

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВІСНИК 
ФАРМАЦІЇ

NEWS
OF PHARMACY

№2(46)2006

Харків
Видавництво НФаУ

Спонсори:

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Редакційна колегія:

В.П.Черних — головний редактор
О.І.Тихонов — заступник головного редактора

П.О.Безуглий, В.В.Болотов, В.П.Георгієвський, І.С.Гриценко,
Т.А.Грошовий, С.М.Дроговоз, Т.В.Жукова (*відповідальний секретар*),
І.А.Зупанець, Б.С.Зіменковський, С.М.Коваленко, О.М.Котенко
(*директор видавництва*), З.М.Мнушко, В.Д.Орлов, М.Ф.Пасічник,
І.М.Перцев, Б.А.Самура, А.М.Сердюк, Ю.П.Спіженко,
О.В.Стефанов, В.М.Толочко

Редакційна рада:

С.А.Андронаті (Одеса), Ю.Л.Волянський (Харків), Gerassim Milchev Kitanov (Sofia),
О.І.Гризодуб (Харків), В.І.Грищенко (Харків), О.П.Гудзенко (Луганськ),
Д.І.Дмитрієвський (Харків), Т.Г.Калинюк (Львів), Ю.М.Краснопольський (Харків),
В.Й.Кресюн (Одеса), М.О.Лозинський (Київ), І.А.Мазур (Запоріжжя),
В.І.Мальцев (Київ), В.П.Музиченко (Львів), Б.Л.Парновський (Львів),
Piotr Szefer (Gdansk), В.В.Петренко (Запоріжжя), В.І.Прокопшин (Кишинів),
Stefan Dimitrov Nikolov (Sofia), Ю.П.Теміров (Харків), М.М.Тимченко (Харків),
Ю.Г.Федченко (Харків), Zoltan Vincze (Budapest), Л.В.Яковлева (Харків),
Т.Г.Ярних (Харків)

У черговому випуску журналу надані оригінальні роботи з реакційної здатності біологічно активних речовин, аналізу лікарських препаратів та лікарської рослинної сировини; розглянуті окремі напрямки досліджень з економіки, менеджменту та маркетингу у фармацевтичній сфері; висвітлені деякі питання технології лікарських препаратів, представлені роботи з експериментальної та клінічної фармакології і комплексні дослідження зв'язку “структура — фармакологічна дія”.

Для науковців, провізорів, лікарів, організаторів системи охорони здоров'я.

Рекомендовано Вченою Радою Національного фармацевтичного університету
(протокол №10 від 08.06.2006 р.)

Журнал “Вісник фармації” включений до затвердженого ВАК України переліку видань з фармацевтичних та медичних наук для опублікування результатів дисертаційних робіт

З 2002 року Chemical Abstracts Service здійснює відбір та розміщення електронних версій рефератів журналу “Вісник фармації” на своїй веб-сторінці:
<http://www.cas.org> (код журналу: VFIAA2)

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 531.1:547.835.33:661.721.4

РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ПОХІДНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ. XVI.* КІНЕТИКА РЕАКЦІЇ ЛУЖНОГО ГІДРОЛІЗУ МЕТИЛОВИХ ЕФІРІВ 3,5-ДИХЛОР-N-АРИЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ У БІНАРНОМУ РОЗЧИННИКУ ДІОКСАН-ВОДА

О.М.Свечнікова, С.Г.Ісаєв, І.О.Сорокіна, О.М.Сергієнко, О.І.Павлій

Національний фармацевтичний університет

Досліджена кінетика реакції лужного гідролізу замішених 3,5-дихлор-N-ФАК у бінарному розчиннику діоксан-вода в інтервалі температур 45-85°C. Встановлено, що досліджена реакційна серія відповідає рівнянню Гаммета. Показана відповідність ізокінетичного співвідношення з ентальпійним типом контролю, визначена ізокінетична температура. Розраховані бімолекулярні константи швидкості реакції, енергія, ентальпія, ентропія та вільна енергія активації. Проаналізовано вплив електронної природи та положення замісників у неантраніловому фрагменті молекули субстрату на ці параметри.

Як свідчать роботи вітчизняних [2-6, 13, 18-21] та зарубіжних [12, 14, 22-25] вчених, похідні N-фенілантранілових кислот являють собою малотоксичні речовини, які обумовлюють високу проти-запальну, анагетичну, діуретичну, нейролептичну, жовчогінну та інші види біологічної дії. Тому ми вважали за доцільне синтезувати метилові ефіри 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот (3,5-дихлор-N-ФАК), вивчити їх реакційну здатність та біологічну активність. Слід відзначити, що реакція лужного гідролізу ефірів N-ФАК є одним з імо-

вірних шляхів їх метболізму в організмі, з одного боку, а з другого — ефіри є вихідними речовинами для синтезу алкіл-, ариламідів та гідразидів [5] відповідних кислот. У літературі закономірності гідролізу метилових ефірів 3,5-дихлор-N-ФАК не описані.

Продовжуючи серію робіт [1, 2, 7, 8, 9, 15-17] з вивчення реакційної здатності біологічно активних галоген- та нітропохідних N-ФАК, досліджена кінетика реакції лужного гідролізу 4'-замішених метилових ефірів 3,5-дихлор-N-ФАК у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об.% діоксану) в інтервалі температур 45-85°C. Реакція проходить за рівнянням, відображеним на схемі 1.

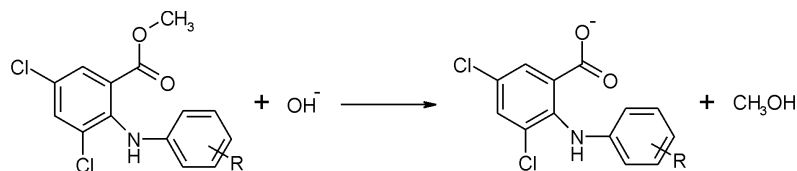
Процес підпорядковується кінетичному рівнянню другого порядку:

$$\frac{dx}{dt} = k(a-x)(b-x), \quad (1)$$

де: a, b — вихідні концентрації ефіру та луку (моль · л⁻¹) відповідно;

x — концентрація продукту реакції (моль · л⁻¹) у момент часу t (с);

k — бімолекулярна константа швидкості реакції (л · моль⁻¹ с).



де: R=H (1); 4'-CH₃ (2); 3',4'-(CH₃)₂ (3); 4'-OCH₃ (4); 4'-OC₂H₅ (5); 4'-OC₃H₇ (6); 4'-Cl (7); 4'-Br (8).

Схема 1

* Повідомлення XV див. у [9].

Таблиця 1

Константи швидкості (K) лужного гідролізу метилових ефірів
3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот при різних температурах

Сполука	R	$k \cdot 10^2, \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ при T, K				
		318 K	328 K	338 K	348 K	358 K
1	H	1,43±0,04	2,41±0,06	3,85±0,07	6,17±0,08	8,81±0,01
2	4'-CH ₃	0,97±0,03	1,55±0,08	2,75±0,06	4,22±0,07	6,45±0,08
3	3',4'-(CH ₃) ₂	0,78±0,05	1,34±0,07	2,25±0,06	3,55±0,09	5,75±0,06
4	4'-OCH ₃	0,73±0,07	1,27±0,03	2,18±0,08	3,43±0,04	5,65±0,07
5	4'-OC ₂ H ₅	0,71±0,07	1,21±0,03	1,95±0,04	3,13±0,07	5,19±0,06
6	4'-OC ₃ H ₇	0,62±0,02	1,17±0,07	1,90±0,05	3,04±0,08	4,70±0,09
7	4'-Cl	2,62±0,04	4,05±0,05	6,14±0,08	9,71±0,09	14,45±0,10
8	4'-Br	2,47±0,03	4,19±0,06	6,15±0,10	9,25±0,07	14,52±0,10

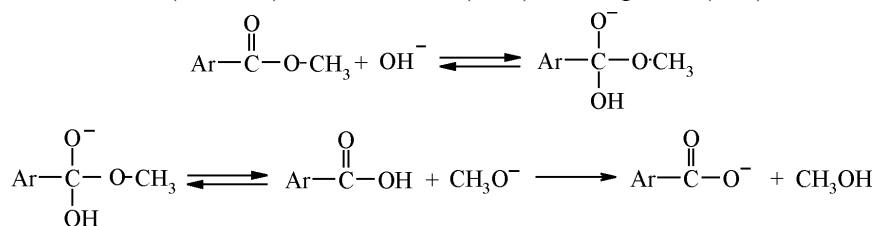
Розподіл змінних та інтегрування рівняння (1) дозволяють визначити константу швидкості реакції:

$$k = \frac{2,303}{t(b-a)} \lg \frac{a(b-x)}{b(a-x)} \quad (2)$$

Одержане значення k корегувалося на об'ємне розширення розчинника при зміні температури досліду від 25°C до t°C множенням на фактор $T = d_{25}/d_t$, де d_{25} та d_t — щільність бінарного розчинника діоксан-вода при температурах 25°C та t°C.

Константи швидкості реакції розраховували за зміною концентрації натрію гідроксиду в часі за рівнянням (2). Співвідношення концентрацій нуклеофілу та субстрату змінювали, але значення константи швидкості реакції при цьому не змінювались у межах помилки експерименту, тобто реакція описується кінетичним рівнянням другого порядку.

Значення констант швидкості досліджуваної реакційної серії визначається електронною природою та положенням замісників в неантраніловому фрагменті молекули 3,5-дихлор-N-ФАК (табл. 1). Введення донорних замісників до молекули складного ефіру зменшує швидкість реакції. Акцепторні замісники викликають зворотний ефект через те, що стабілізують аніон 3,5-дихлор-N-ФАК за рахунок більшої делокалізації його заряду. Це вказує на зростання електронної щільності на реакційному центрі при переході від вихідного стану до активованого комплексу і дозволяє припустити, що лужний гідроліз метилових ефірів 3,5-дихлор-N-ФАК проходить за відомим з літератури [10] механізмом ВАС2 (схема 2).



Кількісна оцінка впливу електронної природи замісників на реакційну здатність метилових ефірів 3,5-дихлор-N-ФАК здійснювалась за рівнянням Гаммета (табл. 2). Дані табл. 2 свідчать, що величини реакційного параметра ρ позитивні, що додатково підтверджує ВАС2 механізм лужного гідролізу вивчаємої реакційної серії. Невеликі величини ρ пояснюються віддаленістю замісників від реакційного центру субстрату. Слід відзначити, що одержані значення ρ практично збігаються із значенням ρ цієї ж реакції для 4'-заміщених β -диметиламіноетилових ефірів 4-хлор-N-фенілантранілових кислот, метилових ефірів 2',4'-заміщених 4-нітро-N-фенілантранілових кислот [15-17]. Це дозволяє припустити спільний механізм передачі електронних впливів на реакційний центр. Величина ρ зі зростанням температури зменшується, тобто знижується чутливість реакційного центру до впливу замісників.

Для всіх речовин вказаної реакційної серії виконується рівняння Ареніуса:

$$\ln k = \ln A - \frac{E_A}{RT} \quad (3)$$

Розраховані за рівнянням (3) величини енергії активації (E_A) та логарифми передекспоненціального фактора ($\ln A$) наведені у табл. 3. Введення електронодонорних замісників у молекулу ефіру 3,5-дихлор-N-ФАК закономірно підвищує енергію активації; електроноакцепторні замісники викликають зворотний ефект. Кореляція залежності E_A від σ -констант Гаммета статистично невірогідна.

За рівнянням Ейринга [11] обчислені ентальпія (ΔH^\ddagger) та ентропія (ΔS^\ddagger) активації. Вільна енергія

Таблиця 2

Параметри рівняння Гаммета ($\lg k = \lg k_0 + \rho \cdot \sigma$) реакції лужного гідролізу метилових ефірів 3,5-дихлор-N-фенілантранілової кислоти при різних температурах

T, K	ρ	$\lg k_0$	r	S
318	1,093±0,055	-2,843±0,013	0,998	$1,2 \cdot 10^{-2}$
328	1,023±0,040	-2,621±0,009	0,999	$9,1 \cdot 10^{-3}$
338	0,933±0,046	-2,421±0,010	0,998	$1,2 \cdot 10^{-2}$
348	0,912±0,045	-2,226±0,011	0,998	$1,2 \cdot 10^{-2}$
358	0,858±0,052	-2,039±0,012	0,997	$1,3 \cdot 10^{-3}$

Таблиця 3

Кінетичні параметри активації (E_A , $\ln A$) реакції лужного гідролізу метилових ефірів 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот

Сполука	R	E_A кдж/моль ⁻¹	$\ln A$	r	S
1	H	43,4±1,9	9,8±0,7	0,998	$2,79 \cdot 10^{-2}$
2	4'-CH ₃	45,4±2,5	10,2±0,9	0,998	$3,60 \cdot 10^{-2}$
3	3',4'-(CH ₃) ₂	47,0±0,8	10,6±0,3	0,999	$1,18 \cdot 10^{-2}$
4	4'-OCH ₃	48,2±1,2	10,9±0,4	0,998	$1,70 \cdot 10^{-2}$
5	4'-OC ₂ H ₅	46,6±1,8	10,47±0,7	0,998	$2,65 \cdot 10^{-2}$
6	4'-OC ₃ H ₇	47,5±2,6	10,6±1,0	0,997	$3,80 \cdot 10^{-2}$
7	4'-Cl	40,6±1,8	9,3±0,7	0,998	$2,66 \cdot 10^{-2}$
8	4'-Br	41,1±2,4	9,5±0,8	0,998	$3,44 \cdot 10^{-2}$

активації (ΔG^\ddagger) вирахована за другим принципом термодинаміки. Одержані дані наведені в табл. 4. Ентропія активації для усіх сполук негативна, що додатково підтверджує ВАС2 механізм вивчаємої реакції. Великі абсолютні значення ΔS^\ddagger вказують на високосиметричну будову інтермедіату, що утворюється. Введення акцепторних замісників до молекули викликає зростання абсолютного значення ΔS^\ddagger та зменшення ΔH^\ddagger . Значення ΔH^\ddagger невеликі, що свідчить про синхронність цієї реакції. Лінійна кореляція ΔH^\ddagger та ΔS^\ddagger від σ -констант замісників статистично недостовірна. Вплив замісників на величину вільної енергії активації аналогічний їх впливу на ΔH^\ddagger). Цікаво відзначити, що

ентальпійний та ентропійний внески до ΔG^\ddagger є близькими.

Для перевірки існування ізокінетичного співвідношення у досліджуваній реакційній серії вивчалися кореляції $\Delta H^\ddagger - \ln kT$, $\Delta H^\ddagger - \Delta S^\ddagger$, $\rho - 1/T$ (табл. 5). Їх лінійний характер підтверджений методом регресійного аналізу з використанням F-критерію Фішера. Розраховані з цих залежностей величини ізокінетичної температури β є близькими до величин β , одержаних незалежним шляхом (табл. 6) за рівнянням:

$$\lg k_{T_2} = const + \lambda \lg k_{T_1} \quad (4)$$

Величина β знаходиться вище досліджуваного температурного інтервалу, що свідчить про ен-

Таблиця 4

Термодинамічні параметри активації (ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger , ΔG^\ddagger) реакції лужного гідролізу метилових ефірів 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот

Сполука	R	ΔG^\ddagger , кдж/моль					ΔH^\ddagger кДж · моль ⁻¹	ΔS^\ddagger дж · гр. ⁻¹ · моль ⁻¹	r	S	T ΔS кДж · моль ⁻¹ 318К
		318К	328К	338К	348К	358К					
1	H	95,4	97,1	98,8	100,5	102,2	40,6±2,0	-172,2±6,0	0,998	$2,85 \cdot 10^{-2}$	-56,5
2	4'-CH ₃	96,5	98,2	99,9	101,6	103,2	42,6±2,5	-169,4±7,4	0,998	$3,56 \cdot 10^{-2}$	-55,6
3	3',4'-(CH ₃) ₂	96,9	98,6	100,2	101,9	103,6	44,2±0,8	-165,8±2,4	0,999	$1,15 \cdot 10^{-2}$	-54,4
4	4'-OCH ₃	97,1	98,8	100,4	102,0	103,7	45,3±1,2	-163,0±3,5	0,998	$1,68 \cdot 10^{-2}$	-53,5
5	4'-OC ₂ H ₅	98,6	100,2	101,8	103,5	105,1	46,8±1,8	-162,8±5,3	0,998	$2,55 \cdot 10^{-2}$	-53,4
6	4'-OC ₃ H ₇	98,3	99,9	101,5	103,1	104,7	47,1±2,7	-161,0±8,1	0,997	$3,89 \cdot 10^{-2}$	-52,8
7	4'-Cl	93,8	95,6	97,3	99,0	100,8	38,7±1,8	-173,4±5,4	0,998	$2,60 \cdot 10^{-2}$	-56,9
8	4'-Br	93,9	95,7	97,4	99,1	101,0	37,8±1,9	-176,4±5,7	0,998	$2,75 \cdot 10^{-2}$	-57,9

Таблиця 5

Визначення ізокінетичної температури. Кореляційні параметри рівняння $y=a+bx$ залежності кінетичних та активаційних параметрів реакції лужного гідролізу метилових ефірів 3,5-дихлор- N-фенілантранілових кислот

x	y	a	b	r	S	β , K
lg k ₃₁₈	ΔH^\ddagger	$(35,6 \pm 1,3) \cdot 10^2$	$(-12,6 \pm 1,5) \cdot 10^3$	0,995	358	615
lg k ₃₂₈	ΔH^\ddagger	$(28,4 \pm 1,8) \cdot 10^2$	$(-13,7 \pm 1,2) \cdot 10^3$	0,995	341	606
lg k ₃₃₈	ΔH^\ddagger	$(21,1 \pm 2,4) \cdot 10^2$	$(-13,6 \pm 1,5) \cdot 10^3$	0,988	402	645
lg k ₃₄₈	ΔH^\ddagger	$(22,4 \pm 1,2) \cdot 10^2$	$(-14,2 \pm 1,3) \cdot 10^3$	0,987	384	656
lg k ₃₅₈	ΔH^\ddagger	$(28,1 \pm 1,4) \cdot 10^2$	$(-16,4 \pm 1,5) \cdot 10^3$	0,988	397	615
ΔS^\ddagger	ΔH^\ddagger	$(35,2 \pm 2,4) \cdot 10^3$	619 \pm 11	0,996	80,6	619
I/T	ρ	-1,00 \pm 0,05	664 \pm 15	0,986	1,78 \cdot 10 ⁻²	661

Таблиця 6

Визначення ізокінетичної температури β . Кореляційні параметри рівняння $\lg k_{T_2} = \text{const} + x \lg k_{T_1}$ реакції лужного гідролізу метилових ефірів 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот

Температура, K		χ	r	S	β , K
T ₁	T ₂				
318	328	0,9352	0,997	2,04 \cdot 10 ⁻²	668
318	338	0,8546	0,998	1,46 \cdot 10 ⁻²	537
318	348	0,8362	0,998	1,31 \cdot 10 ⁻²	670
318	358	0,7863	0,997	1,53 \cdot 10 ⁻²	665
328	338	0,9097	0,997	1,85 \cdot 10 ⁻²	588
328	348	0,8903	0,997	1,67 \cdot 10 ⁻²	688
328	358	0,8372	0,996	1,80 \cdot 10 ⁻²	675
338	348	0,9178	0,991	3,01 \cdot 10 ⁻²	519
338	358	0,8582	0,984	3,71 \cdot 10 ⁻²	558
348	358	0,9372	0,996	1,95 \cdot 10 ⁻²	626

тальпійний тип контролю реакції лужного гідролізу метилових ефірів 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот.

