефіцієнти рівнянь градуювальних апроксимацій та їх коефіцієнти кореляції

Компонент	Припустимий вміст	Критичні значення коефіцієнтів кореляції	Розраховані коефіцієнти кореляції	Значення вільного члену a	Вимоги до вільного члену a [5]	Значення b
Ефедрин	$\pm 7,5\%$	0,99571	0,99999	1,33	≤ 8	0,98
Теофілін			1	0,27	≤ 8	0,99
Фенобарбітал			0,99986	0,686	≤ 8	0,98

Наведені в табл. 1 дані свідчать про «жорсткість» отриманих лінійних залежностей між площею піку та вмістом компонента і підтверджують лінійність методик у досліджуваних діапазонах вмістів [5].

3. Перевірка правильності визначення. Результати визначення ефедрину в ділянці вмісту 0,0066–0,0162 г (55–135 % від 0,0120 г), теофіліну 0,055–0,135 г (55–135 % від 0,1000 г), фенобарбіталу 0,0055–0,0135 г (55–135 % від 0,0100 г) у модельних сумішах, що відповідають складу таблетки «Трифедрин», наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Результати визначення ефедрину, теофіліну та фенобарбіталу в модельних сумішах

Компонент	Внесено, г	Знайдено, г	\bar{R} (знайдено/внесено), %	$\bar{R} \pm \Delta \bar{R}$
Ефедрин	0,0065	0,0064	98,45	$100,1 \pm 1,8$
	0,0094	0,0095	101,06	
	0,0121	0,0123	101,65	
	0,0145	0,0143	98,62	
	0,0161	0,0162	100,62	
Теофілін	0,0552	0,0550	99,63	$99,9 \pm 0,4$
	0,0806	0,0802	99,50	
	0,1002	0,1004	100,20	
	0,1202	0,1205	100,25	
	0,1351	0,1349	99,85	
Фенобарбітал	0,0056	0,0055	98,21	$100,1 \pm 1,6$
	0,0081	0,0082	101,23	
	0,0101	0,0102	100,99	
	0,0119	0,0120	100,84	
	0,0131	0,0130	99,23	

Згідно з літературними даними [6, 10] правильність оцінюється за відкриваємості \bar{R} (\bar{R} = знайдено / внесено $\times 100\%$) та її довірчим інтервалом ($\Delta \bar{R}$) при заданій імовірності ($P = 95\%$)

$$\bar{R} \pm \Delta \bar{R}.$$

У нашому випадку межі відкриваємості з урахуванням довірчого інтервалу не виходять за межі 98,0–102,0 %. Тому немає необхідності тестувати методику на відсутність значущої систематичної похибки.

4. Перевірка точності. Метрологічні характеристики даної методики кількісного визначення ефедрину, теофіліну та фенобарбіталу, отримані в різні дні одним аналітиком, наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Результати визначення та метрологічні характеристики методики кількісного визначення ефедрину, теофіліну, фенобарбіталу в модельних сумішах у різні дні, виконані одним аналітиком (а та б) ($f=5$; $P=0,95$; $t(P, f)=2,57$)

Компонент		\bar{X} , г	S^2	S_x	$\Delta \bar{X}$, г	$\varepsilon, \%$	$\max /X_1-X_2/$	$\sqrt{2} \cdot t \cdot S_0$
Ефедрин	а	0,0120	$9,5 \cdot 10^{-8}$	$3,1 \cdot 10^{-4}$	$3 \cdot 10^{-4}$	2,68	$1 \cdot 10^{-4}$	$8 \cdot 10^{-4}$
	б	0,0121	$5,0 \cdot 10^{-8}$	$2,2 \cdot 10^{-4}$	$2 \cdot 10^{-4}$	1,94		
Теофілін	а	0,1001	$3,8 \cdot 10^{-7}$	$6,2 \cdot 10^{-4}$	$6 \cdot 10^{-4}$	0,65	$1 \cdot 10^{-4}$	$15 \cdot 10^{-4}$
	б	0,1000	$8,3 \cdot 10^{-8}$	$2,9 \cdot 10^{-4}$	$3 \cdot 10^{-4}$	0,30		
Фенобарбітал	а	0,0101	$7,8 \cdot 10^{-8}$	$2,8 \cdot 10^{-4}$	$3 \cdot 10^{-4}$	2,90	$1 \cdot 10^{-4}$	$9 \cdot 10^{-4}$
	б	0,0100	$7,5 \cdot 10^{-8}$	$2,7 \cdot 10^{-4}$	$3 \cdot 10^{-4}$	2,88		

Згідно з даними літератури [7] значення для різних днів не повинні статистично відрізнятись, що свідчить про задовільну внутрішньолабораторну точність. Для з'ясування цього розраховують сумарне стандартне відхилення S_0 за формулою

$$S_0 = \sqrt{\frac{S_1^2 + S_2^2}{m}},$$

де: S_1 — стандартне відхилення результатів першого дня;

S_2 — стандартне відхилення результатів другого дня;

m — кількість днів для вимірювань.

Найбільша різниця між значеннями \bar{X} для різних днів має задовільняти співвідношенням [8]:

$$\max /X_1-X_2/ \leq \sqrt{2} \cdot t(0,95; f) \cdot S_0,$$

де: $f = m(n-1)$,

n — кількість рівнобіжних вимірювань.

Наведені розрахунки свідчать про задовільну внутрішньолабораторну точність.

На підставі результатів кількісного визначення ефедрину, теофіліну, фенобарбіталу у препараті «Трифедрин» встановлено, що вміст ефедрину перебуває в інтервалі від 0,0111 до 0,0129 г ($0,0120 \text{ г} \pm 7,5\%$); теофіліну — від 0,0925 до 0,1075 г ($0,1000 \text{ г} \pm 7,5\%$); фенобарбіталу — від 0,00925 до 0,01075 г ($0,0100 \text{ г} \pm 7,5\%$) у передачунку на середню масу таблетки.

Висновки

1. Встановлено, що використання градієнтного елюювання дає змогу не тільки скоротити час аналізу, але і поліпшити розділення всіх компонентів препарату «Трифедрин», форму піків та чутливість визначення ефедрину та фенобарбіталу.

2. Розроблена методика дає можливість проводити для багатокомпонентного препарату «Трифедрин» тести «Кількісне визначення», «Однорідність дозування» і «Розчинення» методом ВЕРХ із задовільними метрологічними характеристиками.

1. Вергейчик Т.Х., Онегова Н.С. // Фармация. — 2002. — № 6. — С. 13–16.

2. Голубицкий Г.Б., Будко Е.В., Іванов В.М. // Журн. аналіт. хімії. — 2005. — Т. 60, № 10. — С. 1080–1086.

3. Голубицкий Г.Б., Будко Е.В., Иванов В.М. // Там же. – 2006. – Т. 61, № 1. – С. 74–79.
4. Голубицкий Г.Б., Будко Е.В., Иванов В.М. и др. // Там же. – 2006. – Т. 61, № 4. – С. 383–387.
5. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Доценко Т.Н. и др. // Фармаком. – 2005. – № 2–3. – С. 78–94.
6. Гризодуб А.И. // Там же. – 2002. – № 3. – С. 42–50.
7. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.И. // Там же. – 2004. – № 3. – С. 3–17.
8. Гризодуб А.И. // Там же. – 2006. – № 1–2. – С. 35–44.
9. Ларионова С.Г., Дементьевна Н.Н., Нечаева Е.Б. и др. // Фармация. – 2002. – С. 16–19.
10. Эпштейн Н.А. Химико-фармац. журн. – 2004. – Т. 38, № 4. – С. 40–56.

Надійшла до редакції 07.11.07.

Т.В.Погуляй, Е.О.Витюкова, А.В.Егорова, З.А.Гихер, В.П.Антонович

АНАЛИЗ ПРЕПАРАТА «ТРИФЕДРИН» МЕТОДОМ ВИСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФІЇ

Ключевые слова: высокоеффективная жидкостная хроматография, градиентное элюирование, лекарственные препараты

Разработана методика определения компонентов препарата «Трифедрин» методом ВЭЖХ. Использование градиентного элюирования дало возможность значительно сократить время проведения анализа, улучшить разделение всех компонентов и повысить чувствительность определения эфедрина и фенобарбитала.

T.V.Pogulyay, E.O.Vityukova, A.V.Yegorova, Z.A.Giher, V.P.Antonovich

THE ANALYSIS OF «TRYPHEDRINE» BY A METHOD OF HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY

Key words: high-performance liquid chromatography, gradient elution, medicinal preparations

SUMMARY

The method of determination of all «Tryphedrine» components has been developed by HPLC. Application of gradient elution has been allowed to considerably reducing time of the analysis, to improve separation of all components and to increase sensitivity of determination of ephedrine and fenobarbital.

УДК [543.061:543.2] + 615.214.24

Л.В.ГУДЗЕНКО, Р.П.ПАНТАЛЕР, канд. хім. наук, А. Б. БЛАНК, д-р хім. наук, проф.

НТК «Інститут монокристалів» НАН України

ШВИДКІЙ МЕТОД ВИЯВЛЕННЯ ТА КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ПОХІДНИХ БАРБІТУРОВОЇ КИСЛОТИ*

Ключові слова: дифенілкарбазон, хромазурол S, барбітурати, тритон X-100, диметилформамід

Останніми роками дедалі частіше застосовуються психотропні препарати різної терапевтичної дії. Психотропні препарати, що містять похідні барбітурової кислоти, здатні викликати стан, близький до стану фізіологічного сну, є депресантами центральної нервової системи і часто використовуються як седативно-снотворні засоби. Гострі отруєння барбітуратами виникають унаслідок випадкового або

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

навмисного передозування препаратів [1]. Останнім часом досягла широкого розмаху фальсифікація різних фармацевтичних препаратів, у тому числі тих, що містять похідні барбітурової кислоти. Швидке виявлення барбітуратів, які містяться в лікарських препаратах, без використання методів ідентифікації похідних барбітурової кислоти неможливе. Справитися з цим завданням допоможе використання методології скринінгу. Особливе значення мають тест-методи для аналізу «на місці» (on site), поза лабораторією. Такий аналіз здійснюється без зволікання, заощаджує час і засоби на доставку проб у лабораторію і на лабораторний аналіз.

Мета даної роботи – розробка простого й ефективного тесту для виявлення похідних барбітурової кислоти у порошкових пробах вихідної сировини і готових лікарських формах, а також кількісне визначення похідних барбітурової кислоти.

До тест-методів можна віднести велику кількість хімічних методів якісного виявлення барбітуратів, що ґрунтуються, в основному, на утворенні забарвлених продуктів реакції. Для виявлення похідних барбітурової кислоти у фармацевтичному аналізі широко застосовується метод хроматографії у тонкому шарі [2, 3]. Відомі методики виявлення похідних барбітурової кислоти реалізуються в умовах спеціалізованої лабораторії.

Робіт щодо виявлення похідних барбітурової кислоти за допомогою експрес-тестів недостатньо. Наприклад, тест на барбітурати, який описано в ДФУ [4], а також з реагентом Цвіккера або деякі модифікації його [5] недостатньо селективні. Розробка візуальних експрес-тестів на медичні препарати, що містять похідні барбітурової кислоти, у даний час дуже актуальна.

Для кількісного визначення барбітуратів використовують методи титрування у воді, спиртово-водному середовищі та середовищі нейтральних розчинників, а також методи гравіметрії та спектрофотометрії [3]. Для визначення малих кількостей похідних барбітурової кислоти застосовують кінетичні методи [8], низькі межі виявлення яких дають можливість проводити дослідження при дуже малій величині проби.

Експериментальна частина

У роботі використовували тритон X-100, синтанол, твін-80, додецилсульфонат натрію, сукцинол, ч; купрум (II) сульфат і натрію ацетат, ч.д.а; перегнані диметилформамід, етиленгліколь, ізопропіловий спирт, диметилсульфоксид, етиловий спирт; фенобарбітал, етамінал натрію, барбітал, барбаміл, тепафілін, белатамінал, пенталгін, якість яких відповідає діючій нормативній документації; хромазурол S(Cha) фірми MERCK, очищений; дифенілкарбазон (DFC), отриманий з дифенілкарбазиду (чистоту дифенілкарбазону контролювали за температурою плавлення); бідистильовану воду; судину-эмішувач з трьома відростками. Спектри світлопоглинання розчинів знімали, а кінетичні вимірювання здійснювали на приладі СФ-2000.

Результати дослідження та їх обговорення

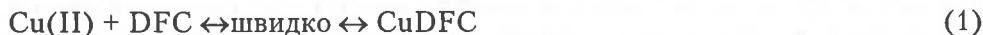
Проведені дослідження показали, що за певних умов барбітурати (Bt) здатні змінювати колір комплексу купруму (II) з дифенілкарбазоном. Наявність барбітуратів призводить до руйнування комплексу дифенілкарбазону з іонами Cu (II). При цьому спостерігається знебарвлення пурпурного комплексу дифенілкарбазону з іонами Cu (II) до продукту сірувато-білого кольору. Контрастність кольорової реакції поліпшується за наявності хромазуролу S. У результаті червоно-фіолетове забарвлення слабшає і з'являється жовтий колір.

Раніше [6] було показано, що при взаємодії іонів купруму (II) з дифенілкарбазоном в інтервалі pH від 5,3 до 8,0 утворюється малорозчинний у воді

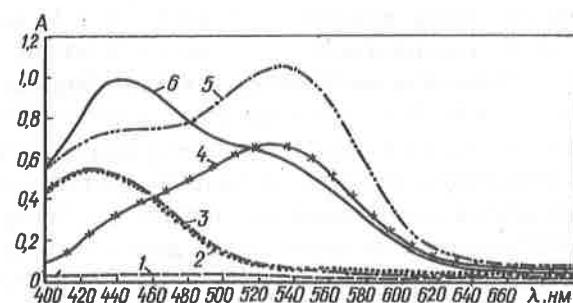
комплекс, який погано розчиняється в аміловому спирті, ефірі і добре – у бензолі та його гомологах. За результатами спектрофотометричних вимірюв у неводних розчинниках припускають, що сполука Cu (II)-DFC відповідає відношенню компонентів 1:1 і 1:2.

Хромазурол S утворює з іонами купруму (II) в інтервалі pH від 5 до 9 два типи сполук зі співвідношенням Cu (II): Cha = 1:1 і 1:2.

У досліджуваній нами системі можлива така спрощена схема процесу:



На наведеному рисунку представлені спектри світлопоглинання для систем: дифенілкарбазон, хромазурол S, купрум (II) – хромазурол S, купрум (II) – дифенілкарбазон, купрум (II) – дифенілкарбазон – хромазурол S, купрум (II) – дифенілкарбазон – хромазурол S за наявності фенобарбіталу. Спектри світлопоглинання вимірювали через 30 с після змішування розчинів відносно бідистильованої води при температурі (20 ± 1) °С. Отримані криві дають підставу припускати, що наведена вище схема процесу можлива.



Спектри світлопоглинання для систем:

1 – дифенілкарбазон, 2 – хромазурол S, 3 – Cu (II)-хромазурол S, 4 – Cu (II)-дифенілкарбазон, 5 – Cu (II)-дифенілкарбазон-хромазурол S, 6 – Cu (II)-дифенілкарбазон-хромазурол S-фенобарбітал. Кінцеві концентрації реагентів (моль/л): дифенілкарбазон – $8 \cdot 10^{-5}$, хромазурол S – $4 \cdot 10^{-3}$, Cu(II) – $8 \cdot 10^{-5}$, фенобарбітал – $4 \cdot 3 \cdot 10^{-3}$, диметилформамід – 4,4, етиловий спирт – $2 \cdot 7 \cdot 10^{-2}$.

Було вивчено вплив різних факторів на умови проведення тесту на барбітурати: pH середовища, вид розчинника та концентрації реагентів. Як оптимальну було обрано величину pH від 6,8 до 7,2, яку створювали за допомогою ацетатного буферного розчину. За цих умов результат дії тесту можна спостерігати через 15–25 с. Нижче чи вище оптимального pH дія тесту уповільнюється до 1,5–2 хв або спостерігається нестійкість контрольного розчину за рахунок швидкого руйнування комплексу CuDFC за реакцією (1). При проведенні тесту на барбітурати краще використовувати водорозчинні розчинники. Як розчинники були використані етиленгліколь, ізопропіловий спирт, диметилсульфоксид, етиловий спирт, диметилформамід, суміш диметилформаміду і неіоногенного або аніонного ПАР, суміш диметилформаміду та етилового спирту в різних співвідношеннях компонентів. Проведені дослідження показали, що використовувати як розчинники етиленгліколь і диметилсульфоксид не можна, тому що дія тесту на барбітурати уповільнюється до 10 хв, можливо, за рахунок уповільнення реакцій (1) і (2). Якщо використовувати етиловий спирт, диметилформамід, ізопропіловий спирт, суміш диметилформаміду та етилового спирту (співвідношення компонентів 1:99–3:1 відповідно), то випадає в осад комплекс купрум (II) з дифенілкарбазоном, що уповільнює дію тесту на барбітурати до 2–5 хв, можливо, за рахунок сорбції барбітуратів осадом комплексу. Додавання неіоногенного або аніонного ПАР (трітон X-100; синтанол; твін-80; додецилсульфонат натрію; сукцинол) до диметилформаміду перешкоджає утворенню осаду CuDFC. При виборі концентрації ПАР необхідно враховувати, що великі концентрації ПАР прискорюють реакцію (3). Як розчинники були обрані суміші дифенілкарбазону з неіоногенным чи аніонним ПАР або дифенілкарбазону з етанолом (співвідношення компонентів 99:1).