Метиліові ефіри 3,5-дихлор-N-арилантранілових кислот (1-8) проявляють протизапальну, анагетичну, діуретичну активність. За класифікацією К.К.Сидорова синтезовані ефіри при внутрішньошлунковому введенні належать до класу малотоксичних речовин (DL₅₀=1530-1840 мг/кг).

Експериментальна частина

Синтез вихідних 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот проводили за методом [3, 4].

Метиліовий ефір 3,5-дихлор-N-фенілантранілової кислоти (1). Суміш 2,82 г (0,01 моль) 3,5-дихлор-N-фенілантранілової кислоти і 0,75 мл концентрованої сульфатної кислоти в 30 мл абсолютного метанолу нагрівають на хімічному водяному нагрівнику протягом 5 год. Після охолодження реакційну суміш виливають у воду. Осад відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід — 2,52 г (85%). Кристалізують з водного метанолу.

Сполуки 2-8 одержують аналогічно.

Кінетичні вимірювання здійснювали за методикою, описаною у роботі [17]. Концентрацію натрію гідроксиду в розчині визначали потен-

ціометричним титруванням на іономірі ЕВ-74 стандартним водним розчином соляної кислоти. Кінетику реакції вивчали при 45, 55, 65, 75, 85°C. Досліди проводили у триразовому повторенні і передбачали 6-8 вимірів (глибина перетворень не менше 80%). Оцінку точності одержаних результатів здійснювали методом математичної статистики (достовірна ймовірність — 0,95) [7].

ВИСНОВКИ

1. Вивчена кінетика реакції лужного гідролізу біологічно активних метилових ефірів 3,5-дихлор-N-арилантранілових кислот у широкому температурному інтервалі.

2. Одержані дані вказують на підпорядкованість досліджуваної реакційної серії рівнянню Гаммета при всіх досліджуваних температурах. Невелика чутливість реакційного центру до впливу замісників в неантраніловому фрагменті молекули зменшується з підвищенням температури проведення реакції.

3. Проаналізований вплив природи та положення замісників у неантраніловому фрагменті молекули на численні кінетичні (lg k₃₁₈, lg k₃₂₈, lg k₃₃₈, lg k₃₄₈, lg k₃₅₈) та активаційні (ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger , ΔG^\ddagger , E_a, ln A) параметри реакції лужного гідролізу.

4. Численними тестами доведена ізокінетичність реакції лужного гідролізу з ентальпійним типом контролю та підтверджений її ВАС2 механізм з утворенням високосиметричного інтермедіату.

5. Результати досліджень дають змогу прогнозувати реакційну здатність будь-яких сполук цього ізоструктурного ряду, що дозволяє використовувати для молекулярного дизайну активні фармакофори та оптимізацію їх синтезу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гайдукевич А.Н., Арсеньєва Т.И., Свечникова Е.Н., Микитенко Е.Е. // *ЖОХ*. — 1992. — Т. 62, вып. 7. — С. 1589-1591.
2. Ісаєв С.Г., Свечникова О.М., Павлій О.І. // *Фармац. журн.* — 2002. — №5. — С. 63-68.
3. Ісаєв С.Г., Зупанець І.А., Павлій О.О., Брунь Л.В. // *Вісник фармації*. — 2001. — №3 (27). — С. 44-45.
4. Ісаєв С.Г. // *Фізіологічно активні речовини*. — 1999. — №1 (27). — С. 38-42.
5. Ісаєв С.Г., Сорокіна І. О., Павлій О. І. та ін. // *Актуальні питання фармац. та мед. науки і практики*. — Запоріжжя, 2006. — Вып. 15, Т. 1. — С. 30-33.
6. Канурний І.І. *Стреспротективна активність глюкозиламонієвої солі заміщеної фенілантранілової кислоти: Автореф. дис. ... канд. біол. наук.* — К., 2005. — 19 с.
7. Львовский Е.Н. *Статистические методы построения эмпирических формул*. — М.: Высш. шк., 1988. — С. 41-49.
8. Свечникова О.М., Ісаєв С.Г., Павлій О.І. та ін. // *Вісник фармації*. — 2002. — №3 (31). — С. 22-25.
9. Свечникова О.М., Ісаєв С.Г., Павлій О.О., Сергієнко О.М. // *Вісник фармації*. — 2006. — №1 (45). — С. 8-12.
10. Черних В.П., Зіменковський В.С., Гриценко І.С. *Органічна хімія*. — Х.: Основа, 1995. — Кн. 2. — С. 412-413.
11. Эйринг Г., Хин С.Г., Лин С.М. *Основы химической кинетики*. — М.: Мир, 1983. — 528 с.
12. Andersen Kim Vilbour, Larsen, Sine Buchardt Ole // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* — 1989. — Pt 2. — P. 1443-1447.
13. Chikina E.L., Isaev S.G., Svechnikova E.N., Zhegunova G.P. // *Proceedings of the IVTN-2004 Computer applications in scientific researches IVTN-2004*. — Moscow, 2004. — P. 31.
14. Corrasco R., Pillon R., Elcuero J. et al. // *Synth. Commun.* — 1989. — Vol. 19, №11. — P. 2077-2080.
15. Gaydukevich A.N., Svechnikova E.N., Sim G. // *Organic Reactivity*. — 1987. — Vol. XXIV. Iss. 2 (8). — P. 131-142.
16. Gaydukevich A.N., Svechnikova E.N., Mikitenko E.Ye. // *Organic Reactivity*. — 1987. — Vol. XXIV. Iss. 3 (87). — P. 348-357.
17. Gaydukevich A.N., Svechnikova E.N., Kazak G.P., Kostina T.A. // *Organic Reactivity*. — 1986. — Vol. XXIII. Iss. 4 (84). — P. 440-443.
18. Gursog A., Demirayak S., Cesur Z. et al. // *Pharmazie*. — 1990. — Vol. 45, №4. — P. 246-250.
19. Isaev S.G. // *Drugs for Man*. — Moscow, 1998. — Vol. 4. — P. 281-282.
20. Isaev S.G. // *Drugs for Man*. — Kaunas, 1997. — Vol. 5. — P. 282-283.
21. Kanurniy I. // *Abstracts of the XI World Congr. of Psychiatry*. — Hamburg, 1999. — P. 248.
22. Shalaby A.M., El-Eraky W. // *35-th IUPAC Congr.* — Istanbul, 1995. — P. 735.
23. Srivastava Sh. K., Pathank R.B., Bahel S.C. // *Ind. Chem. Soc.* — 1989. — Vol. 66, №3. — P. 210-212.
24. Vanugopal Deepa, Randya Deepti, Nair K.B. // *J. Ind. Chem. Soc.* — 1989. — Vol. 66, №5. — P. 344-345.
25. Xunfeng Mei, Adam T. August, Christian Wolf. // *J. Org. Chem.* — 2006. — №7. — P. 142-149.

УДК 531.1:547.835.33:835.33:661.721.4

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ. XVI. КИНЕТИКА РЕАКЦИИ ЩЕЛОЧНОГО ГИДРОЛИЗА МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 3,5-ДИХЛОР-N-АРИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ В БИНАРНОМ РАСТВОРИТЕЛЕ ДИОКСАН-ВОДА

Е.Н.Свечникова, С.Г.Исаев, И.А.Сорокина, Е.М.Сергиенко, А.И.Павлий

Исследована кинетика щелочного гидролиза метиловых эфиров замещенных 3,5-дихлор-N-ФАК в бинарном растворителе диоксан-вода в интервале температур 45-85°C. Доказан ее второй порядок, определены константы скорости и выявлено их увеличение с возрастанием электрофильности атома углерода реакционного центра. На основе принципа ЛСЭ осуществлена корреляция кинетических параметров с σ -константами Гаммета. Установлено, что величина ρ имеет низкие значения из-за удаленности заместителей от реакционного центра, и они уменьшаются с ростом температуры. Анализ многочисленных кинетических и активационных параметров показал изокинетичность реакции с энтальпийным типом контроля. Установлен ее ВАС2 механизм.

UDC 531.1:547.835+545.33:661.721.4

THE REACTIVITY OF N-PHENYLANTHRANILIC ACID DERIVATIVES. XVI. KINETICS OF THE ALKALINE HYDROLYSIS REACTION OF METHYL ESTERS OF 3,5-DICHLOR-N-ARYLANTHRANILIC ACIDS IN BINARY DIOXANE - WATER SOLVENT

Ye.N.Svechnikova, S.G.Isayev, I.A.Sorokina, Ye.M.Sergienko, A.I.Pavliy

The kinetics of the alkaline hydrolysis reaction for methyl esters of 3,5-dichlor-N-phenylanthranilic acids in binary dioxane-water solvent have been studied in the temperature range of 45-85°C. Its second order has been proven, the constants of the reaction rate have been determined. It has been found that the more electrophilic the carbon atom of the reaction center was, the greater was the reaction's speed. On the basis of the LFE principle the correlation of kinetic parameters with Hammett σ -constants has been performed and ρ value has been shown to be low because of the substituents, which are situated rather far from the reaction center. They decrease with the increase of temperature. The analysis of kinetic and activation parameters has been shown the reaction isokineticity with the enthalpy control type. The ВАС2 mechanism has been found.

Рекомендована д.ф.н., професором П.О.Безуглим

УДК 615.235:591.4

РОЗПОДІЛ ТА ЗБЕРІГАННЯ БРОМГЕКСИНУ ТА АМБРОКСОЛУ В БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ

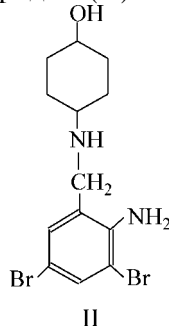
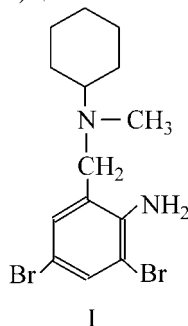
С.М.Полуян, В.В.Болотов, Г.О.Бур'ян

Національний фармацевтичний університет

Вивчено розподіл бромгексину та його метаболіту амброксолу в органах отруєних шурів. За результатами проведених досліджень встановлено, що при летальних отруєннях бромгексином та амброксомом найбільшу кількість бромгексину виявлено у шлунку з вмістом 81,7%, у кишечнику з вмістом 10,33%, у печінці — 3,51% та нирках — 2,37%; амброксолу — у шлунку з вмістом 46,2%, у кишечнику з вмістом 16,42%, у печінці — 14,53% та нирках — 4,03%. Встановлено, що після 40-добового зберігання в біологічному матеріалі (тканині печінки) за допомогою методу ізолювання хлороформом можна виділити до 12% бромгексину та до 13% амброксолу за допомогою 96% спирту етилового.

Одним з найнеприємніших симптомів захворювань верхніх дихальних шляхів є кашель. Допомогти усунути цей симптом можна при використанні відхаркувальних та муколітичних засобів. Для лікування захворювань органів дихання в медичній практиці використовується широкий арсенал засобів, які мають муколітичну дію, до яких належить бромгексин та його метаболіт амброксол [3, 6, 7].

За хімічною структурою бромгексин (бісальвон) є N-(2-аміно-3,5-дибромбензил) — N-метилциклогексиламіну гідрохлоридом (I), а амброксол (лазолван) — транс-4-(2-аміно-3,5-дибромбензил-аміно)циклогексанолу гідрохлоридом (II).



Препарати використовуються при лікуванні гострих та хронічних бронхітів різної етіології, туберкульозу легенів, гострої та хронічної пневмонії

[4]. Недивлячись на досить низьку токсичність препаратів, є випадки отруєння бромгексином [2, 11].

У доступній літературі ми знайшли описання методів аналізу препаратів [8, 9, 10], але не відшукали відомостей щодо їх розподілу в органах отруєних тварин і термінів зберігання в біологічному матеріалі при гнилісному розкладанні. Тому бромгексин становить інтерес у хіміко-токсикологічному відношенні, а у зв'язку з цим хіміко-токсикологічного значення набуває і його метаболіт амброксол.

Отруйні речовини після надходження до організму всмоктовуються в кров і розносяться до органів і тканин. Найбільша кількість крові і розчинених у ній отрут проходить через серце, легені, печінку, мозок. Речовини, які потрапили в організм пероральним шляхом, можуть також певний час знаходитись у різних відділах шлунково-кишкового тракту.

Більшість речовин, які стали причиною отруєння, через певний час при гнитті біологічного матеріалу піддаються різним хімічним перетворенням. Внаслідок цього деякі речовини з часом неможливо виявити в біологічному матеріалі.

Метою нашої роботи було вивчення розподілу препаратів в органах отруєних ними тварин, а також дослідження впливу розкладання біологічного матеріалу на зберігання препаратів в ньому протягом 40 діб.

Експериментальна частина

Відомо, що гостра токсичність (LD₅₀) бромгексину для шурів при пероральному введенні складає 10 г/кг маси тіла, а для амброксолу — 13,4 г/кг маси тіла шура [11].

Для вивчення розподілу бромгексину та амброксолу в органах отруєних тварин використовували шурів масою 50-90 г, що не одержували їжі протягом доби.

Шурам вводили за допомогою зонда в шлунок розчин бромгексину з розрахунку 10000 мг/кг, для амброксолу 13400 мг/кг. Піддослідні тварини загинули протягом 24 годин, після чого шурів декапітували. Для дослідження брали кров, серце, мозок, печінку, нирки, легені, шлунок і кишечник

Таблиця 1

Розподіл бромгексину в органах отруєних ним тварин

Вага щура, г	Введено бромгексину, мг	Об'єкт дослідження	Вага об'єкта, г	Знайдено бромгексину, мг	
				у взятому об'єкті	у перерахунку на 100 г об'єкта
70	700,0	сеча	0,75	0,124	16,53
		серце	0,15	0,029	19,33
		мозок	0,46	0,060	13,04
		печінка	4,10	1,123	27,39
		нирки	0,58	0,799	137,75
		легені	0,39	0,413	105,89
		шлунок з вмістом кишечник з вмістом	4,35 8,95	29,96 3,756	688,74 41,97
85	850,0	сеча	0,80	0,132	16,5
		серце	0,20	0,034	17,0
		мозок	0,54	0,071	13,15
		печінка	4,60	1,248	27,13
		нирки	0,65	0,872	134,3
		легені	0,45	0,480	106,67
		шлунок з вмістом кишечник з вмістом	4,80 9,35	33,12 3,985	690,0 42,62
90	900,0	сеча	1,00	0,184	18,40
		серце	0,25	0,045	18,08
		мозок	0,60	0,079	13,17
		печінка	4,80	1,458	30,38
		нирки	0,75	0,984	131,2
		легені	0,55	0,560	101,8
		шлунок з вмістом кишечник з вмістом	5,00 9,55	33,970 0,184	679,4 44,99

із вмістом. Паралельно ставили контрольні дослідження з відповідними органами.

Виділення бромгексину проводили з застосуванням розробленого нами методу ізолювання

препарату за допомогою хлороформу [5], а для амброксолу використовували ізолювання 96% спиртом етиловим [5]. У всіх випадках для виділення бромгексину та амброксолу використовували

Таблиця 2

Розподіл амброксолу в органах отруєних ним тварин

Вага щура, г	Введено амброксолу, мг	Об'єкт дослідження	Вага об'єкта, г	Знайдено амброксолу, мг	
				у взятому об'єкті	у перерахунку на 100 г об'єкта
50	700,0	сеча	0,80	0,326	40,75
		серце	0,15	0,034	22,35
		мозок	0,80	0,063	7,87
		печінка	2,75	3,155	114,7
		нирки	0,65	0,875	134,6
		легені	0,15	3,662	2441,3
		шлунок з вмістом кишечник з вмістом	3,60 7,00	10,038 3,569	278,8 50,98
65	910,0	сеча	1,00	0,413	41,3
		серце	0,24	0,053	22,08
		мозок	1,05	0,079	7,52
		печінка	3,10	3,421	110,35
		нирки	0,71	0,957	134,79
		легені	0,20	4,295	2147,5
		шлунок з вмістом кишечник з вмістом	4,10 7,45	10,687 3,842	260,66 51,57
70	980,0	сеча	1,05	0,437	41,62
		серце	0,28	0,060	21,43
		мозок	1,06	0,075	7,08
		печінка	3,30	3,638	110,24
		нирки	0,79	1,075	136,08
		легені	0,25	4,612	1844,8
		шлунок з вмістом кишечник з вмістом	4,35 7,95	10,915 4,050	250,92 50,94

Таблиця 3

Вміст бромгексину в біологічному матеріалі, що піддався гнилісним змінам у залежності від термінів зберігання (середнє з 5 визначень)

Внесено бромгексину, мкг	Термін зберігання проби, діб	Виділено бромгексину, %
2000,0	1	59,7
2000,0	10	36,75
2000,0	20	19,05
2000,0	30	15,37
2000,0	40	11,92

10-кратний об'єм хлороформу або етанолу відповідно по відношенню до маси органу, який досліджували. Кількісне визначення та виявлення бромгексину та амброксолу у витяжках проводили, як описано нами раніше [1, 5]. Результати досліджень наведені в табл. 1 та табл. 2.

Для дослідження зберігання бромгексину та амброксолу в біологічному матеріалі використовували модельні суміші печінки трупа людини, яка загинула від травм, із препаратом. До 10 г подрібненої печінки додавали 1 мл водного розчину бромгексину або амброксолу, що містив 2000 мкг препарату, перемішували і залишали проби на зберігання при температурі 5°C на 1, 10, 20, 30 і 40 діб. Паралельно ставили контрольні досліди.

Після зазначених термінів зберігання бромгексин виділяли за допомогою розробленого нами методу ізолювання препарату хлороформом [5], а амброксол — за допомогою методу ізолювання 96% спиртом етиловим [5].

Виявлення бромгексину та амброксолу в отриманих витяжках із біологічного матеріалу проводили методом ТШХ [1, 5], а кількісне визначення — УФ-спектрофотометричним методом [1, 5].

Результати та їх обговорення

За результатами проведених досліджень і як свідчать дані табл. 1 та 2 встановлено, що при летальних отруєннях бромгексином та амброксолом найбільшу кількість бромгексину виявлено у шлунку з вмістом 81,7%, у кишечнику з вмістом 10,33%, у печінці — 3,51% та нирках — 2,37%; амброксолу — у шлунку з вмістом 46,2%, у кишеч-

Таблиця 4

Вміст амброксолу в біологічному матеріалі, що піддався гнилісним змінам у залежності від термінів зберігання (середнє з 5 визначень)

Внесено амброксолу, мкг	Термін зберігання проби, діб	Виділено амброксолу, %
2000,0	1	42,80
2000,0	10	32,73
2000,0	20	19,44
2000,0	30	16,92
2000,0	40	12,81

нику з вмістом 16,42%, у печінці — 14,53% та нирках — 4,03%.

Таким чином, при проведенні хіміко-токсикологічного дослідження бромгексину та амброксолу варто відбирати шлунок і кишечник із вмістом, печінку та нирки.

Слід відзначити, що недивлячись на те, що як об'єкти дослідження для бромгексину і амброксолу ми рекомендуємо брати легені та шлунок із вмістом, амброксол більше накопичується у легенях, а бромгексин — у шлунку з вмістом. Крім того, для амброксолу ми також рекомендуємо брати на дослідження печінку, що недоцільно робити для бромгексину через його незначну кількість.