На підставі проведених досліджень розроблено краплинний експрес-тест для виявлення похідних барбітурової кислоти у порошкових пробах вихідної сировини

і готових лікарських формах. Індикаторна тест-система складається з двох розчинів. Концентрації реагентів, що входять до складу тест-системи, наведені в таблиці 1.

Запропонований експрес-тест був випробуваний на таких препаратах, як фенобарбітал, етамінал натрію, барбітал, барbamіл, тепафілін, белатамінал, пенталгін. Для оцінки межі виявлення похідних барбітурової кислоти у порошкових пробах використовували підхід, викладений у роботі [7]. Межа виявлення C_{min} похідних барбітурової кислоти у порошкових пробах з йомовірністю 0,9 становить 88 мкг/мг. Визначено граничні відношення масових вмістів супутніх компонентів, що не заважають виявленню похідних барбітурової кислоти, які становлять: амідопірину, анальгіну — 1:30, фенацетину — 1:25, парацетамолу — 1:20, метамізолу натрію — 1:10, теоброміну — 1:8; алкалойдів (платифіліну гідротартрату, папаверину гідрохлориду, кофеїну, кодеїну) — 1:3. Із запропонованим тестом бензодіазепіни та фенотіазини дають негативні результати.

Методика виявлення похідних барбітурової кислоти. Порцію сухої проби (блізько 0,001 г), що аналізують, розташовують на одному годинниковому склі за допомогою скальпеля. Пробу змочують трьома краплями (0,09 мл) розчину 1. Суміш перемішують скляною паличкою протягом 30 с. На друге годинниково скло для виконання контрольної пробы наносять три краплі (0,09 мл) розчину 1. До розчинів, розташованих на першому та другому склі, додають по одній краплі (0,03 мл) розчину 2. Обидва скла струшують, вмикають секундомір і через 25–30 с колір розчину на першому склі візуально порівнюють з кольором розчину на другому склі (фіолетово-оранжеве забарвлення). Якщо реакційна ділянка на першому годинниковому склі набуває жовтого забарвлення, то у пробі, що аналізують, наявні похідні барбітурової кислоти.

Проведені дослідження показали, що описана вище запропонована нами система може бути використана для кінетичного спектрофотометричного визначення барбітуратів, наприклад, фенобарбіталу. Градуальний графік лінійний у координатах $A_0 - A_1$ (A_0 — світлопоглинання контролального розчину; A_1 — світлопоглинання розчину, що містить фенобарбітал) — концентрація фенобарбіталу с (0,1–0,5 мг у 5 мл) і описується рівнянням: $(A_0 - A_1) = c + 0,272$. Правильність і відтворюваність кінетичного спектрофотометричного визначення фенобарбіталу оцінювали у варіанті введено— знайдено (табл. 2).

Таблиця 1

Склад індикаторної тест-системи

Розчин	Реагент	Концентрація реагенту, моль/л
1	Купрум(II) сульфат	$9 \cdot 10^{-4}$
	Тритон X-100	$1 \cdot 10^{-2}$
	Буферний розчин з pH від 6,9 до 7,2	
2	Дифенілкарбазон	$1 \cdot 10^{-3}$
	Хромазурол S	$8 \cdot 10^{-4}$
	Диметилформамід	

Таблиця 2

Правильність і відтворюваність результатів кінетичного спектрофотометричного визначення фенобарбіталу ($n = 4...6$; $P = 0,95$)

Введено фенобарбіталу, мг/5мл	Знайдено фенобарбіталу, мг/5мл	S_t
0,1	$0,10 \pm 0,02$	0,18
0,3	$0,30 \pm 0,04$	0,15
0,4	$0,41 \pm 0,04$	0,10
0,5	$0,50 \pm 0,03$	0,08

Методика кількісного визначення похідних барбітурової кислоти. В один з відростків судини-змішувача вміщують 0,4 мл $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л хромазуролу S (в ацетатному буферному розчині (pH від 6,8 до 7,2), 1,3 мл ацетатного буферного розчину, аліквотну частину розчину пробы, яку аналізують, що містить 0,1–0,5 мг барбітурату. В інший відросток вводять 0,8 мл $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л дифенілкарбазону в суміші 1 % етанолу в диметилформаміді і 0,9 мл суміші 1 % етанолу в диметилформаміді; у третій відросток — 0,8 мл розчину $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л купрум(II) сульфату і бідистильованої води до загального об'єму 5,0 мл. Контрольний розчин містить усі зазначені компоненти, крім розчину, що містить барбітурат. Судину витримують протягом 20 хв у терmostаті при температурі $(20,0 \pm 0,1)$ °C,

потім перемішують розчини у змішувачі, одночасно включаючи секундомір. Розчин наливають у кювету поглинаючим шаром завтовшки 1 см і вимірюють світлопоглинання розчину при 530 нм точно через 45 або 60 с. Вміст барбітурату визначають за допомогою градуювальної залежності.

Висновок

Вивчено систему Cu (II)-дифенілкарбазон-хромазурол S-барбітурат і можливості її аналітичного застосування. Розроблено краплинний експрес-тест, що дає можливість виявити до 88 мкг похідних барбітурової кислоти в 1 мг лікарської форми. Опрацьовано оптимальні умови кінетичного спектрофотометричного визначення барбітуратів. При визначенні 0,1 і 0,5 мг фенобарбіталу відносне стандартне відхилення становить відповідно 0,18 і 0,08.

1. Харкевич Д.А. Фармакология: Учеб. пособие. — М.: Медицина, 1999. — 345 с.
2. Бондар В.С., Маміна О.О., Карпушина С.А. та ін. Токсикологічна хімія. Конспект лекцій. — Х.: Золоті сторінки, 2002. — 160 с.
3. Орос Г.Ю., Селеменев В.Ф., Крисилова Е.В. и др. // Сорбционные и хроматографические процессы. — 2006. — Т. 6, № 2. — С. 277—283.
4. Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
5. Золотов Ю.А., Иванов В.М., Амелин В.Г. Химические тест-методы анализа. — М.: Едиториал УРСС, 2002. — 304 с.
6. Подчайнова В.Н. Симонова Л.Н. Медь (Аналитическая химия элементов). — М.: Наука, 1990. — 279 с.
7. Островская В.М., Запорожец О.А., Будников Г.К. и др. Вода. Индикаторные системы. — М.: ЭКОНИКС, 2002. — 265 с.
8. Yongnian Ni., Chao Liu., Kokot S. // Anal. Chim. Acta. — 2000. — Vol. 419, № 2. — P. 185—196.

Надійшла до редакції 25.10.2007

Л.В. Гудзенко, Р.П. Панталер, А.Б. Бланк

БЫСТРЫЙ МЕТОД ОБНАРУЖЕНИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

Ключевые слова: дифенилкарбазол, хромазурол S, барбитураты, тритон X-100, диметилформамид

Изучена система Cu (II)-дифенилкарбазон-хромазурол S-барбитурат и возможности её аналитического применения. Разработан капельный экспресс-тест, позволяющий обнаружить до 88 мкг производных барбитуровой кислоты в 1 мг лекарственной формы. Найдены оптимальные условия кинетического спектрофотометрического определения барбитуратов. При определении 0,1 и 0,5 мг фенобарбитала относительное стандартное отклонение составляет соответственно 0,18 и 0,08.

L.V.Gudzenko, R.P.Pantaler, A.B.Blank

FAST METHOD FOR DETECTION AND QUATITATIVE DETERMINATION OF BARBITURIC ACID DERIVATIVES

SUMMARY

The system Cu(II)-diphenylcarbazone-chromazurol S-barbiturate and its possibility for analytical using was studied. The drop express test allowing to detect up to 88 micrograms of barbiturates in 1 mg of the sample is proposed. Optimal conditions for kinetic spectrophotometric determination of barbiturates are found. At determination of 0,1—0,5 mg of phenobarbital relative standard deviations amount 0,18—0,08.

**Н.І.ГУДЗЬ, канд. фармац. наук, І.Я.ГОЛОС, канд. хім. наук., доц.,
Т.Г.КАЛИНЮК, д-р фармац. наук, проф., С.І.ЗАБОР**

*Львівський національний університет ім. Данила Галицького,
ДП «Львівдіалік» ДАК «Укрмедпром»*

АНАЛІТИКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВИГОТОВЛЕННЯ ЛОСЬЙОНІВ НА ОСНОВІ ЛИМОННОГО СОКУ

Ключові слова: лимон, лосьйон, сік лимона, плоди цитрусових, косметичні засоби

У формі лосьйонів на ринку України в основному представлені косметичні засоби (КЗ) і лише декілька найменувань лікарських косметичних засобів (ЛКЗ).

Косметичні та лікарські косметичні лосьйони промислового виробництва характеризуються високою ціною, що обмежує можливість їх використання широкими верствами населення. Враховуючи цей факт, а також необхідність індивідуального підходу при лікуванні дерматологічних та косметичних захворювань і тенденцію до застосування КЗ без консервантів, актуальності набуває екстемпоральне виготовлення КЗ і ЛКЗ, у тому числі й у формі лосьйонів. Різноманітність екстемпоральних багатокомпонентних прописів з сіркою очищеною, левоміцетином, кислотою саліциловою, кислотою борною, тальком, цинку оксидом тощо підкреслює необхідність індивідуального підходу при лікуванні таких захворювань.

Технологія лосьйонів подібна до технології неводних розчинів, емульсій та суспензій для зовнішнього застосування і комбінованих систем, тому при їх виготовленні в умовах аптек можна користуватися навчально-методичною і довідковою літературою про ЛЗ [4, 6, 8].

Однак, ураховуючи специфіку компонентів лосьйонів, для їх екстемпорального виготовлення і промислового виробництва необхідно розробити класифікацію косметичних та лікарських косметичних лосьйонів; встановити критерії якості свіжовиготовлених соків, які часто є їх компонентами (зокрема, соку лимона, огірка, апельсина), ароматичних вод; розробити переліки лікарських рослин, сировина яких може використовуватися для приготування лосьйонів в умовах аптек; установити загальні показники якості лосьйонів — опис, ідентифікацію та кількісний вміст компонентів, pH, об'єм вмісту контейнера тощо; розробити методики експрес-ідентифікації та кількісного експрес-аналізу компонентів тощо.

У науковій літературі з фармацевтичної технології ми не зустріли опису екстемпоральної технології свіжовиготовлених соків для ЛКЗ, тому на прикладі лосьйонів на основі лимонного соку нами розроблено технологічну схему одержання соку з цитрусових в умовах аптеки і технологію лосьйонів, які містять лимонний сік. Слід зауважити, що в доступній літературі ми також не знайшли даних про те, яке конкретне значення pH повинні мати кислі та лужні лосьйони.

Лимон (*Citrus limon*) — невелике дерево родини рутових (*Rutaceae* — підродина померанцевих *Aurantioideae*) із світло-жовтими плодами кислого смаку і сильного ароматного запаху. М'якоть плодів лимона містить до 8 % лимонної кислоти, цукри (2,1–3,8 %), аскорбінову кислоту (90 мг%), вітаміни A, B1, B2, флавоноїди, похідні кумарину, сесквітерпени, пектини, солі калію та міді й інші речовини. М'якоть становить близько 60 % маси плода, решту — шкірка плодів, яка містить ефірну олію, кумарини та флавоноїди. Флавоноїди лимона мають високу Р-вітамінну активність. Головними складовими частинами ефірної олії є терпен лимонен (90 %) і альдегід цитраль (3–5 %) — носій лимонного запаху [3, 9].

Слід зазначити, що лимонна кислота вводиться в косметичні засоби в концентрації 0,5 % як коректор pH та консервант. За даними літератури, ця кислота впливає на окисно-відновні процеси в шкірі, а також спровокає слабку відбілювальну дію [1, 6, 7].

Ефірна олія лимона має жарознижувальну, сечогінну, в'яжучу, відхаркувальну, жовчогінну, ноотропну та адаптогенну дію. Її застосовують при безсонні, набряках, вутревій хворобі, пігментації. Ефірна олія лимона разом з рослинними оліями застосовується для аромотерапевтичного масажу в разі жирної та старіючої шкіри [6, 7].

Лікувальні властивості лимонів зумовлені також наявністю в них значної кількості вітамінів. Сік з плоду застосовується як складова частина ЛЗ для лікування ластовиння, грибкових захворювань, вугрів, пігментних плям (хлоазми) у вагітних. Він добре очищує, знежирює, підсушує, тонізує, живить та відбілює шкіру, стягує пори, знебарвлює чорні цяточки на обличчі, зв'язує надлишкову лужність шкіри. Особливістю лосьйонів на основі свіжоотриманого натурального соку лимона є те, що в лосьйоні міститься весь комплекс біологічно активних речовин, які входять до складу м'якоті плода лимона [2, 3, 6, 11].

Критерії якості соків із плодів цитрусових у харчовій промисловості регламентує ГОСТ 18193-72 «Соки из цитрусовых плодов. Технические условия». Цей стандарт поширюється на соки, отримані з цитрусових плодів (апельсин, мандарин, лимон), з додаванням або без додавання цукру або цукрового сиропу, фасовані в тару, герметично закупорені та пастеризовані [5].

Згідно з ГОСТом 18193-72 фізико-хімічні показники натурального неосвітленого лимонного соку такі: масова частка розчинних сухих речовин, — не менше 7 %; масова частка відтитрованих кислот у перерахунку на масову частку лимонної кислоти — 2,0—6,0 %; масова частка вітаміну С — не менше 0,015 %.

Вищезазначений стандарт регламентує також органолептичні показники для соків із цитрусових плодів (табл. 1).

Таблиця 1

Органолептичні показники для соків із цитрусових плодів

Назва показника	Характеристика
Зовнішній вигляд	Непрозорі, з наявністю протертості м'якоті цитрусових плодів. Допускається осадження м'якоті
Смак та запах	Властиві даному виду плодів, добре виражені. Допускається природна гіркота, притаманна сокам із цитрусових плодів, і легкий присмак ефірних олій. Не допускається пекучий присмак, запах скунідура та інші сторонні присмаки та запахи
Колір	Світло-оранжевий для мандаринового або апельсинового соків та жовто-зелений для лимонного соку

Згідно з цим самим стандартом лимонний сік має зберігатися при температурі від 0 до 5 °C не більше шести місяців. Короткий термін зберігання свідчить про те, що під час розробки складу та технології КЗ і ЛКЗ на основі лимонного соку необхідно передбачити введення консервантів, наприклад 90 % етанолу в кількості 15—20 % від об'єму соку, хлоргексидину біглюконату тощо, провести дослідження щодо встановлення ефективності консерванів і встановити терміни придатності виготовлених засобів. Однак ГОСТ 18193-72 не регламентує значення pH соків із плодів цитрусових, вміст інших біологічно активних речовин (флавоноїдів, кумаринів тощо), що дуже важливо при створенні як косметичних, так і косметичних лікарських засобів.

Нами запропонована лабораторна технологія натурального свіжоотриманого соку лимона. Лимони миють теплою проточною водою й ополіскують водою очищеною. Плоди лимона розрізають навпіл ножем. За допомогою соковитискувача для харчових продуктів половинки плодів лимона подрібнюються і завдяки центробіжним силам сік потрапляє у спеціальну ємкість. Сік з ємкості проціджають через чотири шари стерильної марлі у флакон. Процідженій сік фільтрують у флакон через паперовий фільтр.

Матеріальний баланс за соком наведений у табл. 2.

Таблиця 2

Матеріальний баланс за соком

Взято лимонів, кг	Отримано напівпродуктів і соку, кг	Показники
1,430	Порізаних плодів лимона – 1,430	Вихід профільтрованого соку: $0,460 : 1,430 \cdot 100\% = 32,0\%$. Втрати: $K^*_{\text{розх}} = 1,430 : 0,460 \cdot 100\% = 3,12$
	Непроцідженого соку лимона – 0,589	
	Шкірки – 0,670	
	Процідженого соку лимона – 0,478	
	Профільтрованого соку – 0,460	

$K^*_{\text{розх}}$ – кількість вихідної сировини/кількість готового продукту.

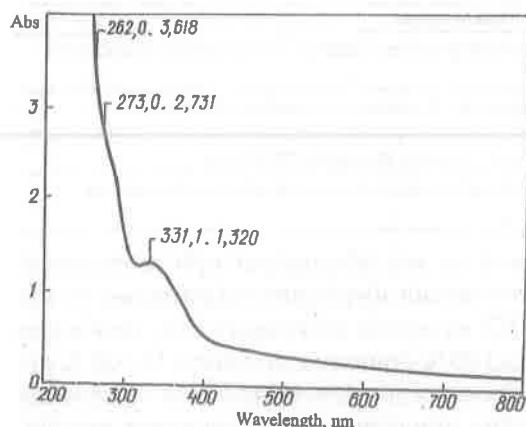
Важливим є те, що на $K^*_{\text{розх}}$ суттєво впливає якість плодів лимона. При попередніх дослідженнях був отриманий непроціджений сік лимона з виходом 34 %. Такий сік являв собою дуже густу, жовтувато-зеленого кольору рідину зі значенням pH 2,44, яка містила багато м'якоті, тому стадії процідження і фільтрації не проводилися. За даною технологією можна отримати сік плодів будь-яких цитрусових (апельсиновий, грейпфрутовий, мандариновий).

За цією технологією ми отримали натуральний сік лимона з нижченаведеними показниками якості:

Опис. Непрозора рідина жовтувато-зеленого кольору різного ступеня інтенсивності. pH – 2,31–2,44.

Ідентифікація. В УФ-спектрі в ділянці від 220 до 500 нм спостерігаються три максимуми при довжинах хвиль 262, 273 і 330 нм (для дослідження використовували розведення соку водою очищеною у співвідношенні 1 об'єм соку і 9 об'ємів води).