Дані табл. 3 та 4 свідчать, що за допомогою хлороформу через 40 діб зберігання з біологічного матеріалу можна виділити біля 12% бромгексину та 13% амброксолу за допомогою 96% спирту етилового. При більш тривалому зберіганні біологічного матеріалу бромгексин та амброксол не виявлявся.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено розподіл бромгексину та його метаболіту амброксолу у внутрішніх органах отруєних щурів. Встановлено, що при летальних отруєннях бромгексином та амброксолом найбільшу кількість препаратів виявлено у шлунку з вмістом, у кишечнику з вмістом, у печінці та нирках.

2. Встановлено, що після 40-добового зберігання в біологічному матеріалі (тканині печінки) можна виділити до 12% бромгексину та до 13% амброксолу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Болотов В.В., Полуян С.М., Костина Т.А. // *Фізіологічно активні речовини*. — 2000. — №2(30). — С. 48-51.
2. Индияминов С.И., Коробкова Г.А., Бирюкова С.Ф. // *Суд.-мед. экспертиза*. — 1994. — №3. — С. 40-42.
3. Лоуренс Д.Р., Бенит Н.Н. *Клиническая фармакология*. — М.: Медицина, 1993. — Т. 2. — 460 с.
4. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. В 2-х т. — Т. 1. Изд. 13-е, нов. — Х.: Торсинг, 1997. — 560 с.
5. Полуян С.М., Болотов В.В. // *Вісник фармації*. — 2003. — №1 (33). — С. 21-25.
6. *British Pharmacopoeia*. — London: HMFO, 1993. — P. 87.
7. Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material, second edition. — London: The pharmaceutical press, 1986. — 1200 p.
8. Join Deephi // *J. Pharm. Sci.* — 1998. — Vol. 60, №4. — С. 238-241.
9. Niyogi S.K. // *J. Forens. Med.* — 1970. — Vol. 17, №2. — P. 20-41.

10. Niyogi S.K. // *J. Forens. Med.* — 1970. — Vol. 17, №2. — P. 72-95.

11. *The Merck index. An encyclopedia of chemical, drugs, and biologicals. 12-th ed.* Susan Budavari, Editor. — Published by Merck Research Laboratories Division of Merck & CO., Inc. Whitehouse Station, NJ, 1996. — P. 67, 228.

УДК 615.235:591.4

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И СОХРАНЯЕМОСТЬ БРОМГЕКСИНА И АМБРОКСОЛА В БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ

С.М.Полуян, В.В.Болотов, А.А.Бурьян

Изучено распределение бромгексина и его метаболита амброксола в органах отравленных крыс. По результатам проведенных исследований установлено, что при летальных отравлениях бромгексином и амброксолом наибольшее количество бромгексина обнаружено в желудке с содержанием 81,7%, в кишечнике с содержанием 10,33%, в печени — 3,51% и почках — 2,37%; амброксола — в желудке с содержанием 46,2%, в кишечнике с содержанием 16,42%, в печени — 14,53% и почках — 4,03%. Установлено, что после 40-дневного сохранения в биологическом материале (ткани печени) с помощью метода изолирования хлороформом можно выделить до 12% бромгексина и до 13% амброксола с помощью 96% спирта этилового.

UDC 615.235:591.4

DISTRUBUTION AND STORAGE ABILITY OF BROMHEXINE AND AMBROXOL IN THE BIOLOGICAL MATERIAL

S.M.Poluyan, V.V.Bolotov, A.A.Buryan

The distribution of bromhexine and its metabolite ambroxol in the organs of the poisoned rats has been studied. The results of the investigations performed have shown that in the cases of lethal poisonings with bromhexine and ambroxol the greatest amounts of bromhexine were in the stomach with contents 81,7%, in the intestine with contents 10,33%, in the liver — 3,51% and kidneys — 2,37%; the greatest amounts of ambroxol were in the stomach with contents 46,2%, in the intestine with contents 16,42%, in the liver — 14,53% and kidneys 4,03%. It has been proven that after 40-days storage in the biological material (the tissue of the liver) one can isolate up to 12% of bromhexine by the isolation method with chloroform and 13% of ambroxol by 96% ethanol.

Довідник “ВФ”

Вышло из печати учебное пособие

Сборник тестов по органической химии:

Учеб. пособие для студ. вузов / В.П.Черных, И.С.Гриценко, Л.А.Шемчук, Т.А.Колесникова, Л.М.Шемчук, Т.В.Шпичак, З.И.Коваленко, В.Д.Горячий, И.В.Орленко, Л.И.Боряк, И.Л.Старчикова, И.Е.Былов, Я.Ю.Якунин, О.А.Бризицкая, К.М.Сытник. Под ред. В.П.Черных. — Х.: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2005. — 376 с.

В сборнике представлено 1260 тестов по всем разделам органической химии, предусмотренным программой, приведены ответы и список рекомендованной литературы. Каждая тема охватывает весь спектр вопросов от строения и номенклатуры до качественных реакций отдельных классов и идентификации отдельных представителей класса. Приведены тесты по основным разделам теоретической химии, механизмам реакций, наиболее важным определениям и понятиям.

Для студентов и преподавателей высших учебных заведений, изучающих органическую химию.

Рекомендована д.ф.н., професором А.Г.Сербіним

УДК 582.734.3:581.4:581.8

МАКРО- І МІКРОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ CRATAEGUS FLABELLATA (BOSC.) KOCH.

Н.В.Сидора, А.М.Ковальова, С.В.Ковальов

Національний фармацевтичний університет

Проведено макро- і мікроскопічне дослідження плодів *C. flabellata* Sarg. у порівнянні з фармакопейними видами. Встановлені загальні анатомічні ознаки плодів. Вперше визначені індивідуальні анатомічні особливості плодів.

Як ми повідомляли раніше, фітохімічними дослідженнями у плодах північноамериканських глодів, а саме: Г. м'якого *Crataegus mollis* (Torr. et Grey) Schule, Г. м'якуватого *C. submollis* Sarg., Г. Арнольда *C. arnoldiana* Sarg., Г. канадського *C. canadensis* Sarg. та Г. віялоподібного *C. flabellata* (Bosc.) Koch. були виявлені біологічно активні речовини фенольної природи, основними з яких є флавоноїди [2]. Проведене кількісне визначення їх суми показало вміст у межах 0,13-0,21%, що відповідає вимогам до сировини ДФ XI [1].

Зважаючи на отримані результати, можна зробити висновок щодо перспективності плодів глоду віялоподібного як лікарської сировини, тому встановлення основних діагностичних ознак плодів глоду віялоподібного є актуальним питанням для практичної фармації.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були зразки плодів *C. flabellata*, зібрані у вересні 2003-2005 рр. на території ботанічного саду Харківського національного університету ім. В.Н.Каразіна. Визначення макро- і мікроскопічних діагностичних ознак проведене на свіжому, фіксованому та сухому матеріалі. Виготовлення та анатомічне дослідження мікропрепа-

ратів здійснене за загальноприйнятими методиками з використанням мікроскопу МБР-1 [4]. Мікрофотознімки зроблені фотокамерою "Nikon Coolpix 5600". Макро- та мікроскопічне дослідження плодів проводилося у порівнянні з фармакопейними видами [1, 3].

Результати та їх обговорення

Макроскопічні ознаки плодів

Плоди широкоеліпсоподібні або кулеподібні, тверді, зморшкуваті 10-12 см завдовжки, 8-10 см завширшки, зверху з кільцевою оторочкою, утвореною чашолистками, що зсохлися. М'якоть плоду соковита, містить 3-5 витягнутих, тригранних кісточок з 1-3 реберцями по спинці майже гладеньких з боків, іноді ввігнутих. Колір плодів кармінний. Запах відсутній. Смак солодкуватий.

Загальна характеристика макроскопічних ознак плодів *C. flabellata* у порівнянні з фармакопейними видами наведена у табл. 1.

Мікроскопічні ознаки плодів

При дослідженні епідерми плоду з поверхні спостерігається наявність 4-6-гранних, прямокутних клітин з рівномірно потовщеними стінками (рис. 1).

На епідермі плоду спостерігається наявність трихом двох видів: на оторочці довгих гусеницеподібних, які складаються з 8-16 клітин з жовтокоричневим вмістом, та деяких одноклітинних, звивистих, з потовщеними стінками та злегка здутою основою (рис. 2, 3).

М'якоть складається з округлих клітин, щільно притиснутих одна до однієї, заповнена скупченнями

Таблиця 1

Загальна характеристика макроскопічних ознак плодів *C. flabellata* у порівнянні з фармакопейними видами

Види глодів	Форма плоду	Колір плоду	Розмір плоду, мм		Кількість кісточок	Форма кісточок	Поверхня кісточок
			довжина	ширина			
<i>C. flabellata</i>	Широкоеліпсоподібна або кулеподібна	Кармінний	10-12	8-10	3-5	Витягнуті, тригранні	З 1-3 реберцями по спинці, майже гладенькі з боків, іноді ввігнуті
Фармакопейні види (ДФ XI)	Від кулеподібної до еліпсоподібної	Від жовто-оранжевого та буровато-червоного до темно-бурого або чорного	6-14	5-11	1-5	Трикутні, овальні або стиснуті з боків	Ямчасто-зморшкуваті або борозенчасті по спинці

Таблиця 2

Анатомічна характеристика епідерми плодів *C. flabellata* у порівнянні з фармакопейними видами

Вид глоду	Епідерма		
	форма клітин	характер клітинної оболонки	трихоми
<i>C. flabellata</i>	5-6 гранні	потовщені	I тип: довгі, гусеницеподібні, що складаються з 8-16 клітин з жовто-коричневим вмістом; II тип: прості, одноклітинні, звивисті, з потовщеними стінками та дещо здутою основою
Фармакопейні види (ДФ XI)	4-6 гранні	рівномірно потовщені	одноклітинні, притуплені у верхівці та розширені біля основи, з тонкими стінками та бурим вмістом

Таблиця 3

Анатомічна характеристика м'якоті плодів *C. flabellata* у порівнянні з фармакопейними видами

Вид глоду	М'якоть				
	форма клітин	колатеральні пучки	друзи	кристали кальцію оксалату	кам'яністі клітини
<i>C. flabellata</i>	округла	з кристалоносною обкладинкою	крупні	призматичні	розташовані по всій м'якоті, багатогранні, з прямими стінками, дещо видовжені
Фармакопейні види (ДФ XI)	кулеподібні або овальні	з кристалоносною обкладинкою	дрібні	призматичні, місцями утворюють кристалоносну обкладинку	кулясті, розташовані пластами вздовж крупних пучків

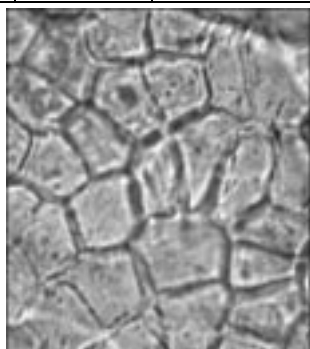


Рис. 1. Епідерма плодів *C. flabellata*.



Рис. 4. Кам'яністі клітини м'якоті *C. flabellata*.

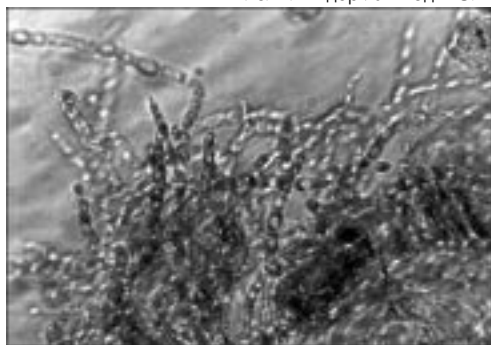


Рис. 2. Волоски плодів *C. flabellata*.

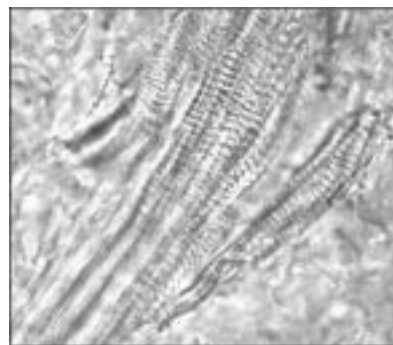


Рис. 5. Колатеральні пучки *C. flabellata* з кристалоносною обкладинкою.



Рис. 3. Форма волосків плодів *C. flabellata*.

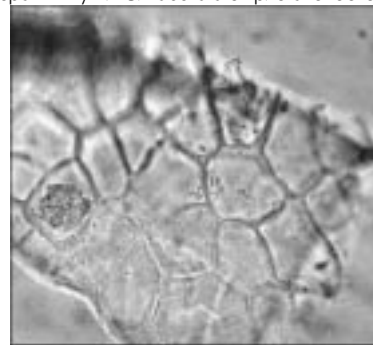


Рис. 6. Друзи плодів *C. flabellata*.

кам'янистих клітин, багатограних та дещо видовжених, розташованих групами або пластами (рис. 4).

Всередині м'якоті проходять колатеральні пучки, вздовж яких кристали оксалату кальцію утворюють кристалоносну обкладинку, а також розташовані крупні друзи (рис. 5, 6).

Загальна анатомічна характеристика плодів *C. flabellata* у порівнянні з фармакопейними видами наведена у табл. 2, 3.

Основними діагностичними ознаками є прямостінні клітини епідерми з рівномірно потовщеними стінками та жовто-бурим вмістом; м'якоть, що складається з округлих клітин; наявність всередині м'якоті колатеральних пучків з кристало-

носною обкладинкою кальцію оксалату, а також кам'янисті клітини.

C. flabellata відрізняють такі особливості: крупні друзи; трихоми двох видів: довгі гусеницеподібні та прості одноклітинні; видовжені кам'янисті клітини з прямими стінками.

ВИСНОВКИ

1. Вперше проведено дослідження морфолого-анатомічних ознак плодів *C. flabellata*.

2. У результаті встановлені основні морфолого-анатомічні діагностичні ознаки рослинної сировини — плодів *C. flabellata*, які будуть використані при створенні аналітично-нормативної документації на лікарську рослинну сировину.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР: Вып 2. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
2. Ковальова А.М., Сидора Н.В., Ковальов С.В. та ін. // Вісник фармації. — 2005. — №2 (42). — С. 16-20.
3. Bird R. *Growing from Seed*. — Vol. 4. — Thompson and Morgan, 1990.
4. Blumenthal M., Riggins C. *American Botanical Council's Popular Herbs in the U.S. Market. Therapeutic Monographs*. — Austin Tex: ABC, 1997.
5. Elias T. *The Complete Trees of N. America. Field Guide and Natural History*. — Van Nostrand Reinhold Co, 1980. — P. 14.
6. *European Pharmacopoeia*. 4th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2002. — 2416 p.
7. Genders. R. *Scented Flora of the World*. — Robert Hale, London, 1994. — P. 121.
8. Newall C.A., Anderson L.A., Phillipson J.D. *Herbal Medicines: A Guide for Health Care Professionals*. — London: The Pharmaceutical Press, 1996. — P. 88.
9. *Quality method for medical plant materials / World Health Organisation*. — Geneva, 1998. — 115 p.
10. Weiss R.F. // *Herbal Medicine*. — Beaconsfield Publishers, Ltd, 1988. — Vol. 162, №8211. — P. 169.

УДК 582.734.3:581.4:581.8

МАКРО- И МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ CRATAEGUS FLABELLATA (BOSC.) KOCH.

Н.В.Сидора, А.М.Ковалева, С.В.Ковалев

Проведено макро- и микроскопическое исследование плодов *C. flabellata* Sarg. в сравнении с фармакопейными видами. Установлены общие анатомические признаки плодов. Впервые выделены индивидуальные анатомические особенности плодов.

UDC 582.734.3:581.4:581.8

CRATAEGUS FLABELLATA (BOSC.) KOCH. MACRO- AND MICROSCOPIC INVESTIGATIONS

N.V.Sidora, A.M.Kovalyova, S.V.Kovalyov

The macroscopic and microscopic research of *C. flabellata* Sarg. fruits has been carried out comparing them with pharmacopoeia species. Their common anatomic characteristics have been determined. For the first time the individual anatomic characteristics of fruits have been found.

Рекомендована д.ф.н., професором А.Г.Сербіним

УДК 547.673.6:582.782:581.48

ВИВЧЕННЯ ПОХІДНИХ АНТРАЦЕНУ НАСІННЯ *FRANGULA ALNUS* Mill.

Т.М.Крючкова, М.С.Журавльов

Національний фармацевтичний університет

В екстрактах з насіння *Frangula alnus* Mill. методами ТШХ і паперової хроматографії виявлено не менше 7 сполук гідроксіантрахінонової структури. Методами послідовної екстракції сировини в апараті Сокслета різними органічними розчинниками з подальшою рідинно-рідинною екстракцією гідроксіантрахінонів розчинами натрію карбонату з органічних розчинників і колонковою хроматографією на силікагелі були виділені дві індивідуальні сполуки антрахінонової природи. Спектральними, фізичними і хімічними методами була встановлена їх структура. Це хризофанол і емодин.

Природні похідні антрацену проявляють дуже широкий спектр біологічної активності, а тому використовуються як лікарські засоби для лікування різних хвороб, а також як аналітичні реагенти, барвники тощо [3].

Інтерес до цієї групи речовин постійно зростає, про що свідчать численні публікації, які з'являються щорічно в науковій та патентній літературі. Особливо великий інтерес до природних і синтетичних антраценпохідних проявляють учені Японії [16, 18], Німеччини [4, 5], США [6], Франції [7-9] та інших країн [1, 2, 10, 15, 17].

Дикорослих лікарських рослин, які накопичують антраценпохідні, в Україні дуже мало, а культивовані представлені тільки ревеном тангутським та мареною красильною. Тому вивчення кожного нового дикорослого об'єкта, який містить антраценпохідні, є актуальним питанням. Таким об'єктом, на нашу думку, є насіння крушини ламкої, антраценпохідні якої зовсім не вивчені.

Крушина ламка — *Frangula alnus* Mill. род. жостерові — Rhamnaceae — чагарник або невелике дерево заввишки до 7 м. Листя почергове з 6-8 парами жилок другого порядку. Квіти зібрані пучками по 2-6 в пазухах на довгих квітконосах, дрібні, вузькодзвоникові, з верхні жовтуваті, в середині жовті. Плід — кулеподібна кістянка 7-8 (10) мм у діаметрі, спочатку зелена, потім червона, а при повному визріванні фіолетово-чорна з 2-3 широкозворотнояцеподібними сплюснутими

кісточками довжиною до 5 мм з дзьобовидним носиком.

Цвіте у травні-червні, плоди визрівають у липні-жовтні. В Україні зустрічається на всій території і має достатню сировинну базу. Крушина ламка непримхлива рослина і росте в різних місцях: у вигляді підліску в дрібнолистяних, хвойних та змішаних лісах, по берегах річок, озер, боліт, на вологих луках у великій кількості в Поліссі та в північній частині Лісостепу, рідше — на півдні Лісостепу та в Степових районах. Щорічно в Україні можна заготовляти більше 700 тонн сировини [11].

Крушина легко розмножується насінням. Плодоношення її, як правило, рясне, повторюваність високих урожаїв — близько 70% [12].

Офіційною лікарською рослинною сировиною крушини є кора (ДФ XI, ст. 2).

Найвищий вміст антраценпохідних у корі крушини накопичується під час цвітіння рослини (кінець травня — початок червня).

Внесення добрив, особливо азотних на 6-9 році веде до збільшення вмісту антраценпохідних у корі до 12,9% [13].

Експериментальна частина

Проведені попередні дослідження показали, що в насінні крушини накопичуються похідні антрацену.

Методом ТШХ і паперової хроматографії у сировині, що вивчалась, було виявлено не менше семи сполук антрахінонової природи (I-VII).

Речовини I-VII при хроматографуванні в системі розчинників толуол-ацетон-50% оцтова кислота (4:1:0,5) на пластинках Silufol мали значення Rf:

I — 0,88; II — 0,67; III — 0,60; IV — 0,54; V — 0,28; VI — 0,15; VII — 0,05.

З метою виділення антраценпохідних 0,12 кг сухої подрібненої до 2 мм сировини на першому етапі послідовно екстрагували в апараті Сокслета гексаном, хлороформом, а потім ацетоном до повноти екстракції антраценпохідних кожним розчинником (реакція з розчином КОН). У гексановому екстракті були знайдені сполуки I-V; у хлороформному екстракті — сполуки I-V (в більшій

кількості, ніж у гексані), в ацетоновому — сполуки I-VII з перевагою VI і VII.

Виходячи з площ плям на хроматограмах, в гексановому екстракті речовини I, IV були основними, а речовини II, III, V склали незначну частину суми, а у хлороформному екстракті речовин I-III було значно менше, ніж IV і V. Тому об'єднувати вказані екстракти було недоречно.

Гексановий екстракт багаторазово обробляли у ділільній лійці розчином натрію карбонату 3%-ним до знебарвлення останнього. В результаті в гексановому розчині залишилась майже чиста речовина I, а в лужний розчин перейшли речовини II-V. Спроба отримати речовину I у кристалічному вигляді з різних розчинників успіху не мала, а тому її очищували на колонці силікагелю марки "Ferah". Колонку елюювали гексаном, внаслідок чого в окремих елюатах було знайдено індивідуальну речовину I. При додатковому очищенні I кристалізацією з етанолу були отримані пластинчасті кристали жовтого кольору. Т. пл. — 194-195°C.

Суму речовин хлороформного екстракту також багаторазово обробляли розчином натрію карбонату 3%-ного, як описано вище для гексанового розчину, внаслідок чого речовину I відділили від II-V. Фракції з речовинами II-V гексанового розчину об'єднували з фракціями II-V хлороформного розчину та розділяли на колонці силікагелю, використовуючи як елюенти гексан та суміш гексану з хлороформом.

У деяких фракціях з колонки було знайдено окрему сполуку V. При упарюванні гексану і розчиненні сухого екстракту в хлороформі речовина V була отримана в кристалічному стані (жовто-оранжеві голкоподібні кристали). Т. пл. — 254-255°C.

Сполуки I та V — розчинні в органічних розчинниках і нерозчинні у воді. Речовина I утворює інтенсивно забарвлені (червоні) розчини з лугами (NaOH, KOH), а речовина V, крім того, і з розчинами натрію карбонату.

УФ-спектри абсорбції речовин I і V в етанолі 96% були зняті на спектрофотометрі СФ-46 у діапазоні довжин хвиль 220-550 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Як розчин порівняння використовували етанол 96%.

Іонізуючим реактивом служив спиртовий розчин натрію оцтовокислого, а комплексоутворювальним — 1% спиртовий розчин алюмінію хлориду.

Приготування розчинів. $3 \cdot 10^{-4}$ молярного етанольного розчину сполуки, яку вивчали, відмірювали по 1 мл в пікрометри ємкістю 10 мл. В один з них додавали до позначки етанол 96%, в інший — також етанол та плавлений натрій оцтовокислий до насичення та етанол 96% до позначки, у третій — 3 мл розчину алюмінію хлориду 1%-ного та етанол 96% до позначки.

У присутності натрію оцтовокислого в етанолі у сполуки V спостерігали зсув довгохвильового максимуму на 75 нм, а у сполуки I такого зсуву не було. Батохромний зсув довгохвильового максимуму на 40 нм у сполуки I і на 75 нм у сполуки V спостерігали в присутності алюмінію хлориду в етанолі 96%.

ІЧ-спектри сполук, які вивчались, знімали на спектрофотометрі "Specord-M82" в області 4000-400 cm^{-1} в таблетках калію броміду. У сполуки V присутня інтенсивна смуга при 3400 cm^{-1} , а у сполуки I така смуга відсутня. Крім того, виявлені смуги при 1683 cm^{-1} , 1630 cm^{-1} і 1565 cm^{-1} у сполуки I і смуги при 1670 cm^{-1} , 1625 cm^{-1} і 1595 cm^{-1} у сполуки V.

При вибіркового метилуванні сполуки V з використанням йодистого метилу і срібла оксиду в сухому ацетоні була отримана відома сполука фісціон.

Результати та їх обговорення

Для виявлення вільних ОН-груп та їх розміщення в молекулі проводили вивчення УФ-спектрів сполук I та V з іонізуючими та комплексоутворювальними реагентами.

Натрій оцтовокислий в етанолі 96%-ному здатний утворювати солі тільки з фенольними гідроксилами, розміщеними в β -положенні гідроксантирахінонів [14]. У сполуки V спостерігається зсув довгохвильового максимуму на 75 нм, а у сполуки I вищевказаного зсуву не було, що може вказувати на наявність фенольного гідроксилу в β -положенні у сполуки V та відсутності такого гідроксилу у сполуки I.

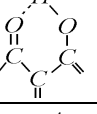
Батохромний зсув довгохвильового максимуму у сполуки I на 40 нм, а у сполуки V на 75 нм у присутності алюмінію хлориду в етанолі 96%-ному дозволяє припустити утворення їх комплексів з алюмінію хлоридом за рахунок вільної α -гідроксигрупи та карбонільної групи антрахінонового кільця [14].

В ІЧ-спектрі речовини V присутня інтенсивна смуга при 3400 cm^{-1} , яка характеризує ОН-групу, не зв'язану внутрішньомолекулярним водневим зв'язком (ВМГЗ) з -C=O групою, тобто β -гідроксилу, а у сполуки I така смуга відсутня. Інтенсивні смуги при 1683 cm^{-1} та 1670 cm^{-1} у сполук I і V відповідно виявляють вільні хіноїдні групи, а смуги при 1630 cm^{-1} (I) та 1625 cm^{-1} (V) відповідають зв'язаним ВМГЗ гідроксилам в α -положенні антрахінонового ядра з карбонільною групою. Крім того, в ІЧ-спектрах сполук I і V присутні інтенсивні смуги при 1565 cm^{-1} та 1595 cm^{-1} відповідно, характерні для антрахінонового ядра (див. табл.).

Аналізуючи дані УФ- та ІЧ-спектрів речовин I і V, ми прийшли до висновку, що у сполуки I відсутня вільна ОН-група в β -положенні (немає батохромного зсуву довгохвильового максимуму в УФ-спектрі в присутності натрію оцтовокислого,

Таблиця

Спектральна характеристика гідроксіантрахінонів насіння *Frangula alnus* Mill.

Речовина	ІЧ-спектри				УФ-спектри				
	β-ОН	>C=O		>C=C<	96% спиртовий розчин	спиртовий розчин з домішками			
						CH ₃ COONa		AlCl ₃	
см ⁻¹	см ⁻¹	см ⁻¹	см ⁻¹	λ max, нм	λ max, нм	Δλ, нм	λ max, нм	Δλ, нм	
Хризифанол (I)		1683	1630	1565	225 288 431	225 291 431	—	225 290 470	+40
Емодин (V)	3400	1670	1625	1595	222 290 440	224 315 515	+75	224 305 515	+75

немає інтенсивної смуги в ІЧ-спектрі в області більше 3000 см⁻¹, характерної для вільної гідроксильної групи в β-положенні) і присутня вільна α-ОН група (батохромний зсув довгохвильового максимуму в УФ-спектрі в присутності алюмінію хлориду на 40 нм, інтенсивна смуга хіноїдної карбонільної групи, зв'язаної ВМГЗ з гідроксилом у α-положенні при 1630 см⁻¹ в ІЧ-спектрі).

Сполука V має вільну ОН-групу в β-положенні (батохромний зсув довгохвильового максимуму в УФ-спектрі на 75 нм в присутності натрію оцтовокислого і присутня інтенсивна смуга при 3400 см⁻¹ в ІЧ-спектрі) та вільну ОН-групу в α-положенні (батохромний зсув довгохвильового максимуму в УФ-спектрі у присутності алюмінію хлориду на 75 нм, інтенсивна смуга хіноїдної групи, зв'язаної ВМГЗ з гідроксилом в α-положенні при 1625 см⁻¹ в ІЧ-спектрі).

Підтвердженням спектральних даних служать хімічні дослідження сполук I і V. Вибіркове мети-

лування сполуки V приводить до отримання відомої природної сполуки фіоціону, а при вичерпному ацетилюванні було отримано діацетильне похідне зі сполуки I і триацетильне похідне зі сполуки V.

ВИСНОВКИ

1. У насінні крушини вільхоподібної методами ТШХ і паперової хроматографії виявлено не менше 7 гідроксіантрахінонів.

2. Методами фракційної екстракції різними розчинниками в апараті Сокслета з подальшим розділенням сумішей на колонках силікагелю були отримані дві індивідуальні кристалічні речовини (I, V).

3. За фізичними і хімічними властивостями вихідних речовин і продуктів їх перетворень, УФ-та ІЧ-спектрами сполука I ідентифікована як 1,8-дигідрокси-3-метилантрахінон (хризифанол), а сполука V — 1,6,8-тригідрокси-3-метилантрахіноном (емодин).

ЛІТЕРАТУРА

1. Арзамасцев А.П., Зембатова С.Е. // *Вопр. биол., мед. и фармац. химии.* — 2001. — №4. — С. 19-22.
2. Луценко С.В., Фельдман Н.Б., Гуманов С.Г. и др. // *Вопр. биол., мед. и фармац. химии.* — 2001. — №2. — С. 3-9.
3. Музычкина Р.А. *Природные антрахиноны, биологические свойства и физико-химические характеристики.* — М.: Фазис, 1998. — 864 с.
4. Пат. 1963557 Германия, МПК⁶ C 07 C 237/10, A 61 K 31/16. *Neue Hydroxyanthraquinon-Derivate* / Baykut Fikter, Baykut Gokhan, Baykut Doan. — №1963557. — Заявл.: 02.09.96. Оубл.: 05.03.98.
5. Пат. 4120989 ФРГ, МКИ⁵ C 07 C 69/16, A 61 K 31/22 *Verfahren zur Herstellung von Diacetylrhein / Carcasone Alfens, Grimminger Wolf, Zaeske Helga et al.* (ФРГ). — №4120989.3. — Заявл.: 25.06.91. Оубл.: 07.01.93.
6. Пат. 5652265 США, МПК⁵ A 61 K 31/38. *Production of rhein and rhein derivatives* / Vittori Natale, Collins Michael, Wisconsin Alumni; Research Foundation. — №412545. — Заявл.: 29.03.95. Оубл.: 29.07.97 — НПК 514/548.
7. Пат. 2757393 Франция, МПК⁶ A 61 K 31/22, A 61 K 31/19. *Composition phar pacentique a base de rheine on de diacetylrhein a biodisponibilite amelioree* / Estanove Cyril Prudhomme Alain; Mazal Pharmaceutique Sarl. — №96115867. — Заявл.: 23.12.96. Оубл.: 26.06.98.
8. Пат. 2740772 Франция, МПК² C 07 C 50/34, C 07 B 37/12. *Procede de preparation d'antraquinones substitues et application a la preparation de rheinas* / Estanove Cyril, Pruvost Francois; Gire SA. — №9512950. — Заявл.: 02.11.95. Оубл.: 09.05.97.

9. Пат. 2759079 Франция, МПК⁶ С 07 С 50/18, А 61 К 31/12. *Procede de preparation d'anthraquinones substitues et application a la preparation de rheinas / Estanove Curil, Pruvost Francois; Gire SA. — №9701161. — Заявл.: 03.02.97. Оpubл.: 07.08.98.*
10. Пат. 689279 Швейцария, МПК⁶ С 07 С 067/60, А 61 К 031/235. *Procede de purification de la diacetyltheine / Steba Beheer B.V. — №00342/95. — Заявл.: 07.02.95. Оpubл.: 29.01.99.*
11. *Справочник по заготовке лекарственных растений / Д.С.Ивашин, З.Ф.Катина, И.З.Рыбачук и др. — К.: Урожай, 1978. — 320 с.*
12. Сотник В.Ф. // *Растит. ресурсы. — 1984. — Вып.3. — С. 347-354.*
13. Шляпintis Ю.Ю. *Биологические особенности крушины ольховидной, произрастающей и выращиваемой в Литовской ССР // Тр. АН Лит. ССР. — 1983. — Т.3. — С. 37-42.*
14. Amer M.M., Tarzas M.F., Abdel Fattah S. et al. // *Egypt. J. Pharm. Sci. — 1989. — Vol.30, №1-4. — P. 271-291.*
15. Cameron Donald W., Gan Chee-Yong, Eriffiths Peter J. et al. // *Austral. J. Chem. — 1998. — Vol. 5, №5. — P. 421-432.*
16. Kanno Morihiro, Shibano Takeshi, Takido Michipetal // *Chem. and Pharm. Bull. — 1999. — Vol. 47, №7. — P. 915-918.*
17. Manajlovir N.T., Solujitc S., Sudolan S. et al. // *J. Serb. Chem. Soc. — 1998. — Vol. 63, №1. — P. 7-11.*
18. Yagi N., Yamauchi K. // *J. Pharm. Pharmacol. — 1999. — Vol. 51, №1. — P. 93-95.*

УДК 547.673.6:582.782:581.48

ИЗУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАЦЕНА СЕМЯН
FRANGULA ALNUS Mill.

Т.Н.Крючкова, Н.С.Журавлев

В экстрактах из семян *Frangula alnus* Mill. методами ТСХ и бумажной хроматографии обнаружено не менее 7 веществ гидроксиантрахиноновой структуры. Методами последовательной экстракции сырья в аппарате Сокслета разными органическими растворителями с последующей жидкость-жидкостной экстракцией гидроксиантрахинонов растворами натрия карбоната из органических растворителей и колоночной хроматографией на силикагеле было выделено два индивидуальных вещества гидроксиантрахиноновой природы. Спектральными (УФ- и ИК-), физическими и химическими методами была установлена их структура. Вещество I идентифицировано как 1,8-дигидрокси-3-метилантрахинон (хризифанол), а вещество V — 1,6,8-тригидрокси-3-метилантрахинон (эмодин).

UDC 547.673.6:582.782:581.48

THE STUDY OF ANTHRACENE DERIVATIVES OF FRANGULA ALNUS MILL SEEDS.

T.N.Kryuchkova, N.S.Zhuravlev

Not less than 7 compounds of hydroxyanthraquinone's structure have been obtained in extracts from the seed of *Frangula alnus* Mill. By the methods of TLC and paper chromatography. Two individual compounds of anthraquinone's nature have been isolated by the methods of the successive extraction of the raw material in the Soxhlet apparatus by different organic solvents with subsequent liquid-liquid extraction of hydroxyanthraquinones by solutions of sodium carbonate from organic solvents and column chromatography on silica gel. By spectral, physical and chemical methods their structure has been determined. The substance I has been identified as 1,8-dihydroxy-3-methylantraquinone (chryzofanol) and the substance V — 1,6,8-trihydroxy-3-methylantraquinone (emodin).

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Рекомендована д.ф.н., професором Є.В.Гладухом

УДК 615.454.1:638.135

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОДОСТУПНОСТІ МАЗЕЙ НА ОСНОВІ ФЕНОЛЬНОГО ГІДРОФОБНОГО ПРЕПАРАТУ ПРОПОЛІСУ

Н.В.Хохленкова, О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних

Національний фармацевтичний університет

У досліджах *in vitro* досліджене вивільнення фенольних сполук фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГПП) із мазей, приготованих на різних основах. Встановлено, що обґрунтований склад, зокрема основа та інші допоміжні речовини, сприяють рівномірному, пролонгованому та повному вивільненню фенольних сполук ФГПП із досліджуваних мазей. Проведені фармакокінетичні дослідження мазі “Пролідоксид”.

У теперішній час мазі, креми, лініменти, гелі, пасти займають основне місце в арсеналі лікарських засобів місцевої терапії при лікуванні дерматологічних захворювань.

Важливою особливістю м'яких лікарських форм є наявність у їх складі великої кількості допоміжних речовин — зокрема основи (до 99% і більше), від яких значною мірою залежить дія препарату. Як показує досвід клінічного застосування, основа виконує не тільки формоутворюючу функцію та забезпечує необхідні фізико-хімічні властивості, але й активно впливає на терапевтичний ефект [2]. Тому досягнення фармакологічної ефективності м'яких лікарських форм неможливе без раціонального підбору допоміжних речовин — розчинників, стабілізаторів, емульгаторів. Важливим шляхом удосконалення цієї групи препаратів є розробка лікарських форм комплексної терапевтичної дії із заданими фармакологічними ефектами, необхідними для лікування конкретних захворювань. При цьому необхідним є пошук і раціональний підбір композицій як діючих, так і допоміжних речовин.

Метою нашої роботи було дослідження біодоступності мазей на основі фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГПП) із заданими терапевтичними властивостями.

Об'єкти досліджень — мазі з ФГПП, приготовані з використанням різних основ.

Матеріали та методи

Вивільнення фенольних сполук ФГПП із модельних зразків мазей проводили в досліджах *in vitro* методом дифузії в агаровий гель, відомий за назвою “агарових пластинок”. Метод засновано на утворенні забарвленої зони в результаті взаємодії фенольних сполук ФГПП із 1% розчином заліза (III) хлориду з утворенням синьо-фіолетового забарвлення [5]. Для цього 2% агаровий гель з додаванням реактиву (1% розчину заліза (III) хлориду) розливали в чашки Петрі з горизонтальною поверхнею дна двома порціями по 10 і 15 мл. Після застигання першої порції агару на її поверхню в кожену чашку поміщали 3 циліндри з нержавіючої сталі з зовнішнім діаметром 8 мм, потім заливали другий шар агару. Після застигання другого шару циліндри виймали і у лунки, що утворилися, поміщали досліджувані зразки по 0,3 г. Чашки закривали і термостатували при 37°C. Для кожного зразка вимірювали діаметр забарвленої зони (мм). Препаратом порівняння була мазь “Пропоцеум”, діючою речовиною якої є густий екстракт прополісу в концентрації 10%.

Фармакокінетичні дослідження в досліджах *in vivo* виконані на базі лабораторії експериментальної фармакокінетики, біоеквівалентності та токсикокінетики ДП ДНЦЛЗ під керівництвом зав. лабораторії к.біол.н. В.В.Лібіної біологічним методом.