УФ-спектр і оптичну густину визначали за допомогою реєструючого спектрофотометра «Cary 50». УФ-спектр вимірювали в діапазоні від 200 до 800 нм зі швидкістю сканування 600 нм/хв. pH визначали за допомогою pH-метра MP-220. pH-метр калібрували, використовуючи стандартні буферні розчини зі значенням pH 6,86 і 4,01 (рис.).



УФ-спектр поглинання лимонного соку, розведеного в 10 разів (за об'ємом)

визначення критеріїв якості виготовлених лосьйонів, розробку технології лосьйонів на основі цього соку, визначення придатності як лимонного соку, так і лосьйонів на його основі.

Висновки

1. Проаналізовано літературні дані про застосування соку лимона в косметології, а також проаналізовано дані ГОСТу 18193-72 «Соки из цитрусовых плодов». Розроблено лабораторну технологію натурального свіжоотриманого лимонного соку.

На нашу думку, максимуми поглинання зумовлені наявністю фенольних сполук, ймовірно, флавоноїдів, кумаринів або фенолкарбонових кислот. За даними літератури [10], для кумаринів характерні дві смуги поглинання з максимумами 210–270 нм і 290–350 нм. Для флавоноїдів характерні також два максимуми поглинання: в межах 250–280 нм і при 361 нм.

Подальші дослідження будуть спрямовані на визначення кількісного вмісту біологічно активних речовин у лимонному соці, розробку технології лосьйонів на основі цього соку,

2. Встановлено деякі критерії якості лимонного соку (опис, ідентифікація за допомогою абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці спектра, pH). pH лимонного соку перебуває в межах від 2,3 до 2,5. В УФ-спектрі наявна смуга поглинання з трьома максимумами при довжинах хвиль 262, 273 і 330 нм. Ці максимуми зумовлені наявністю в соці фенольних сполук, які, ймовірно, належать до класу фенолкарбонових кислот, флавоноїдів та кумаринів.

1. *Башура А.Г., Глушко С.Н.* Косметика в аптеке. — Х.: Мегаполис, 2004. — 120 с.
2. *Бензель Л.В., Олійник П.В., Грицук А.Р. та ін.* Лікування соками рослин: Посібник-фітодовідник. — Івано-Франківськ, 2003. — 180 с.
3. *Бензель Л.В., Олійник П.В., Бабій В.Є. та ін.* Харчові лікарські рослини в медицині та кулінарії: Фітодовідник. — Львів, 2004. — 292 с.
4. *Гудзь О.В., Башура О.Г. // Клінічна фармація.* — 2000. — № 1. — С. 41–43.
5. ГОСТ 18193-72 «Соки из цитрусовых плодов. Технические условия».
6. Дмитрук С.И. Фармацевтическая и медицинская косметология: Учебник. — Томск: НТЛ, 2005. — 180 с.
7. Ладышина Е.Я., Сафончик Л.Н., Отрятенкова В.Е. и др. Химический анализ лекарственных растений: Учеб. пособие для фармац. вузов / Под ред. Н.И.Гринкевич, Л.Н.Сафончик. — М.: Высш. шк., 1983. — 176 с.
8. Проценко Т.В., Гончарова Я.А. Косметическая химия. — Донецк: Кальмиус, 2003. — 144 с.
9. Тихонов А.И., Ярных Т.Г. Технология лекарств: Учебник для студентов высших учебных заведений / Под ред. А.И.Тихонова. — Х.: Оригінал, 2006. — 704 с.
10. Фармацевтическая енциклопедия / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. — К.: МОРІОН, 2005. — 848 с.
11. Чижова Е.Т., Михайлова Г.В. Изготовление индивидуальных лечебно-косметических препаратов в аптеках, домашних условиях и условиях малосерийных производств: Учебно-методическое пособие. — М.: ФГОУ ВУНМЦ Росздрава, 2005. — 262 с.

Надійшла до редакції 20.12.2007.

Н.И.Гудзь, И.Я.Голос, Т.Г.Калинюк, С.И.Зabor

АНАЛИТИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЛОСЬЙОНОВ НА ОСНОВАНИИ ЛИМОННОГО СОКА

Ключевые слова: лимон, лосьйон, сок лимона, плоды цитрусовых, косметические средства

Проведен аналіз літературних даних по використанню сока лимона в косметології. Проаналізовані дані ГОСТа 18193-72 «Соки из цитрусовых плодов». Розроблена екстемпоральна технологія сока из плодов лимона. Установлені некоторые критерии его качества: описание, pH, идентификация с помощью абсорбционной спектрофотометрии в ультрафіолетовій області спектра.

pH лимонного сока находится в пределах от 2,3 до 2,5. УФ-спектр поглощения имеет максимумы при длинах волн 262, 273 и 330 нм. Эти максимумы обусловлены присутствием в соке фенольных соединений, которые, вероятно, принадлежат к классам фенолкарбоновых кислот, флавоноидов и кумаринов.

N.I.Hudz', I.Ja.Holos, T.H.Kalynyuk, S.I.Zabor

ANALYTICAL AND TECHNOLOGICAL ASPECTS OF PREPARING LOTIONS BASED ON LEMON JUICE

Key words: lemon, lotion, lemon juice, citrus fruits, cosmetic drugs

S U M M A R Y

There has been done the analysis of literature dealing with using of lemon juice in cosmetics. The authors analyze data «HOST 18193-72 «Juices of citrus fruits». It is developed the extemporeous technology of the juice from lemon fruits. They establish some criterions of its quality: description, pH, identification by means of absorbing spectrophotometry in the ultra-violet spectrum limits.

pH of lemon juice is in limits from 2,3 to 2,5. UV-spectrum of absorption has maxima at wave lengths 262, 273 and 330 nm. These maxima are conditioned by the presence in the juice phenol compounds. Probably, they belong to the classes of phenol-carbon acids, flavonoides, coumarines).

Н.С.ФІЗОР, канд. фармац. наук, доц., Г.А.ПЕРЕПЕЧ

Одеський державний медичний університет

ЕКСПРЕС-ОЦІНКА ПРОДУКТИВНОСТІ СТЕПОВИХ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСТІ ЗА ФІТОЦЕНОТИЧНИМ РАНГОМ

Ключові слова: фітоценоз, фітоценотичний ранг, лікарські рослини Одещини, рослинні угруповання

Тисячоліттями в кожному регіоні світу відбиралися лікарські рослини і створювалися лікувально-профілактичні системи. У народній медицині України широко й успішно використовується місцева рослинна сировина. На підставі даних сучасних наукових досліджень було виявлено, що для тривалого лікування хронічних захворювань та їх профілактики більш ефективними є лікарські рослини, що ростуть у районі проживання хворого.

Для подальшого поліпшення заходів щодо охорони та раціонального використання лікарських рослин нами була проведена експрес-оцінка продуктивності степових лікарських рослин за фітоценотичним рангом [1, 2, 4]. У 2005 р. кафедрою фармакогнозії започатковано ресурсне вивчення лікарських рослин у південному регіоні, насамперед в Одеській області. Було обрано метод ключових ділянок, який дав змогу за показником фітоценотичного рангу лікарської рослини у типових для неї фітоценозах оцінити сировинну продуктивність [5, 6]. Метою даного етапу досліджень було виявлення видів лікарських рослин з чіткою еколошою пристосованістю, оцінка їх фітоценотичного рангу і визначення їх місце зростання з найбільшою вірогідністю знаходження продуктивних ценопопуляцій даних лікарських рослин.

У літку 2005 та 2006 років досліджено 11 рослинних угруповань, більшість – у степових районах поблизу Одеси, де зональна степова рослинність збереглася лише на водороздільних плато та схилах балок і по берегах лиманів. Досліджено п'ять таких степових рослинних угруповань, в яких більш-менш постійними компонентами були лікарські рослини: глід Попова (фітоценотичний ранг – 4 бали), шипшина собача (3 бали), буркун лікарський (3 бали), головатень руський (3 бали), степові види деревію (3 бали), полин гіркий (3 бали), гадючник шестипелюстковий (2–3 бали), рутвиця мала (2–3 бали), чебрець двовидний (2–3 бали), залізняк гострокінцевий (2–3 бали), парило звичайне (2–3 бали), цмин піщаний (1–3 бали), дивина лікарська (1 бал), жовтушник розлогий (1 бал), звіробій звичайний (1 бал). Одержані результати наведено в таблиці.