Результати та їх обговорення

Оскільки мазі застосовуються з різними цілями і наносяться на проблемні поверхні (шкіру, слизові оболонки, тканини), які, у свою чергу, характеризуються різними етіопатологічними показниками (поверхня шкіри збуджена, дуже суха, ерозивна, покрита ексудативними виділеннями і т.п.), вони повинні мати різний склад і лікувальні властивості. Це підтверджується біофармацевтичною концепцією, що дозволяє створювати м'які лікарські засоби, які відповідають (у максимально можли-

Таблиця 1

М'які лікарські форми, розроблені на основі фенольного гідрофобного препарату прополісу

Назва лікарського препарату	Склад носія	Фармакологічна дія	Рекомендації щодо застосування
Мазь "Пролідоксид"	ПЕО-400, ПЕО-1500	Протизапальна, антимікробна, місцевоанестезуюча, ранозагоювальна	Для лікування гнійних ран у I фазі ранового процесу, опіків, запальних інфільтратів
Мазь "Протримексид"	ПЕО-400, ПЕО-1500, диметилсульфоксид		
Мазь "Пролефен"	1,2-пропіленгліколь, блоксополімер ГДПЕ-067, спирти первинні вищих жирних фракцій C16-C20	Протизапальна, антимікробна, репаративна	Для лікування гнійних ран у II фазі ранового процесу, поверхневих і глибоких опіків на стадії проліферації, як додатковий засіб для лікування трофічних виразок
Мазь "Протріоксид"	ПЕО-400, ПЕО-1500	Протизапальна, антимікробна, місцевоподразнююча	Для застосування в спортивній медицині при забиттях, розтягуванні зв'язок, травматичних інфільтратах
Паста "Пропаскан"	Тіха-аскане, ПЕО-400, вода очищена	Захисна дія відносно органічних розчинників, антимікробна, протизапальна, репаративна	Для профілактики професійних дерматозів, лікування опікових уражень і запальних процесів

вому ступені) сучасним вимогам фармакотерапії та мають багатоспрямовану (комбіновану) дію [3, 12].

Лікарські засоби для місцевого лікування ран повинні створювати необхідну концентрацію лікарських речовин у рані, знижуючи або усуваючи побічні ефекти, що виникають при їх системному впливі на організм. Медико-біологічні вимоги щодо цих препаратів повинні бути обумовлені стадією ранового процесу, характером рани (великі гнійні рани, опіки I-IV ступеня, відкриті переломи з великими ушкодженнями м'яких тканин, трофічні виразки, променеві виразки тощо) і особливостями ранової інфекції [2].

ФГПП містить комплекс фенольних сполук (лутеолін, апігенін, кверцетин, робіданол та ін.), володіє бактерицидною, протизапальною активністю, стимулює регенерацію тканин і позитивно впливає на імунобіологічні процеси організму [6, 9]. Це вказує на раціональність застосування такої субстанції при розробці препаратів для лікування дерматологічних захворювань.

Препарати, призначені для місцевого лікування гнійно-запальних процесів, повинні забезпечувати:

- пригнічення інфекції;
- нормалізацію місцевого гомеостазу (ліквідацію гіперемії, ацидозу, надмірного протеолізу);
- активацію відторгнення некротичних тканин, адсорбцію токсичного ексудату рани, тобто продуктів мікробного і тканинного розкладення;
- блокування больового синдрому [2].

З урахуванням цих факторів нами були розроблені мазі "Пролідоксид" та "Протримексид", призначені для лікування ран у першій гнійно-некротичній фазі ранового процесу [1, 3], в яких ФГПП обумовлює антимікробну, протизапальну дію; міс-

цеву анестезію забезпечує лідокаїн. Тривалу (до 24 годин) і виражену (здатність поглинати 400-600% води) осмотичну дію забезпечує водорозчинна поліетиленоксидна основа (табл. 1). Висока дегідратуюча дія носія сприяє не тільки адсорбції ранового ексудату, але й зневоднює мікробні клітини, що призводить до істотного зниження її біологічної активності.

Поряд з цим лікувальна практика показує, що після очищення рани від гнійного ексудату необхідна заміна мазей з високою осмотичною активністю на препарати з менш вираженою осмотичною дією. Препарати, що використовуються для місцевого лікування ран у другій фазі ранового процесу (фазі грануляції), повинні забезпечувати:

- захист рани від вторинного інфікування з одночасним пригніченням зростання в ній "залишкової мікрофлори";
- протекторну дію відносно зростаючих грануляцій, захищаючи їх від механічної травми, висушування і т.п.;
- неспецифічну активацію обмінних процесів у тканинах і поліпшення регіонарного (локального) кровообігу;
- направлену стимуляцію репаративних процесів у рані [1, 2].

Тому для лікування ран у другій фазі ранового процесу було розроблено мазь "Пролефен" (табл. 1). При цьому ФГПП, глибоко проникаючи в шкірну клітковину, сприяє нормалізації порушеного обміну в шкірі, прискорює репарацію клітин у шкірі, регулює водно-сольовий баланс, активізує ферментні процеси; крім того, за рахунок левоміцетину — антибіотика широкого спектра дії, що входить до складу мазі, забезпечується захист ран

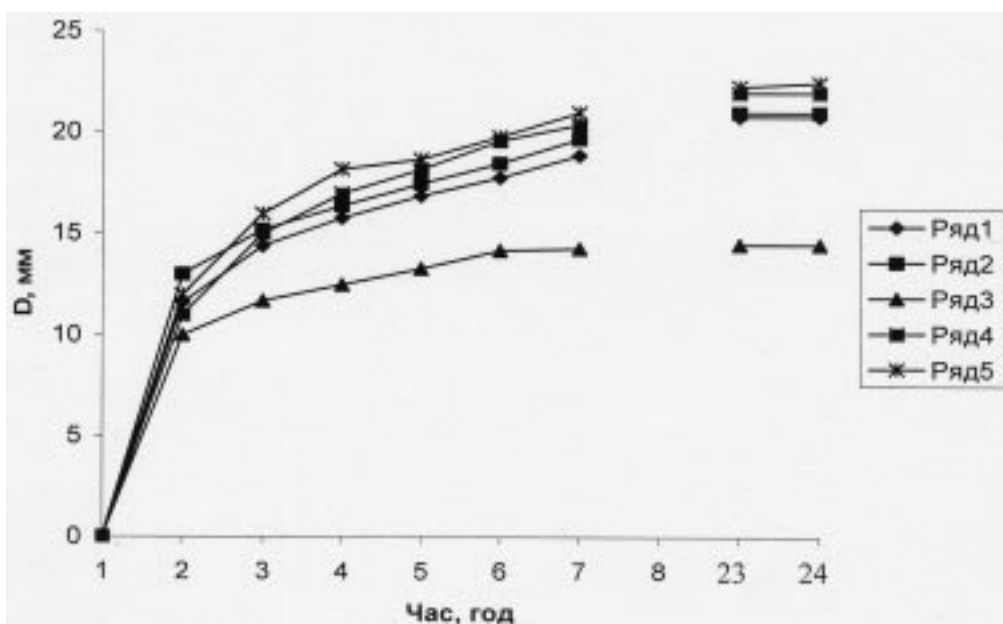


Рис. Залежність діаметра забарвленої зони від часу: ряд 1 — мазь "Пролідоксид"; ряд 2 — мазь "Протріоксид"; ряд 3 — мазь "Пропоцеум" на емульсійній основі; ряд 4 — паста "Пропаскан"; ряд 5 — мазь "Пролефен".

від повторного інфікування. На основі структурно-механічних і біофармацевтичних досліджень мазі "Пролефен" розроблена комбінована пропіленгліколева мацева основа із блоксополімером ГДПЕ-067 і спиртами первинними синтетичними жирних фракцій C₁₆- C₂₀. Це в'язко-пластичний гель, утворений на основі гідрофільного розчинника. Окрім надання препарату необхідних реологічних властивостей ця основа забезпечує вивільнення лікарських речовин, посилюючи їх антибактеріальну, репаративну дію, а також створює в рані помірний рівень дегідратації.

Для лікування і профілактики мікротравм у спортивній медицині запропоновано мазь "Протріоксид" (табл. 1). Додавання до складу мазей тримекаїну забезпечує анестезуючий ефект. Добре вивільнення діючих компонентів і їх пенетрацію через шкіру забезпечує поліетиленоксидна основа.

Важливим також є застосування м'яких лікарських препаратів, зокрема паст, при лікуванні професійних дерматозів, опікових уражень та запальних процесів, що виникають при цих патологіях. Тому на підставі фізико-хімічних, біофармацевтичних та мікробіологічних досліджень було розроблено гідрофільну захисну пасту на основі гелю "Тиха-аскане", діючою речовиною якої також є ФГПП (табл. 1). Обрана основа забезпечує препарат необхідні реологічні властивості та повільну осмотичну активність.

Результати досліджень вивільнення фенольних сполук ФГПП з досліджуваних мазей представлені на рис.

Важливим фактором, що впливає безпосередньо на швидкість вивільнення діючої речовини, є її концентрація в мазі. Тому при розробці досліджуваних мазей було обґрунтовано ефективну

концентрацію ФГПП, що становить 5%. На повноту та швидкість вивільнення діючої речовини із мазей істотно впливає співвідношення компонентів основи, а також спосіб введення активної субстанції в лікарську форму. Враховуючи розчинність ФГПП у неводних розчинниках, до складу мазей його було введено шляхом розчинення у ПЕО-400 (мазі "Протріоксид", "Пролідоксид" "Протримексид", паста "Пропаскан") та у пропіленгліколі (мазь "Пролефен").

Обрані гідрофільні основи забезпечують пролонговане та більш повне вивільнення фенольних сполук ФГПП у порівнянні з маззю "Пропоцеум" на емульсійній основі, в якій діючою речовиною є густий екстракт прополісу. Інші лікарські речовини, що входять до складу мазей (тримекаїн, лідокаїну гідрохлорид, диметилсульфоксид, левоміцетин), не впливають на вивільнення ФГПП.

Для оцінки ступеня і кінетики трансдермального всмоктування ФГПП проведені дослідження мазі "Пролідоксид" при нашкірному нанесенні кроликам без ушкодження шкірного покриву (далі — норма) і при експериментальній патології [4]. Фармакокінетичні характеристики оцінювали за показниками концентрацій в плазмі крові однієї з основних діючих речовин, що утримуються у ФГПП — кверцетину.

Для аналітичного визначення концентрацій кверцетину в плазмі розроблено метод рідинної хроматографії з попередньою рідиннофазною екстракцією і концентруванням компоненту, що тестується. Розраховані системні константи фармакокінетики, що характеризують ступінь і швидкість всмоктування ФГПП у кров, динаміку його розподілу в тканини і виведення з організму при нашкірних аплікаціях мазі "Пролідоксид" твари-

Таблиця 2
Основні фармакокінетичні параметри кверцетину при однократному нашкірному нанесенні кроликам мазі “Пролідоксид”

Параметри фармакокінетики	У тварин у нормі	У тварин при патології
C_{max} , мкг/мл	0,80	1,59
T_{max} , год	2,0	0,5
$K_{0,1}$, год ⁻¹	0,01	0,009
K_{el} , год ⁻¹	0,155	0,239
$T_{1/2}$, год	4,47	2,90
MRT, год	6,96	4,67
$AUC^{0 \rightarrow 6}$, мкг год/мл	3,74	7,51
$AUC^{0 \rightarrow \infty}$, мкг год/мл	6,56	10,26
$C_{max}/AUC^{0 \rightarrow \infty}$, год ⁻¹	0,122	0,155
C_{maxP}/C_{max}	—	1,99
f' , %	100,0	156,4 (200,8)*

Примітка: * — у дужках наведені значення відносної біодоступності, розраховані як $AUC^{0 \rightarrow \infty}_P/AUC^{0 \rightarrow 6}_N$.

нам у нормі і при експериментальній патології. При патології, пов'язаній з порушенням цілісності шкірного покриву, ступінь і швидкість трансдермального всмоктування значно вищі, ніж у нормі.

У табл. 2 наведені основні фармакокінетичні параметри мазі “Пролідоксид”, розраховані модельно-незалежним методом статистичних моментів на підставі даних про концентрації кверцетину в плазмі крові кроликів у нормі та в умовах патології після однократного нанесення препарату.

При ушкодженні шкіри час досягнення максимальної концентрації кверцетину в крові реєструється значно швидше, ніж у нормі ($T_{max} = 0,5$ год), при цьому величина C_{max} у 2 рази вище. Відношення C_{maxP}/C_{max} складає 1,99. Розрахунок і співвідношення площ під фармакокінетичними кривими в двох порівнюваних групах тварин свідчать про більш високий ступінь трансдермального

всмоктування препарату при патології шкіри. Ступінь відносної біодоступності (f') при порушенні цілісності шкірного покриву складає 200,8% в інтервалі періоду реєстрації концентрацій кверцетину і 156,4% — при екстраполяції фармакокінетичної кривої від 0 до ∞ . Таким чином, системна біодоступність мазі “Пролідоксид” при патології в 1,5-2 рази вище, ніж у нормі. При цьому константи, що характеризують швидкість розподілу та виведення препарату (K_{el} , $T_{1/2}$ і MRT) в умовах патології, складають, відповідно, 0,239 год⁻¹, 2,9 год і 4,67 год.

У результаті проведених експериментальних досліджень встановлено, що при нашкірному нанесенні мазі “Пролідоксид” має як місцеву, так і загальнорезорбтивну дію, що обумовлює її високу фармакологічну активність. ФГПП швидко проникає через усі шари шкіри в системний кровообіг. Розраховані системні константи фармакокінетики, які характеризують ступінь і швидкість всмоктування препарату в кров, динаміку його розподілу в тканинах і виведення з організму.

ВИСНОВКИ

1. У дослідях *in vitro* досліджене вивільнення фенольних сполук ФГПП із мазей, приготованих на різних основах. Виявлено, що обґрунтований склад, зокрема основа, а також інші допоміжні речовини сприяють рівномірному, пролонгованому та більш повному вивільненню фенольних сполук ФГПП із досліджуваних мазей у порівнянні з маззю “Пропоцеум” на емульсійній основі.

2. У результаті проведених експериментів *in vivo* встановлено, що при нашкірному нанесенні мазі “Пролідоксид” має як місцеву, так і загальнорезорбтивну дію, що обумовлює її високу фармакологічну активність.

3. Розраховані системні константи фармакокінетики, які характеризують ступінь і швидкість всмоктування мазі “Пролідоксид” у кров, динаміку її розподілу в тканини і виведення з організму.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Апітерапія: погляд у майбутнє. Матер. II з'їзду апітерпевтів України (31 жовт.-1 листоп. 2002 р., м. Харків) / Ред. В.П.Черних, О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних та ін. — Х.: Вид-во НФаУ, Золоті сторінки, 2002. — 424 с.*
2. Блатун Л.А. // *Фармац. вестник.* — 2002. — №3 (242). — С. 12-19.
3. Тихонов А.И., Ярних Т.Г., Черных В.П. и др. *Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса / Под ред. А.И.Тихонова.* — Х.: Основа, 1998. — 384 с.
4. Хохленкова Н.В., Либина В.В., Резниченко А.А. // *Фармаком.* — 2004. — №1. — С. 45-48.
5. *ФС 42У-34-20-95 “Фенольный гидрофобный препарат прополиса”.*
6. Gibaldi M. *Preface. In.: Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics.* — Lea and Febiger, Malvern, P. A., 1991. — P. 7-11.
7. Marcucci M.C. // *Apidologie.* — 1995. — №26. — P. 83-99.
8. Nikolovska-Coleska Z., Klisarova Lj., Suturkova Lj. // *Bull. of the Macedonian Pharmac. Association.* — 1995. — №41 (1-2). — P. 118-119.

9. Panchagnula P., Thomas N. // *Int. J. Pharmac.* — 2000. — P. 131-150.
10. Robson M.C., Steed D.L., Franz M.G. // *Curr. Probl. Surg.* — 2001. — №38 (2). — P. 72-140.
11. Tikhonov A.I., Yarnykh T.G., Khokhlenkova N.V. *International Scientific Conference "Pharmacy in contemporary society"*. — Kaunas, 2003. — P. 93-97.
12. Tikhonov O.I., Yarnykh T.G., Dankevich O.S. // *Sci. Pharm.* — 2001. — 69 (3). — P. 264-265.
13. Tikhonov O.I., Yarnykh T.G., Tikhonova S.O. // *Sci. Pharm.* — 2001. — 69 (3). — P. 266-267.
14. Voskoboynikova I.V., Tyukavkina N.A., Kolhir V.K. // *Phytotherapy Res.* — 1992. — Vol. 1. — P. 368-372.

УДК 615.454.1: 638.135

ИССЛЕДОВАНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ МАЗЕЙ НА ОСНОВЕ ФЕНОЛЬНОГО ГИДРОФОБНОГО ПРЕПАРАТА ПРОПОЛИСА

Н.В.Хохленкова, А.И.Тихонов, Т.Г.Ярных

В опытах *in vitro* исследовано высвобождение фенольных соединений фенольного гидрофобного препарата прополиса (ФГПП) из мазей, приготовленных на различных основах. Установлено, что обоснованный состав мазей, в частности основа и другие вспомогательные вещества, способствуют равномерному, пролонгированному и полному высвобождению фенольных соединений ФГПП из исследуемых мазей. Проведено фармакокинетическое исследование мази "Пролیدоксид".

UDC 615.454.1: 638.135

RESEARCHES OF BIOAVAILABILITY OF OINTMENTS ON THE BASIS OF PHENOLIC HYDROPHOBIC PROPOLIS DRUG

N.V.Khokhlenkova, A.I.Tikhonov, T.G.Yarnykh

In the experiments *in vitro* the release of phenolic compounds of phenolic hydrophobic propolis drug (PHPD) from the ointments prepared on different bases has been studied. It has been found that the substituted composition of ointments, in particular the base and other auxiliary substances promote to even, prolonged and complete release of the phenolic compounds of PHPD from the ointments examined. The pharmacokinetic research of "Prolidoxide" ointment has been conducted.

Довідник "ВФ"

Вышло из печати учебное пособие

Лекции по органической химии В.П.Черных:

Учеб. пособие для студ. вузов. —

Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2005. — 480 с.

В лекциях по органической химии, которые на протяжении многих лет читаются студентам фармацевтического университета, в простой и доступной форме изложены общие подходы к рассмотрению теоретических вопросов современной органической химии. Даны представления о реакциях и реагентах, механизмах органических реакций и их направлениях, физических и химических свойствах органических веществ. Подчеркнута роль и значимость органической химии как науки, показана генетическая связь между классами органических соединений.

Для студентов фармацевтических вузов и факультетов.

Рекомендована д.ф.н., професором В.І.Чуєшовим

УДК 615.454.1:616.5

РЕОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ З КЕТОТІФЕНУ ФУМАРАТОМ

В.Д.Рибачук, І.В.Трутаєв, І.А.Єгоров

Національний фармацевтичний університет
ТОВ "Лабораторія "Іріс"

Вивчені реологічні властивості комбінованої мазі з кетотіфену фумаратом та вплив діючих речовин на реологічні властивості основи. Досліджена залежність структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву та температури, а також встановлено інтервал температур дозування мазі. Показано, що структурна в'язкість мазі при зростанні швидкості зсуву та температури зменшується. Визначена наявність тиксотропних властивостей маzewої композиції. Доведено, що за реологічними властивостями склад розробленої мазі відповідає сучасним вимогам.

До теперішнього часу проблема лікування алергічних захворювань шкіри залишається актуальною. Кількість хворих на алергічні дерматози має тенденцію до зростання в середньому на 5% кожного року. Особливе занепокоєння викликає збільшення кількості цих захворювань у дітей. Без раціонального лікування ці хвороби можуть супроводжувати людину протягом усього життя [5-9, 11].

Останнім часом при лікуванні алергічних захворювань шкіри все частіше використовують препарати групи стабілізаторів мембран гладких клітин, серед яких провідна роль відводиться кетотіфену як ефективного засобу при хронічній кропив'янці, atopічному дерматиті, екземі та інших алергічних захворюваннях шкіри. Кетотіфен володіє антигістамінними властивостями, відновлює чутливість β -адренорецепторів до катехоламінів, але пероральні лікарські форми проявляють виражену седативну дію, що обмежує їх використання для категорій хворих, професійна діяльність яких потребує посиленої уваги (це водії, пілоти, оператори, військові) [3, 12-15]. Тому ми вважаємо, що при лікуванні алергічних захворювань шкіри найбільш раціональним є застосування кетотіфену у формі мазі.

У зв'язку з поступовим переходом фармацевтичних підприємств на виробництво лікарських засобів відповідно до вимог Належної виробничої практики (GMP) велике значення при розробці та впровадженні у виробництво набуває поряд із

системою стандартизації якості готової продукції та технологічними параметрами виробництва система стандартизації лікарського засобу (ЛЗ) [4].

Мазі як і всі структуровані системи мають певні консистентні властивості. Структурно-механічні або реологічні властивості є однією з важливих характеристик, які визначають стійкість зв'язано-дисперсних систем. Вивчення цих властивостей має важливе значення при оптимізації технологічного процесу [1, 2, 10].

Оскільки для визначення параметрів технологічного процесу приготування мазі необхідно знати тип текучості маzewої композиції, метою даної роботи є всебічне вивчення реологічних властивостей комбінованої мазі з кетотіфену фумаратом.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження була комбінована мазь з кетотіфену фумаратом та поліетиленоксидна основа для цієї мазі.

Вимірювання реологічних параметрів основи та маzewої композиції проводили на ротаційному віскозиметрі "Реотест-2" (Німеччина) із коаксіальними циліндрами за методикою Державної фармакопеї України (2.2.10) [1]. Вимірювання напруги зсуву та ефективної глейкості проводили в інтервалі температур від 20°C до 50°C, який відповідає температурам зберігання та технологічного процесу виготовлення мазі.

Результати та їх обговорення

Дослідження залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву для комбінованої мазі з кетотіфену фумаратом, виготовленої на поліетиленоксидній основі, що складається з композиції ПЕО-1500 і ПЕО-400 у співвідношенні 25:75, при різних значеннях температури в інтервалі від 20°C до 50°C показало, що в'язкість композиції зменшується із зростанням градієнта швидкості зсуву. Результати досліджень наведені на рис. 1. Як видно з рисунка, ефективна в'язкість маzewої композиції для зазначених температур у діапазоні градієнта швидкості зсуву від $1,0 \text{ c}^{-1}$ до $5,4 \text{ c}^{-1}$ зменшується в 3,5-4 рази, а в діапазоні швидкості зсуву від $5,4 \text{ c}^{-1}$ до $40,5 \text{ c}^{-1}$ — в 4-5 разів,

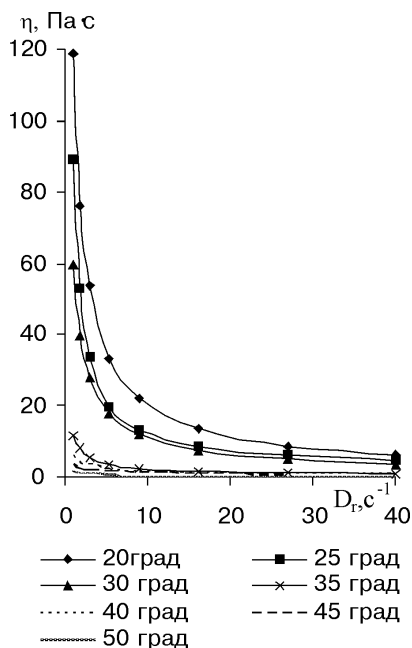


Рис. 1. Залежність структурної в'язкості мазі від швидкості зсуву.

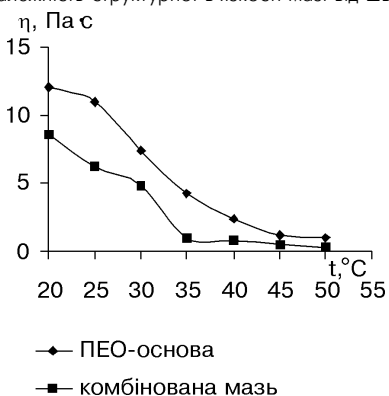


Рис. 2. Залежність структурної в'язкості мазі та ПЕО-основи від температури.

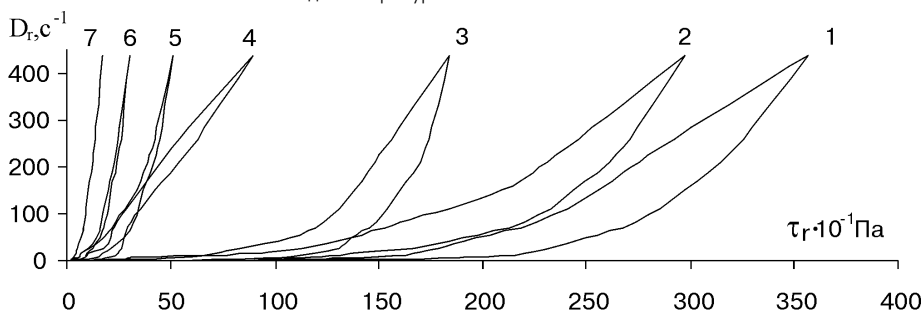


Рис. 3. Реограми мазі при температурах: 1 – 20°C; 2 – 25°C; 3 – 30°C; 4 – 35°C; 5 – 40°C; 6 – 45°C; 7 – 50°C.

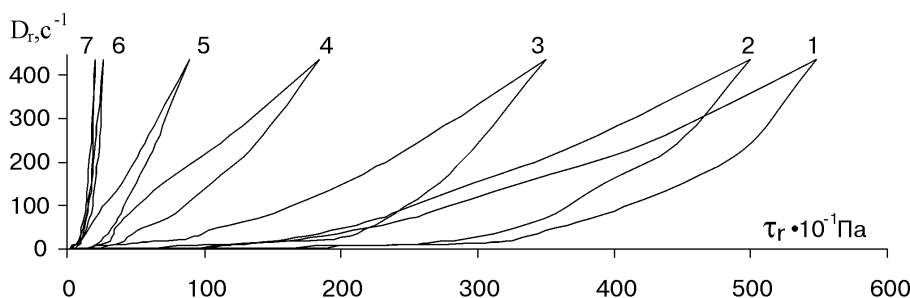


Рис. 4. Реограми ПЕО-основи при температурах: 1 – 20°C; 2 – 25°C; 3 – 30°C; 4 – 35°C; 5 – 40°C; 6 – 45°C; 7 – 50°C.

що пов'язано з типом текучості композиції, яка досліджується.

Вивчення залежності структурної в'язкості мажевої композиції від температури свідчить, що при підвищенні температури від 20°C до 40°C її значення при градієнті швидкості зсуву 27,3 c⁻¹ зменшується майже у 10 разів (рис. 2). У цьому діапазоні температури досліджувана система знаходиться у стані рідкого гелю. В інтервалі температур від 40°C до 50°C значення структурної в'язкості при тому ж градієнті швидкості зсуву зменшується у 3 рази, а система стає прозорою внаслідок повного розплавлення ПЕО 1500. Дослідження структурної в'язкості поліетиленоксидної основи при швидкості зсуву 27,3 c⁻¹ в інтервалах температур від 20°C до 40°C та від 40°C до 50°C показало, що зменшення в'язкості відбувається у 5 та 2 рази відповідно. Порівняння залежності структурної в'язкості мажевої композиції та основи від температури свідчить, що структурна в'язкість мажевої композиції при початковій температурі вимірювання 20°C значно відрізняється від в'язкості основи.

Для аналізу тиксотропних властивостей будувались повні реограми плинну розробленої мажевої композиції (рис. 3). Як видно з експериментальних даних, комбінована мазь в інтервалі температур 20-50°C має пластичний тип текучості. Наявність петель гістерезису свідчить про те, що досліджені дисперсні системи володіють тиксотропними властивостями. Реограми також показують, що при збільшенні температури площа петель гістерезису поступово зменшується. Нами також зроблено висновок, що дозування мазі в туби необхідно проводити при температурі від 35°C до 40°C. При зниженні температури реологічні параметри мажевої композиції значно збільшуються, а

Таблиця
Структурно-механічні характеристики
досліджуваних зразків

Об'єкт дослідження	K_t , %	K_d , %
Основа	84,75	33,40
Мазь з вмістом 1% кетотіфену фумарату	86,28	31,88
Мазь з вмістом 5% диметилсульфоксиду	91,88	32,75
Мазь з вмістом 7% цинку оксиду	89,55	31,50
Мазь з вмістом 3% кислоти борної	82,50	38,55
Комбінований препарат	94,50	32,45

при підвищенні температури можливе виникнення неоднорідності дозування речовин, які вводяться до складу по типу суспензії.

Порівняльний аналіз реограм мазі та основи показує, що введення лікарської речовини в основу значно впливає на реологічні параметри (рис. 3 та 4). Із введенням діючих речовин в основу зменшуються в'язкість та тиксотропність мазі. Так, при температурі 40°C структурна в'язкість мазі при градієнті швидкості зсуву 27,3 с⁻¹ у порівнянні зі структурною в'язкістю основи при тому ж градієнті швидкості зсуву зменшується у 3 рази.

Оскільки при введенні діючих речовин в основу змінюються її реологічні властивості, цікаво було дослідити вплив доданих речовин на характер та ступінь цих змін.

Реограми однокомпонентних модельних зразків мазей на поліетиленоксидній основі, які містять відповідні концентрації діючих речовин, у порівнянні з реограмами основи та комбінованого препарату одержані при температурі 20°C, наведені на рис. 5. Реограми показують, що із введенням діючих речовин тип текучості однокомпонентних систем не змінюється у порівнянні з основою та характеризується як пластичний із нижньою межею плинності. Наявність петель гістерезису свідчить про достатню тиксотропність зразків, що вивчаються. Причому слід зауважити, що при додаванні кетотіфену фумарату, диметилсульфоксиду та цинку оксиду тиксотропність зменшується, а при введенні кислоти борної — збільшується, про що свідчить зміна площі між вис-

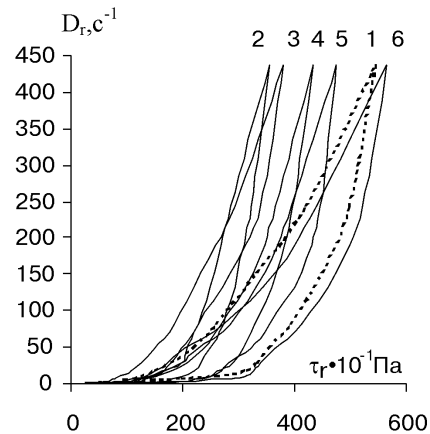


Рис. 5. Повні реограми плинності: 1 — основи; 2 — комбінованої мазі та зразків з вмістом; 3 — 5% диметилсульфоксиду; 4 — 7% цинку оксиду; 5 — 1% кетотіфену фумарату; 6 — 3% кислоти борної при $t = 20^\circ\text{C}$.

хідною та нисхідною кривими реограм. При цьому на зміни в значеннях в'язкості комбінованого препарату із усіх діючих речовин найбільше впливає введення до складу лікарського засобу диметилсульфоксиду.

Для визначення структурно-механічних характеристик досліджуваних зразків нами розраховані коефіцієнти температурного (K_t) та динамічного розрідження (K_d), які характеризують реологічні властивості препарату під час нанесення на шкірний покрив. Одержані дані наведені в табл.

Із аналізу даних таблиці видно, що K_t для комбінованого препарату вищий, ніж для основи, але це не впливає на якість нанесення та розподілу мазі на шкірі. Значення K_d комбінованого препарату та основи відрізняється в незначній мірі.

ВИСНОВКИ

1. Вивчені реологічні властивості поліетиленоксидної основи та комбінованої мазі з кетотіфену фумаратом в інтервалі температур від 20°C до 50°C. Визначено тип текучості, наявність тиксотропних властивостей комбінованого препарату та інтервал температур дозування мазі.

2. Встановлено характер впливу діючих речовин на реологічні та тиксотропні властивості мазі. Доведено, що розроблена мазь має добрі споживчі властивості, а за реологічними властивостями відповідає сучасним вимогам.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
2. Довга І.М., Козлова Н.Г., Замараєва О.Е. та ін. // Фармаком. — 2004. — №2. — С. 53-58.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х т. Т. 1. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: Изд-во "Новая Волна", 2002. — 540 с.
4. Назарова О.С. // Фармаком. — 2004. — №2. — С. 59-65.
5. Общая аллергология. Т.1. / Под. ред. Г.Б.Федосеева. — С.Пб., 2001. — С. 42-382.
6. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.Р. Аллергические заболевания. — М.: Медицина, 1999. — 455 с.
7. Beltrani V.S. // Dermatol. Nurs. — 1999. — Vol. 11, №3. — P. 171-187.
8. Chiang C.H., Chen J.L., Liu Y.T., Wang D.P. // Drug Dev. Ind. Pharm. — 1998. — Vol. 24, №3. — P. 213-217.

9. Correale C.E., Walker C., Murphy L., Craig T.J. // *Fam. Physician*. — 1999. — Vol. 60, №4. — P. 1191-1210.
10. *European Pharmacopoeia*. 4th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2002. — 2416 p.
11. Ganir E.M., Capulong M.C., Tahara K. // *Acta Paediatr. Jpn.* — 1996. — Vol. 38, №6. — P. 702-704.
12. Iuvone T., Den Bossche R.V., D'Acqisto F. // *Br. J. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 128, №3. — P. 700-704.
13. Negro J.M., Sarrío F., Miralles J.C. // *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. — 1995. — Vol. 23, №3. — P. 137-144.
14. Taskapan O., Harmanyeri Y. // *Arch. Dermatol.* — 1998. — Vol. 134, №2. — P. 240-241.
15. Vena G.A., D'Argento V., Cassano N., Mastrodonardo M. // *Acta Derm. Venerol.* — 1998. — Vol. 78, №4. — P. 304-305.

УДК 615.454.1:616.5

РЕОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ
МАЗИ С КЕТОТИФЕНА ФУМАРАТОМ

В.Д.Рыбачук, И.В.Трутаев, И.А.Егоров

Изучены реологические свойства комбинированной мази с кетотифена фумаратом и влияние действующих веществ на реологические свойства мазевой основы. Изучена зависимость структурной вязкости от градиента скорости сдвига и температуры, а также определен интервал температур дозирования мази. Показано, что структурная вязкость мази уменьшается при увеличении скорости сдвига и температуры. Установлено наличие тиксотропных свойств мазевой композиции. Доказано, что по реологическим свойствам состав разработанной мази отвечает современным требованиям.

UDC 615.454.1:616.5

THE RHEOLOGICAL STUDY OF THE COMBINED OINTMENT WITH KETOTIFEN FUMARATE

V.D.Rybachuk, I.V.Trutaev, I.A.Yegorov

The rheological properties of the combined ointment with ketotifen fumarate and the influence of the active substances on the rheological properties of the ointment's base have been investigated. The dependence of a rate gradient shift and the temperature on a structural viscosity has been studied, and the interval of temperatures for dosing the ointment has been determined. The structural viscosity of the ointment has been shown to decrease with the increase in shift rate and temperature. The presence of thixotropic properties of the ointment's composition has been determined. The composition of the ointment developed has been proven to meet modern requirements in its rheological properties.

Довідник "ВФ"

Вийшли з друку методичні рекомендації

Рідкі лікарські форми: Екстемпоральна рецептура:

Метод. рекоменд. / О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, Н.Ф.Орловецька та ін.

За ред. О.І.Тихонова і Т.Г.Ярних. —

Х.: Вид-во НФаУ; Оригінал, 2005. — 160 с.

Методичні рекомендації призначені для працівників практичної фармації та медицини. У виданні наведено технологію, принципи зберігання і застосування екстемпоральних прописів з рідким дисперсійним середовищем.

Рекомендована д.ф.н., професором П.Д.Пашневим

УДК 615.453:615.218.3

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ І ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЛЮКОРИБІНУ. ПОВІДОМЛЕННЯ 1

О.А.Рубан

Національний фармацевтичний університет

Досліджені фізико-хімічні і фармакотехнологічні властивості порошку глюкорибіну (плинність, насипний об'єм, насипна густина, здатність до усадки, вологовміст), які дозволяють прогнозувати цілеспрямований вибір допоміжних речовин для розробки таблеткової лікарської форми. Визначені кристалографічні характеристики та проведений термогравіметричний аналіз субстанції.

Алергічні захворювання представляють одну з найважливіших проблем сучасної медицини. За даними ВООЗ на них страждають 35% населення планети. Кожні 10 років кількість хворих подвоюється [12].

За останні роки в Україні значно зросла кількість хворих на алергози — екземи, поліноми, дерматит, свербіж, алергічний риніт, кропив'янку та інші. Останнім часом привертає увагу різкий зріст захворюваності серед дітей, особливо у великих містах, де її рівень складає 30%. Це пов'язано з погіршенням екологічної ситуації, неконтрольованим споживанням антибіотиків, антибактеріальних та інших лікарських речовин, стресами, незбалансованим харчуванням [5, 7, 12].

Фармакотерапія алергічних хвороб достатньо ефективна, але при лікуванні хворих, особливо дітей з ендокринними порушеннями, нирковою недостатністю, патологіями печінки, порушеним обміном речовин використання її недоцільне. В цих випадках найкращим показанням є використання фітопрепаратів [8].

На кафедрі хімії природних сполук НФаУ під керівництвом проф. Кисличенко В.С. з листя смородини чорної була одержана субстанція глюкорибін — полісахаридний комплекс галактоарабіноглюкан з поліпептидними ланцюгами. Глюкорибін виявляє протиалергічну дію, яка обумовлена блокадою H_1 -гістамінових рецепторів та зв'язуванням гістаміну. Препарат проявляє протиалергічну дію при алергічних реакціях “негайного” та “повільного” типів, не викликає седативного та снотворного ефектів [4]. Все це зумовило необхідність створення на його основі різних лікарських форм.

Метою проведених досліджень було вивчення фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей глюкорибіну для розробки оптимального складу і технології таблеткової лікарської форми.

Матеріали та методи

Об'єктом досліджень був глюкорибін — порошок коричневого кольору зі специфічним запахом смородини, мало розчинний у воді, практично не розчинний у органічних розчинниках.

Дослідження проводилось на п'яти лабораторних зразках. Кристалографічні характеристики та визначення лінійних розмірів проводилось за допомогою мікроскопу МБІ-15. Частки порошку, що спостерігалися в полі мікроскопа, фотографували. Для конкретної частинки на фотознімках підбирали відповідну правильну геометричну фігуру і заміряли її довжину і ширину з урахуванням збільшення. Для характеристики ступеня ізометричності порошку розраховували формфактор за формулою:

$$K = \frac{Ш}{Д},$$

де: Ш — середня ширина частинок, мкм;

Д — середня довжина частинок, мкм.

Відомо, що для ізометричних частинок $K > 0,5$, для анізометричних — $K \leq 0,5$.