Фітоценотичний ранг лікарських рослин у степових районах Одеської області

Назва лікарських рослин	Райони				
	Біляєвський (схили Хаджібей- ського лиману)	Овідіополь- ський (схили Сухого лиману)	Березовський (долина р. Тилигоре)	Комінтернівський (схили та балки)	до моря
1	2	3	4	5	6
Астрагал шерстистоквітковий	–	–	1	–	–
Блекота чорна	–	–	1	1	–
Глід Попова	4	–	3	2	5
Бузина чорна	–	–	–	–	1
Валеріана горбкова	1	–	–	–	1

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6
Рутвиця мала	3	—	3	1	2
Гадючик шестипелюстковий	3	—	2	2	2
Горицвіт весняний	—	—	1	—	3
Буркун лікарський	3	4	3	2	3
Материнка звичайна	2	—	—	—	3
Жовтушник розлогий	1	—	1	1	1
Жостер проносний	3	—	—	—	—
Звіробій звичайний	1	—	1	2	2
Сунниці лісові	3	—	3	—	1
Сунниці польові	—	—	3	—	—
Залізняк гострокінцевий	3	—	3	2	3
Дивина лікарська	1	—	1	1	1
Кропива двомідна	2	—	—	—	1
Лопух справжній	3	—	—	1	3
Головатень руський	3	—	3	4	3
Кульбаба лікарська	1	3	1	2	3
Грицики звичайні	1	1	1	1	1
Пижмо звичайне	—	—	3	3	—
Подорожник великий	1	4	1	1	3
Полин гіркий	3	5	3	3	3
Полин сантоніновий	—	3	—	2	—
Парило звичайне	3	—	3	2	3
Скумпія звичайна	1	—	—	—	1
Спориш	3	4	—	1	—
Терен	1	—	—	—	2
Деревій звичайний	3	5	3	3	3
Фіалка звичайна та ін.	2	—	—	1	1
Цикорій звичайний	2	5	—	1	3
Цмин піццаний	1	2	3	3	2
Чебрець двовидній	3	—	3	2	3
Чистотіл звичайний	—	3	—	—	3
Шипшина двоколючкова	1	—	1	1	—
Шипшина собача	4	—	3	3	3

Фітоценотичний ранг лікарських рослин (від 3 до 6 балів)

Глід Попова	4	—	3	2	5
Рутвиця мала	3	—	3	1	2
Буркун лікарський	3	4	3	2	3
Залізняк гострокінцевий	3	—	3	2	3
Дивина лікарська	1	—	1	1	1
Головатень руський	3	—	3	4	3
Полин гіркий	3	5	3	3	3
Парило звичайне	3	—	3	2	3
Деревій звичайний	3	5	3	3	3
Чебрець двовидній	3	—	3	2	3
Шипшина собача	4	—	3	3	3

— За цією методикою [4] продуктивною, тобто перспективною для збирання, лікарською рослинною сировиною вважається цінопопуляція з фітоценотичним рангом лікарської рослини від 3 до 6 балів. Такому критерію не відповідають жовтушник, дивина та звіробій, а продуктивність цмину достатня лише в окремих угрупованнях. Усі інші види можна вважати потенційно сировинними у місцезростаннях, подібних вищеописаним.

В и с н о в к и

1. У досліджених фітоценозах утворюються або часто зустрічаються такі види рослин: глід Попова, рутвиця мала, буркун лікарський, залізняк гострокінцевий, дивина лікарська, головатень руський, полин гіркий, парило звичайне, деревій звичайний, чебрець двовидній, шипшина собача, які можна віднести до групи промислових та рекомендувати для заготівлі.

2. Використаний метод дає змогу екстраполювати отримані дані про фітоценотичний ранг лікарських рослин на всю площину, зайняту аналогічними ценозами, і оцінити запаси сировини цих видів та перспективність їх заготівлі на Одещині.

1. Визначник рослин України / Відп. ред. акад. АН УРСР Д.К.Зеров. — 2-ге вид. — К.: Урожай, 1965. — 877 с.
2. Вихтінська О.А., Степанова С.И. // Фитотерапия в Украине. — 1998. — № 2—3. — С. 31.
3. Дюбайло О.А., Созинов О.В. // Экологической науке — творчество молодых: Материалы II Региональной научно-практической конференции ведущих специалистов, аспирантов и студентов, Гомель, апрель 2002. — Гомель, 2002. — С. 33—34.
4. Крилова И.Л., Коропова В.И., Соболева Л.С. и др. // Раст. ресурсы. — 1987. — Т. 25, вып. 3. — С. 426—432
5. Кусова Р.Д. // Фармация. — 2006. — № 4. — С. 18.
6. Созинов О.В., Кузьмичева Н.А. // Вестник ГрДэУ им. Я.Купалы. Сер. 2. — 2002. — № 2 (11). — С. 142—151.

Надійшла до редакції 20.06.2007 р.

N.S.Fizor, G.A.Perepech

ЕКСПРЕСС-ОЦЕНКА ПРОДУКТИВНОСТИ СТЕПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ ОДЕССКОЙ ОБЛАСТИ ПО ФИТОЦЕНОТИЧЕСКОМУ РАНГУ

Ключевые слова: фитоценоз, фитоценотический ранг, лекарственные растения Одесской области, растительные группировки

Метод тотального учета ресурсов лекарственных растений требует больших временных и денежных затрат. Для экспресс-оценки ресурсов некоторых лекарственных растений в Одесской области был применен метод ключевых участков (Крилова И.А., 1989), который позволяет оценить сырьевую продуктивность определенного лекарственного растения в типичных для него фитоценозах по его фитоценотическому рангу.

Летом 2005 и 2006 годов был исследован видовой состав сорно-степной растительности в нескольких сообществах на водораздельных плато и склонах оврагов вдоль берегов лиманов в трех районах на юге Одесской области. Были обнаружены продуктивные ценопопуляции таких лекарственных растений: мордовника обыкновенного (фитоценотический ранг — 3 балла), цмина песчаного (1—3 балла), тимьяна двуформенного (2—3 балла), полыни горькой (3 балла), донника лекарственного (3 балла) и др. Эти виды являются источниками растительного сырья в местностях с сорно-степной растительностью. Такие данные обязательно должны быть показаны в материалах землеустройства.

N.S.Fizor, G.A.Perepech

THE EXPRESS-EVALUATION OF THE RESOURCES OF MEDICINAL PLANTS OF THE ODESA REGION

Key words: Phytocenosis, phytocenotic range, medicinal plants of the Odesa region, the vegetative groupings

SUMMARY

The methodic of overall calculation of the resources of medicinal plants demands great expenses of time and money. For the express-evaluation of the resources of some medicinal plants of the Odesa region a method of key plots by Krylova I. A. (1989) was applied. It allows to evaluate the raw material productivity of certain medicinal herb in it's typical phytocenoses by the plant's phytocenotic range.

During the summer of 2005 and 2006 the specific structure of the steppe weed vegetation in several communities on watershed plateaus and ravine slopes along the estuary shores in the three districts on the south of the Odesa region was analyzed. Productive cenopopulations of the following medicinal plants were found: Echinops ruthenicus M. Bieb. (phytocenotic range — 3 points), Helichrisum arenarium (L.) Moench. (1 — 3 points), Thymus dimorphus Klok. et Shost. (2 — 3 points), Artemisia absinthium L. (3 points), Melilotus officinalis (L.) Pall. (3 points) and others. These species can be considered a potential source of plant raw materials in areas of the steppe weed vegetation. Such data are obligatory to be reflected in corresponding materials for the organization of land exploitation.

В.М.КОВАЛЬОВ, д-р фармац. наук, проф., А.Г.СЕРБІН, д-р фармац. наук, проф., Т.О.КРАСНИКОВА, доц., Я.С.КІЧИМАСОВА, асист., О.О.ЗАТИЛЬНИКОВА, магістрант, С.В. КОВАЛЬОВ, доц.

Національний фармацевтичний університет

МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КОРЕНЕВИЩ З КОРЕНЯМИ ПІВНИКІВ БОЛОТНИХ (IRIS PSEUDACORUS)

Ключові слова: морфолого-анатомічне дослідження, паренхіма, епіблема, стилоїди, перицикл, склеренхіма, кореневище, корінь, півники

Фітохімічні лікарські препарати на основі біологічно активних речовин із рослин зайняли провідні позиції у номенклатурі лікарських засобів в Україні [11]. Це істотно відрізняло асортимент лікарських засобів від подібних у провідних країнах світу, де перевага надавалась синтетичним препаратам.

Останнім часом ситуація змінюється. У країнах Європи та Північної Америки виробництво лікарських засобів на основі рослин розвивається з випередженням порівняно з іншими препаратами. Фітохімічні препарати в США вже досягли 50 % у загальній номенклатурі [12].

У наш час в Україні зареєстровано близько 10 тис. лікарських засобів, у тому числі близько 10 % становлять фітопрепарати, з яких 48 % – імпортні, а 52 % – вітчизняні препарати. Слід відмітити, що асортимент фітохімічної продукції українських виробників не відрізняється різноманітністю та частка вітчизняних фітопрепаратів може становити 60–70 % за рахунок випуску однорідної продукції, як правило, спиртових настойок та екстрактів [11].

В Україні є достатні сировинні ресурси дикорослих рослин та рослин, що культивуються, необхідний промисловий та науковий потенціал для того, щоб забезпечити подальший розвиток робіт зі створення та виробництва фітохімічних препаратів [13, 14].