Технологічні властивості визначали за методами Державної фармакопеї України (ДФУ) 1-ого видання [1]. Вологовміст субстанції визначали як втрати в масі (виражені в %) при висушуванні інфрачервоним промінням на вологомірі на базі торсійних терезів типу ВТ-12-500. Термогравіметричне дослідження глюкорибіну проводили на дериватографі Q-1000. Для отримання дериватограм з доброю розрізнявальною здатністю були підбрані оптимальні умови їх отримання: наважка порошку — 400 мг, температурний інтервал — від 20 до 500°C, швидкість нагрівання — 5°C/хв, чутливість дериватографа для кривої ТГ — 50 мг, ДТГ — 2,5 мВ, ДТА — 100 мкВ, швидкість руху паперу — 5 мм/хв. Для дослідження наважку порошку поміщали в тигель і у піч дериватографа, включали нагрівання. Отримані таким чином дані прилад фіксував графічно в координатах: по осі абсцис — час, по осі ординат — приріст темпера-

Таблиця

Фармакотехнологічні властивості порошку глюкорибіну

№ серії	Плинність, с	Насипний об'єм до усадки, мл ($m_n=20,0$ г)	Насипний об'єм після усадки, мл, $V=2500$	Здатність до усадки, мл	Насипна густина до усадки, г/мл	Насипна густина після усадки, г/мл	Вологовміст, %
010905	22,20±0,84	42,60±0,55	24,40±0,55	10,70±0,67	0,47±0,01	0,82±0,02	4,16±0,11
020905	21,80±0,84	42,40±0,55	24,60±0,55	11,10±0,42	0,47±0,01	0,81±0,02	4,18±0,13
050905	22,00±0,71	42,60±0,55	24,20±0,45	10,90±0,22	0,47±0,01	0,83±0,01	4,20±0,14
060905	22,40±0,55	42,60±0,55	24,80±0,45	10,60±0,65	0,47±0,01	0,81±0,01	4,06±0,09
070905	21,80±0,45	42,40±0,55	24,20±0,45	10,60±0,55	0,47±0,01	0,83±0,01	4,16±0,09

* Примітка — середнє з п'яти визначень.

тури, різницю температур і зміну маси. Дериватограма являла собою сукупність одночасно записаних простої $T=f(\tau)$ і диференційної кривої нагрівання $dT/d\tau(\tau)$, а також простої $m=f(\tau)$ і диференційної кривої втрати маси $dm/d\tau=f(\tau)$.

Результати та їх обговорення

Одержані дані показують, що досліджуваний препарат являє собою полідисперсний порошок з частинками ізодіаметричної форми у вигляді безформних грудок та їх уламків з лінійними розмірами від 10 до 90 мкм (рис. 1). Поверхня частинок слабо шорсткувата.

Фармакотехнологічні і фізико-хімічні властивості субстанції наведені у табл.

Як видно з даних табл., порошок володіє достатнім показником плинності, що дозволить забезпечити швидкість безперервної роботи таблеткового пресу на рівні 150-180 тис. табл./год. Субстанція глюкорибіну має помірні значення здатності до усадки та вологовмісту [3, 4, 9, 10, 11, 15].

Дані фармакотехнологічних досліджень дозволяють прогнозувати можливість застосування методу прямого пресування та використання незначної кількості допоміжних речовин з групи наповнювачів, а враховуючи практичну нерозчинність глюкорибіну у воді — розпушувачів [12-14].

Для більш досконалого обґрунтування складу таблеткової маси з глюкорибіном необхідне визначення пресуємості та сили виштовхування таблеток з матриць [2, 12].

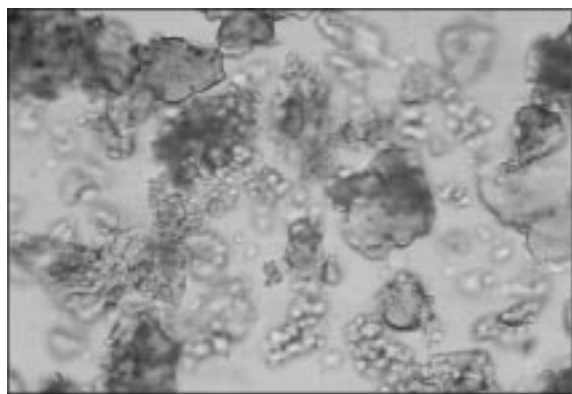


Рис. 1. Субстанція глюкорибіну в гліцерині при збільшенні у 200 разів.

При одержанні субстанції глюкорибіну з листя смородино на ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» для зменшення мікробіологічного забруднення проводиться нагрівання розчину з наступним висушуванням. Враховуючи цю обставину, доцільно знати поведінку речовини при підвищених температурах з метою встановлення відсутності інактивації, збереження стабільності та активності.

За даними термогравіметричного аналізу (рис. 2) встановлено, що глюкорибін в інтервалі температур 20-400°C характеризується трьома процесами розкладення. Перші два відбуваються в інтервалі температур 60-200°C.

Втрати в максимумі при 80°C складають 1,7%, що обумовлено випарюванням вологи. При температурі 100°C втрата в масі складає близько 4,5%, що узгоджується з даними табл. по вологовмісту

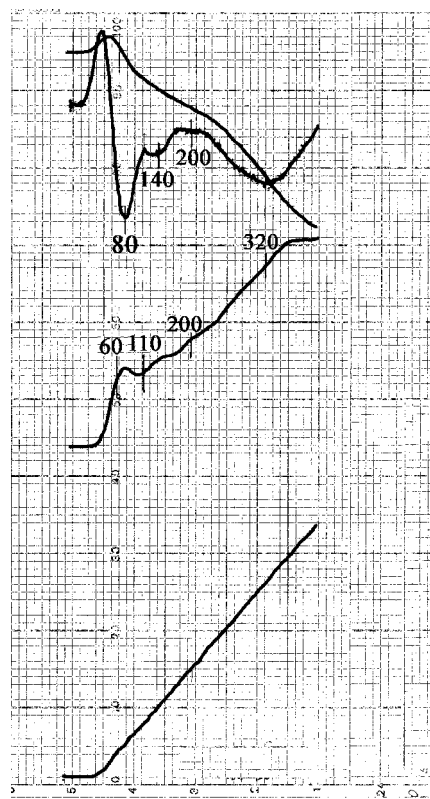


Рис. 2. Дериватограма глюкорибіну.

субстанції. При температурі 140°C порошок втрачає 7% маси. При третьому максимумі — 19% маси. Перші два процеси мають два нечітких ендоефекти, а третій відбувається з виділенням тепла. Таким чином, на підставі проведеного дослідження встановлено, що порошок глюкорибіну є відносно термостабільною речовиною, яка не змінює хімічну структуру при температурі, меншій за 140°C.

ВИСНОВКИ

1. Вивчені фізико-хімічні і технологічні властивості порошку глюкорибіну, що дозволить прогнозувати цілеспрямований вибір допоміжних речовин для розробки таблеткової форми.
2. Встановлена кристалографічна характеристика глюкорибіну.
3. Проведений термогравіметричний аналіз субстанції.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр."* — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
2. Зайцев О.І., Пашичев П.Д., Гладух Є.В. // *Вісник фармації.* — 2002. — №3 (31). — С. 34-36.
3. Казаринов Н.А., Штейнгарт М.В., Скакун Н.Н. // *Фармаком.* — 1999. — №3/4. — С. 47-52.
4. Кисличенко В.С., Криворучко Е.В. // *Вестник проблем современной медицины.* — 1996. — №3. — С. 10-19.
5. Пухлик Б.М., Бондарчук О.Б., Корицька І.В. та ін. // *Укр. пульмонолог. журн.* — 1993. — №1. — С. 11-15.
6. *Создание твердых лекарственных форм: Метод. указ. / Э.С.Саратов, А.А.Коканов, В.И.Чуешов и др.* — Ашхабад: ГОДНГМИ, 1992. — С. 20-34.
7. *Allergy Principles and Practice / Ed. by E.Middleton Jr.* — Vol. 2. — St. Louis etc.: The C.V. Mosby Company, 1988. — P. 891-929.
8. Andres C., Ndiaye A., Thonas A. et al. // *Drug. and Ind. Pharm.* — 1995. — Vol. 21, №16. — P. 1875-1885.
9. Bueb W., Warnke G., Bauer K.H. // *Drug. and Ind. Pharm.* — 1994. — Vol. 20, №9. — P.1555-1569.
10. Busse W.W., Kopp D.E., Middleton E.Jr. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — Vol. 73, №6. — P. 801-809.
11. Fyfe C.A., Blazek-Welsh A.I. // *J. Control Release.* — 2000. — Sep 3. 68 (3). — P. 313-333.
12. Kornchankul W., Parik N., Sakr A. // *Drugs made Germ.* — 2001. — Vol. 44, №3. — P. 78-87.
13. Nawak N., Kuyawa K., Zademavski R. et al. // *Fett Wiss. Yechnd.* — 1992. — Vol. 94, №4. — P. 149-152.
14. Noritaka Seko, Kazumi Danjo, Akinobu Otsuka // *Chem. Pharm. Bull.* — 1993. — Vol. 53. — P. 70-79.
15. Silva G.D., Publio M.C., Olivera W.P. // *Drug Dev. and Ind. Pharm.* — 2001. — Vol. 27, №4. — P. 213-219.

УДК 615.453:615.218.3

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛЮКОРИБИНА

Е.А.Рубан

Изучены физико-химические и фармакотехнологические свойства порошка глюкорибина, которые позволяют прогнозировать целенаправленный выбор вспомогательных веществ для разработки таблетированной лекарственной формы. Исследованы кристаллографические характеристики и проведен термогравиметрический анализ субстанции.

UDC 615.453:615.218.3

THE PHYSICO-CHEMICAL AND PHARMACO-TECHNOLOGICAL RESEARCH OF GLUCORIBIN

Ye.A.Ruban

The physical, chemical, pharmaceutical and technological properties of glucoribin powder, which allow to predict a purposeful choice of auxiliary substances for tablet medicinal form development, have been studied. The crystallographic characteristic have been researched and the thermogravimetric analysis of the substance has been carried out.

Рекомендована д.ф.н., професором Є.В.Гладухом

УДК 615.453.014.21:638.138.1

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ОБНІЖЖЯ БДЖОЛИНОГО У СТВОРЕННІ КАПСУЛ “ФЕПОЛЕН”

О.І.Тихонов, О.В.Сидоренко, Т.Г.Ярних

Національний фармацевтичний університет

Розроблено технологію подрібнення обніжжя бджолиного, яка потребує введення допоміжних речовин. Запропонована технологія дозволяє отримати задовільний за технологічними показниками порошок, який у подальшому можна використовувати в технології твердих лікарських форм, а саме капсул. Вивчені технологічні характеристики обніжжя бджолиного, розпадання капсул “Феполен” та доведена перспективність використання обніжжя бджолиного у створенні нового простагопротекторного препарату з вираженими протизапальними та анагетичними властивостями.

Однією з актуальних задач фармацевтичної науки є розробка раціональних терапевтичних лікарських форм для лікування та профілактики простаїтиту і доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ), оскільки захворювання органів сечостатевої системи в нашій країні мають тенденцію до зростання. Сучасні вчені роблять акцент на природні препарати, які містять натуральні компоненти. У лікуванні ДГПЗ широкого використання набули препарати рослинного походження: перміксон, тріанол, простагут, простабін, тиквіол та інші. На основі обніжжя бджолиного (ОБ) для лікування ДГПЗ випускається препарат “Цернілтон” (Швейцарія), який сприяє загальному зміцненню організму, збільшує його резистентність до інфекцій і запалень [3, 5, 6, 7].

ОБ містить різні групи біологічно активних сполук: протеїни, амінокислоти, вуглеводи, воду, мінеральні речовини, жири, органічні кислоти, вітаміни, стерини, ароматичні речовини, флавоноїди, вуглеводні, вищі спирти, фосфатиди, фенолокислоти та ін. Завдяки такому складу ОБ проявляє широкий спектр фармакологічної активності: антиоксидантну, гепатопротекторну, антигіпоксантну, репаративну, стабілізуючу біологічні мембрани [2, 8].

Експериментальна частина

Під час збору пилку бджоли додають до нього нектар і секрет слюнных залоз, утворюючи щільні грудочки — обніжжя бджолине. Кожне зернятко пилку вкрите аглютинуючими водо- і жиророз-

чинними речовинами. Перші складаються із моносахаридів і дисахаридів нектару, розчинних у воді; інші містять складові компоненти прополісу. Оскільки аглютинуючі речовини швидко не висихають, вологість свіжого ОБ складає 25-30%. Тому після збирання його необхідно висушити до залишкової вологості не більше 10%, що забезпечить його зберігання протягом року при температурі від 0°C до 10°C [1].

Подрібнення ОБ може викликати певні труднощі, оскільки недостатньо висушений продукт призводить до закупорки установок і виводить їх з ладу. Так при подрібненні спостерігається налипання порошоків на деталі млина, внаслідок цього виникають значні втрати субстанцій. Нами були проведені дослідження щодо впливу вологості ОБ та використання допоміжних речовин на ефективність подрібнення. Так, при подрібненні висушеного ОБ у присутності аеросилу в кількості до 4% встановлене значне зменшення відсотка втрат (табл. 1).

Крім того, додавання аеросилу запобігає грудкуванню ОБ, яке залишається сухим і сипким. Цей ефект пояснюється дією аеросилу, невеликі часточки якого вкривають поверхню порошку обніжжя, запобігаючи утворенню грудочок і конгломератів. Таким чином можна отримати порошок більш стійкий до дії тепла та вологи [4]. Сипучість ОБ, подрібненого без аеросилу, була значно нижчою, тобто його використання виконує подвійну функцію при виготовленні твердих лікарських форм — полегшує процес подрібнення обніжжя та підвищує його сипучість (табл. 2).

Однорідність готової продукції забезпечується технологічними заходами по досягненню цього критерію маси для капсулювання, тобто добиваючись практично однакового розміру часток інгредієнтів, які входять до складу препарату, за рахунок ретельного перемішування, просіювання, процесів вологості та сухої грануляції, які контролюються середньою вагою вмісту капсули та однорідністю маси. Ці особливості були враховані під час експериментальної відробки складу та технології виробництва капсул “Феполен”.

Таблиця 1

Втрати обніжжя бджолинового на стадії подрібнення

Показники	ОБ (вологість 10%)	ОБ (вологість 2%)	ОБ + аеросил
Маса завантаження, г	50,0	50,0	50,0
Вихід, г	47,7	48,4	49,8
Втрати, %	4,6	3,2	0,4

Примітка: в таблиці наведені середні дані 5-ти визначень.

Таблиця 2

Технологічні характеристики обніжжя бджолинового

Технологічні характеристики	ОБ	ОБ + аеросил
Сипучість, г/сек	1,64	3,16
Насипна маса, г/см ³	0,56	0,68
Об'ємна щільність, г/см ³	0,78	0,76
Аерофільність	0,22	0,08

Примітка: в таблиці наведені середні дані 5-ти визначень.

Далі нами були вивчені насипна маса та об'ємна щільність подрібненого ОБ з аеросилом та без нього з метою оцінки його аерофільності та прогнозування процесу змішування з іншими лікарськими речовинами. Адже, як відомо, мінімальна різниця між цими показниками дозволяє отримати однорідну суміш для забезпечення рівномірності дозування препарату.

Отримані дані свідчать про значне підвищення сипучості обніжжя при подрібненні його в присутності аеросилу, а також про зближення показників насипної маси та об'ємної щільності отриманого порошку.

Таким чином, однорідність капсул при серійному виробництві буде забезпечуватися за рахунок подрібнення та просіювання квіткового пилку разом з аеросилом.

Важливим фактором розробки оптимального складу сучасних лікарських форм є визначення їх біодоступності. За вимогами ДФ України для капсул визначають такий фармако-технологічний показник, як розпадання. Виходячи з принципів біофармації, призначення лікарського засобу та його приготування повинно базуватися на строго науковому підході, який би виключав довільний вибір допоміжних речовин, виду лікарської форми та її фармацевтичної технології.

Визначення швидкості вивільнення капсул, приготованих за різними технологіями, проводили на приборі “кошик, що коливається” за методикою ДФУ 1. 1. вид., ст. “Капсули” та 2.9.1, тест А.

Результати експериментальних досліджень наведені в табл. 3 і свідчать, що як у воді очищеній, так і у кислому середовищі найбільш швидко

Таблиця 3

Розпадання капсул “Феполен”

Варіант технології	Час, хв	
	вода очищена	модельний шлунковий сік
I	9,5	9,8
	9,7	9,9
	9,6	9,6
	9,4	10,0
	9,5	9,7
	середнє 9,5±0,5	середнє 9,8±0,5
II	15,5	15,9
	15,8	16,0
	15,9	15,7
	15,4	15,5
	15,6	16,0
	середнє 15,6±0,5	середнє 15,8±0,5

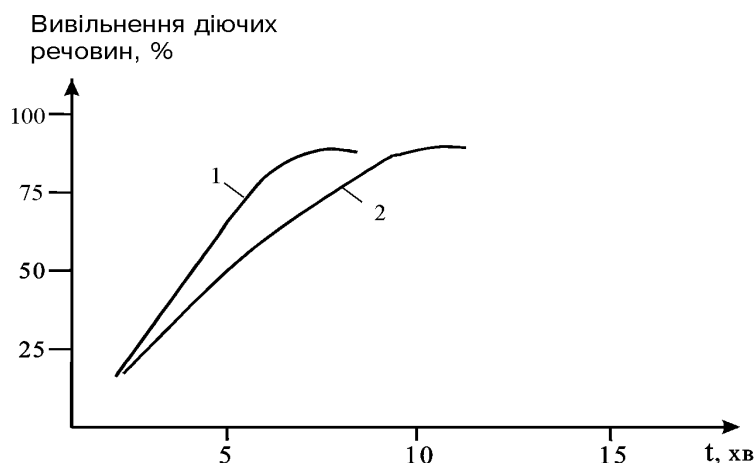
розпадаються капсули, приготовані за першим варіантом технології (обніжжя бджолине з аеросилом + ФГПП + допоміжні речовини); більш повільно розпадаються капсули, приготовані за другим варіантом технології (обніжжя бджолине + ФГПП з аеросилом + допоміжні речовини).

Динаміка розчинення капсул з різними допоміжними речовинами наведена на рис., з якого видно, що вивільнення діючих речовин з капсул відбувається протягом 9–12 хв. При використанні 2 варіанту технології вивільнення лікарських речовин проходить більш повільно. Виходячи з цього, ми підтвердили доцільність використання 1 варіанту технології.

Враховуючи ці та попередні дослідження, ми розробили склад і технологію капсул “Феполен”. Критичні параметри технологічного процесу були уточнені на збільшених завантаженнях при опрацюванні технології у дослідно-промислових умовах, необхідні контрольні точки внесені до проекту технологічного регламенту, який апробовано в умовах ТОВ “Фармацевтична компанія “Здоров'я”.

Діючі речовини запропонованих капсул — фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП) і обніжжя бджолине; допоміжні речовини — аеросил та крохмаль картопляний, які забезпечують оптимальні технологічні характеристики суміші (текучість та насипну масу). При виробництві капсул проводять підготовку субстанцій та допоміжних речовин, змішують компоненти, суміш капсулюють у тверді желатинові капсули, які фасують у контурні чарункові упаковки та складають у коробки.