Для введення рослинної сировини в медичну практику необхідна її стандартизація. Одним з важливих факторів для розробки аналітичної нормативної документації є встановлення морфологічних та анатомічних діагностичних ознак, що особливо важливо для близьких за систематикою рослин.

Метою нашої роботи було дослідження та встановлення основних морфологічних та анатомічних ознак підземних органів півників болотних родини Півникових (*Iridaceae*) з подальшою розробкою аналітичної нормативно-технічної документації. Півники болотні були заготовлені в Харківській області восени 2006 р.

Півники болотні (*Iris pseudacorus L.*) – багаторічна трав'яниста рослина 75–160 см заввишки, кореневище товсте, довге і гіллясте; листя зелене, широколінійне або лінійно-ланцетоподібне з добре помітною довгою жилкою, до 2 см завширшки; листя обгортки зелене, по краях перетинчасте; квітки жовтого кольору з жовтогарячою плямою і пурпурними жилками, зібрани у пучки по 3–8 квіток на розгалужених стеблах, великі, на довгих квітконіжках. Плоди – видовжені тригранні коробочки з коротким носиком на верхівці, кремового або жовтогарячого кольору. Зростають по болотах, сирих берегах рік та озер, на Кавказі, в Західному Сибіру, майже по всій Україні (крім Полінного Степу та Гірського Криму) [1, 3, 8].

З літературних даних відомо, що кореневища півників містять фенолкарбонові кислоти, похідні флавоноїдів, дубильні речовини, а також ефірну олію, що має запах фіалки [4].

Кореневища півників широко застосовуються в народній медицині. Вони справляють протизапальну, антимікробну, болезаспокійливу, сечогінну дію [4, 5]. Ефірна олія використовується в аромотерапії для зняття мозкових та емоційних розладів, стимулює розвиток творчих можливостей. Застосовується як алопатичний засіб при пневмонії, ангіні, набряках, інфікованих ранах, виразках, шкірних хворобах [9]. У дерматології кореневища півників використовують разом з корінням лопуха, кропиви, шишками хмелю та іншими рослинами, у відвалах для миття голови, а також для кращого росту волосся. У складі зубних порошків їх використовують як знеболювальний засіб при прорізуванні зубів і запаленні ясен. Як відхаркувальний засіб кореневища півників входять до грудного збору разом з квітками коров'яка, плодами анісу і листям мати-й-мачухи. У російській народній медицині соком з коріння диких півників лікували золотуху [10].

У науковій медицині кореневища півників болотних використовуються у складі збору Здренка для лікування папіломатозів сечового міхура та катарів шлунка [5].

Експериментальна частина

Для анатомічних та морфологічних досліджень було використано суху, свіжу і фіксовану сировину кореневища з коренями півників болотних. Як консервант і фіксатор використовували суміш рівних частин спирту, гліцерину та води (1:1:1), як проясннювальну рідину – розчин хлоралгідрату і 3 % розчин лугу. Зрізи виконували лезом від руки. Препарати готували і фарбували за загальновідомими методиками [2, 7]. Препарат досліджували під мікроскопом МБІ-6, зрізи фотографували за допомогою фотоапарата Olympus FX 600. Результати морфологічних досліджень наведені в таблиці.

Результати морфологічних досліджень кореневищ півників болотних

Зовнішні ознаки	Кореневища півників болотних
Форма	Цільні або розщеплені, нерівномірно стовщені, м'ясисті кореневища.
Поверхня	Зі слідами вилучених коренів на нижній стороні і поперечними слідами відмерлих листків на верхній стороні.
Розмір	До 10 см завдовжки, до 3 см завтовшки.
Колір	Зовні землисто-бурий, на зламі лілувато-рожевий.
Запах	Слабкий.
Смак	Злегка в'язкий

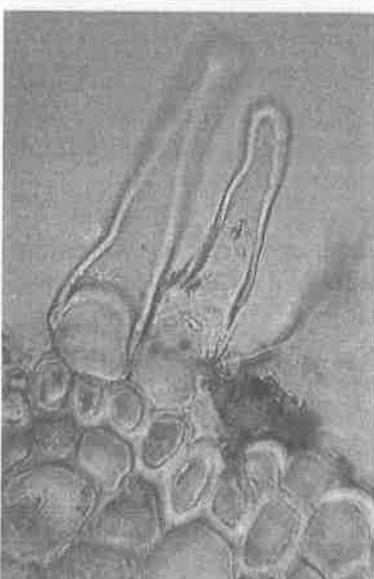


Рис. 1. Парні волоски епіблеми

Лікарською сировиною є кореневища з коренями півників болотних, їх якість регламентувалась ФС 42-17-72 [5]. Для встановлення анатомічних ознак кореневища і коренів півників болотних нами були використані сучасні методики.

Анатомічне дослідження

Для встановлення ідентичності сировини було досліджено анатомічні діагностичні ознаки кореневища з коренями півників болотних.

Півники болотні. Коріння покрите епіблемою з кореневими волосками. Волоски одноклітинні, з потовщеною оболонкою, часто зігнуті. Крім того, серед них зустрічаються парні волоски, тобто розташовані близько один до одного, що є діагностичною відмінністю для даного об'єкта (рис. 1). Первинна кора і центральний циліндр добре виражені. Вона представлена екзодермою, мезодермою й ендодермою. Екзодерма представлена 3–4 шарами щільно зімкнутих клітин із злегка

потовщеними клітинними стінками. Переважаюча тканиною мезодерми є пухка запасаюча паренхіма, представлена щільно зімкнутими клітинами без вираженого потовщення клітинних оболонок. У міжклітинниках не зустрічаються стиліди. Клітини мезодерми накопичують крохмальні зерна. Ендодерма добре розвинена, складається з характерних для однодольних рослин клітин з U-подібними потовщеннями клітинних оболонок, між якими зустрічаються пропускні клітини з тонкостінними оболонками. Добре виражений перицикл оточує поліарний радіальний провідний пучок. Флоема розвинена слабо. Як правило, в радіальному пучку виділяються чотири крупні судини ксилеми, між якими розташовується склеренхіма із слабо потовщеними стінками.

Кореневище рослини вкрите одношаровою епідермою, клітини епідерми тонкостінні з коричневим вмістом, продихи і трихоми відсутні. Межу між первинною корою і центральним циліндром можна розрізнити за кільцем дрібних провідних пучків, які на периферії зустрічаються частіше, але мають маленькі розміри, до центру їх кількість зменшується, а розмір зростає. За будовою пучки центрофлоемні (рис. 2). Колатеральні пучки не зустрічаються. Серед клітин флоеми є клітини паренхіми, заповнені простими концентричними крохмальними зернами. Судини провідних пучків пористі та спіральні. Запасаюча паренхіма становить основну масу кореневища. Її клітини крупні з потовщеними оболонками, міжклітинники трикутні. Клітини часто містять крохмаль, а в міжклітинниках зустрічаються стиліди квадратної і подовженої форми.

Висновки

1. Уперше встановлені морфолого-анатомічні ознаки підземних органів півників болотних для стандартизації їх лікарської рослинної сировини і розробки відповідної нормативно-аналітичної документації.

2. Вивчені особливості будови епідерми, паренхіми, ендодерми та провідних пучків.

3. Встановлено наявність у клітинах паренхіми крохмальних зерен та кристалів, а в міжклітинниках — стилідів.

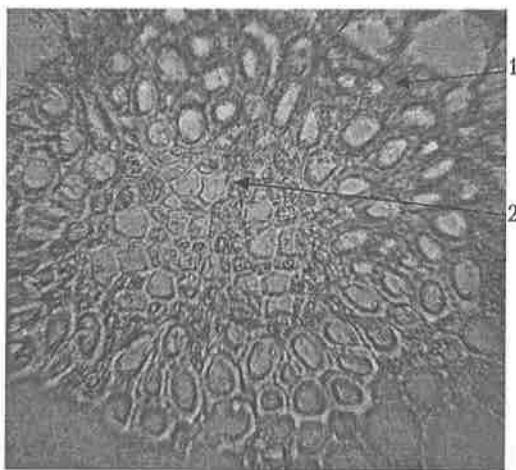


Рис. 2. Центрофлоемний пучок кореневища:
1 — ксилема, 2 — флоема

- Барыкина Р.П., Веселова Т.Д., Девятов А.Г. и др. Основы микротехнических исследований в ботанике: Справочное руководство. — М.: Изд-во МГУ, 2000. — 127 с.
- Государственная фармакопея СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1987.
- Грин Н., Старт У., Тейлор Д. Биология: в 3-х т. / Под ред. Р.Сопера. — М.: Мир, 1990. — Т. 1. — 367 с.
- Губергриц А.Я., Соломченко Н.И. Лекарственные растения Донбасса. — Изд. 5. — Донецк: Донбас, 1990. — С. 82–84.
- Дихтярев С.И., Ветров П.П., Комисаренко Н.Г. и др. // Актуальные проблемы создания новых лекарственных средств: Тез. докл. — СПб, 1996. — 87 с.
- Дихтярев С.И. // Фитотерапия в Украине. — 1998. — № 1. — 16–17 с.
- Ковальов В.М., Попова Н.В., Кисличенко В.С. та ін. Практикум по фармакогнозії. — Х.: Золотые страницы, 2003.
- Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия: Учебное пособие / Под ред. Яковлева Г.П., Голиновой К.Ф. — СПб.: Спецлит, 2004. — 713–714 с.
- Михайлов И.В. Современные препараты из лекарственных растений: Справочник. — М.: АСТ Астрель, 2003. — 319 с.
- Носаль Іван. Від рослини — до людини. Розповіді про лікувальні та лікарські рослини України. — К.: Веселка, 1992. — 258–260 с.

11. Определитель высших растений Украины. / Ред. коллегия: Прокудин Ю.Н., Заверуха Б.В., Чопик В.И. — К.: Наукова думка, 1987. — 404—405 с.
12. Растительные ресурсы России и сопредельных государств: цветковые растения, их химический состав, использование: семейства Butomaceae-Turphaceae. — СПб.: Наука, 1994. — 77—82 с.
13. Регистр лікарських засобів України / За ред. О.В.Стефанова. — К., 2000. — 792 с.
14. Родионенко Г.И. Ирисы. — М.: Колос, 1981.
15. Флора СССР, Т. 4 / Ботанический институт Академии Наук СССР / Под. ред. В.Л.Комарова. — Ленинград, 1935. — 511—577 с.

Надійшла до редакції 02.10.2007.

*В.Н.Ковалев, А.Г.Сербин, Т.А.Красникова, Я.С.Кичимасова,
О.А.Затыльникова, С.В.Ковалев*

МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОРНЕВИЩ С КОРНЯМИ ИРИСА БОЛОТНОГО (IRIS PSEUDACORUS)

Ключевые слова: морфолого-анатомическое исследование, паренхима, эпифлема, стиллоиды, перицикл, склеренхима, корневище, корень, ирисы

В результате проведенных анатомических исследований установлены общие и отличительные микроскопические диагностические признаки подземных органов ириса болотного. Установленные диагностические признаки могут быть использованы при разработке нормативно-технической документации.

*V.M.Kovalyov, A.G.Serbin, T.O.Krasnicova, Y.S.Kichimasova,
O.O.Zatylnikova, S.V.Kovalyov*

MORPHOLOGIK, ANATOMIC RESEARCH OF RHIZOMES WITH ROOTS YELLOW IRIS

Key words: morphological, anatomical research, parenchyma, epiblema, styloids, pericycle, sclerenchyma, rhizome, root, irises

SUMMARY

The present anatomical research deals with of the microdiagnostic common and distinctive features of the underground organs of Yellow iris. The established anatomical diagnostic peculiarities could be used in working out of the normative technical documentation.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

УДК 582.975:547.466

*П.Ю.ШКРОБОТЬКО, асист., В.С.ДОЛЯ, д-р фармац. наук, проф.,
М.С.ФУРСА, д-р фармац. наук, проф.*

*Запорізький державний медичний університет,
Ярославська державна медична академія*

ДОСЛІДЖЕННЯ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ПІДЗЕМНИХ ОРГАНІВ ВАЛЕРІАНИ ТРИКРИЛОЇ ТА ВАЛЕРІАНИ ФЕДЧЕНКА

Ключові слова: валеріана трикрила, валеріана Федченка, амінокислоти

Валеріана лікарська (*Valeriana officinalis L.s.l.*) здавна знаходить різноманітне застосування в медицині і найбільш досліджена в хімічному відношенні [2]. Інші
© Колектив авторів, 2008

види валеріани, наприклад, валеріану трикрилу (*V. Tripteris L.*) та валеріану Федченка (*V. Fedschenkoi Coincy*), зокрема їх амінокислотний склад, досліджено недостатньо.

Метою даного дослідження є проведення порівняльної характеристики амінокислотного складу підземних органів зазначених валеріан.

Об'єкти та методи дослідження

Об'єктами дослідження були кореневища дикорослої валеріани трикрилої та валеріани Федченка, зібрани у фазу цвітіння. Їх амінокислотний склад аналізували за допомогою амінокислотного аналізатора Hitachi моделі 835 на колонці $0,26 \pm 15$ см так, як описано раніше [3].

Результати дослідження та їх обговорення

З узагальнених даних (табл.) видно, що в підземних органах кожного з аналізованих видів валеріани нами виявлено по 20 амінокислот, вміст яких досить близький при монотипній спрямованості їх накопичення. Так, в обох випадках домінували глютамінова та аспарагінова кислоти. Головним чином ці види валеріани різнилися за вмістом аргініну та оксипроліну і меншою мірою за вмістом лізину та орнітину. Можливо, отримані дані свідчать про доцільність віднесення валеріани Федченка та валеріани трикрилої до одної секції роду валеріана, але до різних підсекцій: валеріани Федченка — до Subsect. 1. *Alpestres* Mikheev, а валеріани трикрилої — до Subsect. 2. *Altaicae* Gorbunov [1].

Амінокислотний склад кореневищ валеріани трикрилої та валеріани Федченка

Амінокислоти	Вміст, мг/100 мг		Амінокислоти	Вміст, мг/100 мг	
	1	2		1	2
Аланін	0,22	0,23	Лізин	0,16	0,11
Аргінін	0,32	0,18	Метіонін	0,03	0,05
Аспарагінова кислота	0,35	0,36	Оксилізин	0,01	0,01
			Оксипролін	0,13	0,29
Валін	0,21	0,22	Орнітин	0,11	0,05
Гистидин	0,06	0,05	Пролін	0,19	0,17
Гліцин	0,24	0,25	Серін	0,21	0,23
Глютамінова кислота	0,52	0,44	Тирозин	0,04	0,07
			Треонін	0,20	0,19
Ізолейцин	0,16	0,16	Фенілаланін	0,16	0,16
Лейцин	0,28	0,30	Цистеїн	0,01	0,01
Загальна сума амінокислот				3,41	3,34

Умовні позначення: 1 — валеріана трикрила, кореневища якої зібрані у Закарпатській області в Тячівському районі у Карпатському заповіднику в Уюльському лісництві в міжгір'ї «Гребінь» на вапнякових скелях; 2 — валеріана Федченка, кореневища якої зібрані у Таджикистані у 2 км на схід від Анзобського перевалу в тіні скель біля вершини гребня на північному схилі.

Висновки

1. Уперше проаналізовано якісний склад та кількісний вміст 20 амінокислот, що містяться у кореневищах валеріани трикрилої (*Valeriana tripteris L.*) та валеріани Федченка (*V. Fedschenkoi Coincy*).

2. Відзначена близькість вмісту як загальної суми, так і більшості окремих амінокислот, виявлених у підземних органах досліджуваних видів валеріани, незважаючи на віддаленість місць їх зростання.

- Горбунов Ю.Н. Валерианы флоры России и сопредельных государств. — М.: Наука, 2002. — 2008 с.
- Фурса Н.С., Зотов А.А., Дмитрук С.Е., Фурса С.Н. Валериана в фитотерапии. — Томск: Изд-во НТЛ, 1998. — 212 с.
- Шкроботъко П.Ю., Парфенов А.А., Доля В.С., Фурса Н.С. // Запорож. мед. журн. — 2007. — № 4. — С. 145—147.

Надійшла до редакції 07.04.2008.

П.Ю.Шкроботъко, В.С.Доля, Н.С.Фурса

ИЗУЧЕНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ПОДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ
ВАЛЕРИАНЫ ТРЕХКРЫЛОЙ И ВАЛЕРИАНЫ ФЕДЧЕНКО

Ключевые слова: валериана трехкрылая, валериана Федченко, аминокислоты

При анализе аминокислотного состава корневищ валерианы трехкрылой (*Valeriana tripteris* L.) и валерианы Федченко (*V. Fedschenkoi* Coincy) определено содержание 20 аминокислот и отмечена близость содержания как их общей суммы, так и большинства отдельных из них, несмотря на отдаленность мест произрастания валериан.

P.J.Shkrobotko, V.S.Dolja, N.S.Fursa

THE STUDY OF THE COMPOSITION OF AMINOACIDS OF RHIZOMES
OF VALERIANA TRIPTERIS L. AND VALERIANA FEDSCHENKOI COINCY

Key words: valeriana tripteris, Valeriana Fedschenkoi, amino acids

SUMMARY

At the analysis of an aminoacidic structure of rhizomes *Valeriana tripteris* L. and *Valeriana Fed-schenkoi* Coincy the contents 20 amino acids is determined and the affinity of the contents both their total sum, and majority separate from them, despite of remoteness of places of *Valerianas* is marked.

ШАНОВНІ ДРУЗІ!

Передплату на «ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

можна здійснити через:

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

Редакція