Новий комплексний препарат капсули “Феполен” — ефективний простатопротекторний препарат з вираженими протизапальними та анальгетичними властивостями для лікування хронічного простатиту. При доклінічному вивченні, яке було проведене на базі ЦНДЛ НФаУ під керівництвом проф. Яковлевої Л.В., встановлена ефективна лі-



1 — за 1 варіантом технології; 2 — за 2 варіантом технології

Рис. Динаміка розчинення капсул з різними допоміжними речовинами.

кувальна дія препарату, що перевищувала дію препаратів порівняння (“Пепонен”, “Тріанол”).

Вивчення гострої токсичності капсул “Феполен” показало, що препарат відноситься до класу відносно нешкідливих речовин і не проявляє токсичної дії на функції життєво важливих органів і систем організму дослідних тварин при тривалому застосуванні.

При вивченні специфічної токсичності капсул “Феполен” встановлена відсутність токсичної дії на сперматогенез у щурів самців; більше того, визначена стимулююча дія капсул “Феполен” на процес сперматогенезу. З огляду на те, що препарат призначений для застосування виключно у чоловіків, було недоцільно вивчати можливий ембріотоксичний та тератогенний ефекти. Встановлена відсутність місцевоподразнювальної і алергізувальної дії, мутагенних властивостей та здатності

препарату до кумуляції. Відсутній вплив на клітинну та гуморальну ланку імунітету. При дослідженні хронічної токсичності не виявлено будь-яких канцерогенних ефектів препарату. Препарат не впливає на секреторну активність залоз шлунка і не чинить ульцерогенної дії.

ВИСНОВКИ

1. Запропонована технологія подрібнення ОБ дозволяє отримати задовільний за технологічними показниками порошок, який у подальшому можна використовувати в технології твердих лікарських форм, зокрема капсул.

2. Вивчені технологічні характеристики ОБ, розпадання капсул “Феполен” та доведено перспективність використання обніжжя бджолиного у створенні нового простатопротекторного препарату з вираженими протизапальними та анальгетичними властивостями.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Апітерапія: погляд у майбутнє: Матер. II з'їзду апітерапевтів України (31 жовт.-1 листоп. 2002 р., м. Харків) /* Редкол.: В.П.Черних, О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних та ін. — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2002. — 424 с.
2. *Застосування продуктів бджільництва для лікування простатитів та аденоми передміхурової залози /* О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, О.С.Данькевич та ін. // В сб.: Матер. научн.-практ. конф. “Лекарства — человеку”, Т.XVII, №1. — Х., 2002. — С. 45-47.
3. *Фетисова А.Н. // Экон. вестник фармации. — 2002. — №6 (52). — С. 51-56.*
4. *Scientia Pharmaceutica: Abstracts of 4th Central Eur. Symp. on Pharm. Technol. 23-25 Sept., 2001. — Suppl. 1, Sci. Pharm. 69. — 330 p.*
5. *Prospects of creating of soft medications on the basis of phenolic hydrophobic propolis drug /* T.G.Yarnykh, O.V.Lukiyenko, N.V.Khokhlenkova, G.R.Kozyr // XL Naukowa Konferencja pszczelarska. — Pulawy, 2003. — P. 138.
6. *Tikhonov A.I., Yarnykh T.G., Tikhonova S.O. // Sci. Parm. — 2001. — 69 (3). — P. 266-267.*
7. *Tikhonov A.I., Yarnykh T.G., Chernykh V.P. et al. Teoria I praktyka wytwarzania leczniczych preparatow propolisowych /* Pod red. akad. A.I. Tikhonova. Red. wydania polskiego prof. dr hab. Bogdan Kedzia. — Krakow: Drukarnia “Marka”, 2005. — 274 s.
8. *Zolotukhiha V., Tikhonov A., Shcheblykina L. Stimulation of sexual activity in male rats with lipophilic extract of flower pollen // Abstr. of Second National Congress of Andrology with International Participation. — Sofia, Bulgaria, 1999. — P. 92-93.*

УДК 615.453.014.21:638.138.1

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОБНОЖКИ ПЧЕЛИНОЙ В СОЗДАНИИ КАПСУЛ “ФЕПОЛЕН”

А.И.Тихонов, А.В.Сидоренко, Т.Г.Ярных

Разработана технология измельчения обножки пчелиной, установлена необходимость введения вспомогательных веществ. Предложенная технология позволяет получить удовлетворительный по технологическим показателям порошок, который в дальнейшем можно использовать в технологии твердых лекарственных форм, а именно капсул. Изучены технологические характеристики обножки пчелиной, растворение капсул “Феполен”, доказана перспективность использования обножки пчелиной в создании нового проста-протекторного препарата с выраженными противовоспалительными и анальгезирующими свойствами.

UDC 615.453.014.21:638.138.1

PROSPECTS OF USING BEE FLOWER DUST IN CREATING “FEPOLLEN” CAPSULES

A.I.Tikhonov, A.V.Sidorenko, T.G.Yarnykh

The technology of powdering of bee flower dust has been developed, the necessity of introduction of the auxiliary substances has been determined. The technology suggested allows to obtain a satisfactory powder in its technological parameters, which in future can be successfully used in the technology of solid medicinal forms, particularly capsules. The technological properties of bee flower dust have been studied, dissolution of “Fepolen” capsules and the perspective of using bee flower dust for creating of a new prostate-protective drug with a marked anti-inflammatory and analgesic properties has been proven.

Довідник “ВФ”

Вийшли з друку методичні рекомендації:

Асептичні лікарські форми: Екстемпоральна рецептура:

Метод. рекоменд. / О.І.Тихонов, Л.В.Бондарєва, Т.Г.Ярных, Н.Ф.Орловецька та ін.

За ред. О.І.Тихонова і Т.Г.Ярных. —

Х.: Вид-во НФаУ; Оригінал, 2005. — 184 с.

Методичні рекомендації призначені для працівників практичної фармації і медицини. У виданні наведено технологію, методи аналізу, умови зберігання і застосування екстемпоральних розчинів для ін'єкцій, очних крапель, а також очних мазей та лікарських препаратів з антибіотиками, які виготовляються в асептичних умовах.

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

Рекомендована д.ф.н., професором З.М.Мнушко

УДК 615.1 (075.8)

ТЕОРІЯ ТА ПРАКТИКА ДЕРЖАВНОГО УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ ЗА УМОВ РЕФОРМУВАННЯ ГАЛУЗІ

В.М.Хоменко, А.С.Немченко, І.К.Ярмола

Національний фармацевтичний університет
Донецький медичний університет

Теоретично обґрунтовані сучасні поняття “принцип” та “механізм державного управління фармацією”, а також запропонована загальна схема їх реалізації. Проведено історичний аналіз змін в центральних та урядових органах державного управління галуззю за роки незалежності України відповідно до основних завдань і функцій, покладених на них. Показані недоліки принципу множинності державницьких засад та дублювання окремих завдань різними державними структурами в галузі.

Ключовою проблемою державного управління в Україні на теперішній час є питання обґрунтування та становлення сучасних принципів і механізмів державного управління. Ці категорії є основоположними в теорії та практиці державного управління; саме ці поняття синтезують в собі закономірності управління та характерні риси практики державного управління [2, 9]. Зараз проблемі системного обґрунтування принципів та механізмів державного управління не приділяється достатньої уваги як проблемі суто теорії державного управління, так і проблемі прикладного характеру — науці та практиці державного управління фармацією, що є однією з важливих галузей економіки України.

На теперішній час відсутній цілісний, комплексний підхід до визначення системи принципів та механізмів при створенні та зміні державних структур управління у фармації. За роки незалежності України відбувались численні, часом протилежні зміни в державних структурах управління галуззю, зокрема були сформовані та діяли: науково-виробниче об'єднання “Укрфармація”, відділ лікарського забезпечення населення МОЗ України, Національне агентство з контролю за якістю та безпекою продуктів харчування, лікарських засобів та виробів медичного при-

значення (далі Національне агентство), Державний департамент з контролю за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів та виробів медичного призначення МОЗ України (надалі Державний департамент), Державна служба лікарських засобів та виробів медичного призначення МОЗ України з 2003 р. (далі Державна служба). У результаті цих непослідовних змін було втрачено “вертикаль” в управлінні і, як наслідок, з'явилися суттєві проблеми державного та регіонального управління фармацією. Необхідно зазначити, що відступ від того чи іншого принципу, як правило, викликає деформації всієї системи управління. Наприклад, у фармацевтичній галузі як результат порушення принципів державного управління спостерігаються явища поєднання централізації та децентралізації; подвійного підпорядкування; лінійно-функціонального управління; поєднання єдиноначальності та колегіальності; саморегулювання.

Разом з цим в Україні наукові дослідження з проблем державного та регіонального управління фармацевтичною галуззю практично не проводяться. Враховуючи вищезазначене, науково-практична проблема, яка досліджується нами, є особливо актуальною за умов реформування галузі, що задекларовано Указом Президента від 6 грудня 2005 року за №1694/2005, а саме Дорожньою картою системи охорони здоров'я України (фармацевтичний сектор). Цей довгостроковий план проведення галузевих реформ передбачає створення до 2011 р. єдиного регуляторного органу управління фармацією, що на сьогодні є питанням, відкритим для дискусії як у науковій, так і у практичній площинах.

Метою дослідження є обґрунтування теоретичних положень державного управління фармацією, а саме сучасних понять “принцип” та “механізм державного управління галуззю”, а також органі-

зацийно-функціональні засади їх практичного використання.

Слід погодитись з провідними фахівцями з теорії державного управління, що сучасне суспільство в Україні слабко відчуває вплив науки державного управління, особливо понятійного апарату, перш за все, основних категорій на зміст державного управління та його практику [2].

У зв'язку з цим ми даємо аналіз понять “принцип” та “механізм державного управління” за умов реформування вітчизняної економіки взагалі, а також фармацевтичної галузі зокрема.

Під принципом державного управління потрібно розуміти керівні правила, основні положення та норми поведінки, якими користуються учасники державного управління в результаті умов, які склалися у суспільстві та які науково обгрунтовані і, як правило, законодавчо закріплені, і у відповідності з якими формується та функціонує система державного управління.

Необхідно враховувати, що принципи управління взагалі — це керівні ідеї, основоположні засади, які відображають закономірності розвитку відносин, у даному випадку галузевого та державного управління. На практиці важливе значення має зв'язок принципів управління з механізмом управління, що розглядається як цілеспрямований вплив на систему управління.

Принципи державного управління є об'єктивною закономірністю і суспільно-політичними відносинами, які визначають зміст, організаційну структуру та життєдіяльність складових державного управління.

Сьогодні проблема принципів та механізмів часто ігнорується, значна частина перетворень у державному управлінні, у т.ч. фармацією, має суб'єктивний характер. Обгрунтування сучасних принципів та механізмів державного управління в Україні, їх систематизація та розробка конкретних механізмів відносно практики, зокрема фармації як галузі економіки, є важливою науковою проблемою, що потребує фундаментальних і прикладних досліджень.

Механізм державного управління — це складова системи державного управління, яка забезпечує вплив на внутрішні та зовнішні фактори, від характеристики яких залежить результат діяльності управлінського об'єкта. Слово “механізм” з грецької перекладається як “зброя, машина”. Як зазначають фахівці, у науці немає єдиного підходу до трактування терміну “механізм державного управління” [1, 2, 4]. Доцільно розглянути визначення понять та категорій.

За визначенням Г.В.Атаманчука, механізм формування та реалізації державного управління — це сукупність і логічний взаємозв'язок соціальних елементів, процесів і закономірностей, через які суб'єкт державного управління (його компонен-

ти) “схоплює” потреби, інтереси і цілі суспільства в управлінських впливах, закріплює їх у своїх управлінських рішеннях та практично втілює їх у життя, впливаючи на державну владу [1].

На думку М.І.Круглова, механізм державного управління — це сукупність економічних, мотиваційних, організаційних і правових засобів цілеспрямованого впливу суб'єктів державного управління на їх діяльність із забезпеченням узгодження інтересів учасників державного управління, які взаємодіють [4].

Враховуючи надзвичайну складність поняття, слід визначити, що дуже корисною є думка Л.П.Юзькова, згідно з якою існують два основні підходи до визначення поняття “механізм” — структурно-організаційний та структурно-функціональний [7].

Відповідно до першого підходу механізм характеризується як сукупність певних складових елементів, які створюють організаційну основу певних явищ, процесів, а механізм держави — це “сукупність установ”, через які здійснюється “державне керівництво суспільством”.

За другим підходом при визначенні поняття “механізм” того чи іншого державно-правового інституту (процесу, явища) акцентується увага не тільки на організаційній основі його побудови, але й на його динаміці, реальному функціонуванні. Очевидно, слід погодитись з автором, який віддає перевагу структурно-функціональному підходу і з огляду на це визначає механізм державного управління як організацію практичного здійснення державного управління [7]. Механізм державного управління як науково-практична категорія, на нашу думку, носить систематизований характер процесу державного управління, а також відноситься до групи категорій, які розкривають специфіку управлінської діяльності, перш за все, за галузевим принципом. У зв'язку з цим доцільно дати визначення категорій, які стосуються фармацевтичної галузі.

На підставі узагальнення теоретичних засад нами розроблена загальна схема механізму державного управління фармацією (рис.), а також науково обгрунтоване визначення цієї категорії. Механізм державного управління фармацією як організація практичного здійснення державного управління процесом формування та реалізації національної лікарської політики (НЛП) — це сукупність соціально-економічних, політичних, організаційних та правових інструментів впливу, спрямованих на доступність, забезпечення якості та раціональне використання лікарських засобів, суб'єктів управління (органів державної влади — МОЗ України та ін.), на фармацевтичну діяльність об'єктів державного управління (фармацевтичних і аптечних підприємств та організацій) для забезпечення узгодженості їх інтересів та реалізації пріоритетів розвитку фармацевтичної галузі.

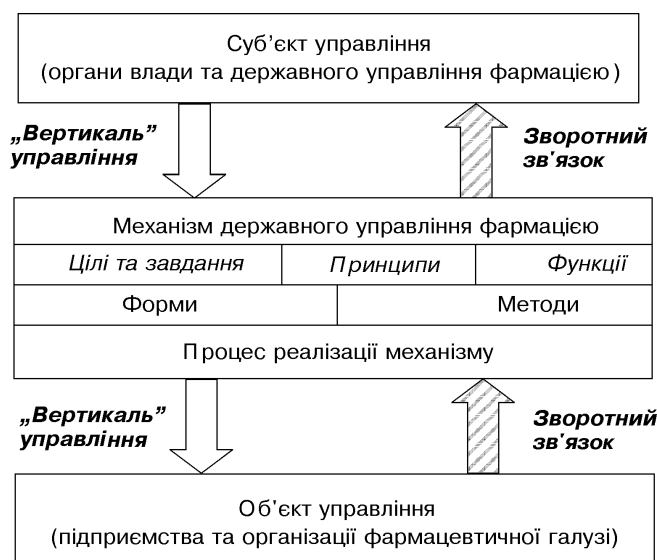


Рис. Загальна схема механізму державного управління фармацією.

Разом з цим вирішення сучасних проблем державного управління фармацією повинно базуватись на таких теоретичних положеннях:

- використання системного підходу у формуванні (реформуванні) як державного, так і регіонального управління галуззю;
- механізм державного (регіонального) управління фармацією як визначальна категорія повинен бути спрямований на вирішення об'єктивних соціально-економічних суперечностей, що виникають при формуванні національної лікарської політики;
- соціально-економічна ефективність розвитку галузі може бути забезпечена тільки на основі реалізації принципу зворотного зв'язку між державними органами управління (суб'єктами впливу) та фармацевтичними підприємствами і організаціями (об'єктами впливу).

У практичній площині питанням державного управління фармацією завжди ще за радянських часів відводилось велике значення, перш за все, визначенню завдань, функцій та повноважень центральних органів управління галуззю. Хоча центральна роль традиційно належала МОЗ України.

Зараз у зв'язку з широким обговоренням адміністративної і особливо політичної реформи ці питання мають принципову наукову-практичну значимість та безумовну актуальність. При цьому ми повинні враховувати, що як за радянських часів, так і за роки незалежності в Україні постійно змінювались підходи та органи державного управління фармацією: відбувався, інколи хаотичний пошук ефективних принципів державного управління, їх співвідношення — комплексних та галузевих, організаційних та структурно-функціональних, централізації та децентралізації [6]. Як зазначається в літературі, цей пошук далеко не завжди був вдалим [5]. На рубежі ХХ та ХХІ

століть відбулися зміни тенденцій і пріоритетів у розвитку фармації та охорони здоров'я: якщо раніше надавалася перевага у вирішенні питанням охорони здоров'я по відношенню до фармації, то зараз маємо їх рівноправне положення, а також комплексний підхід до вирішення проблем їх розвитку, інтегрований бюджет системи охорони здоров'я та фармації [3]. Це загальносвітові тенденції розвитку фармації, які необхідно врахувати в подальшому реформуванні вітчизняної системи державного управління галуззю, а також наступні характеристичні ознаки:

- соціальна орієнтація та гарантії лікарського забезпечення громадян згідно з Конституцією України та іншими законодавчими і нормативно-правовими актами (НПА);
- комплексний підхід до вирішення проблем як фармацевтичної, так і медичної допомоги населенню;
- необхідність інтеграції вітчизняної фармації до світового співтовариства, впровадження міжнародних стандартів регулювання фармацевтичної діяльності у всіх сферах від виробництва лікарських засобів до їх реалізації та відпуску населенню.

З метою обґрунтування подальших напрямків реформування системи державного та регіонального управління фармацією нами був проведений історичний аналіз змін у центральних, урядових та інших органах державного управління галуззю, результати проведення якого представлені в таблиці.

В Україні з початку часів незалежності центральне місце в державному управлінні галуззю традиційно відводилось МОЗ України, повноваження якого визначаються Положенням про МОЗ України, затвердженими Указом Президента України від 24 липня 2000 року за №918/2000 [8].

Окремі функції та завдання державного управління фармацією покладались на інші структури, наприклад, Республіканське виробниче об'єднання “Укрфармація”, науково-виробниче об'єднання “Укрфармація”: перш за все централізована організація закупівлі та реалізації лікарських засобів. До таких державних структур слід віднести також Державний комітет України з медичної та мікробіологічної промисловості (Держкоммедбіопром), до основних завдань якого відповідно до Положення відносились реалізація основних принципів державної політики у сфері організації та розвитку виробництва лікарських засобів, а також забезпечення цією продукцією населення та закладів охорони здоров'я. Слід відмітити, що з самого початку в державному управлінні фармацією був закладений принцип множинності державницьких засад та дублювання окремих повноважень різними державними структурами управління галуззю. Цей принцип було збережено в діючому Законі України від 4 квітня 1996 року

Історичний аналіз змін у центральних, урядових та інших органах державного управління фармацією та їх основних завдань

Назви центральних та інших органів державного управління фармацією	Нормативно-правовий акт (НПА), що визначає його статус	Основні завдання згідно з НПА	Завдання, що дублюються
I. Науково-виробниче об'єднання "Фармація" II. Відділ лікарського забезпечення МОЗ України	Постанова Кабміну України №469 від 12.08.1992 р.	1. Організація промислового випуску ліків. 2. Організація закупівлі та реалізації лікарських засобів. 3. Видача ліцензій на виробництво і реалізацію лікарських засобів. 4. Затвердження стандартів якості лікарських засобів та ін.	Організація промислового випуску ліків (з III)
III. Державний комітет України з медичної та мікробіологічної промисловості	Постанова Кабміну України №899 від 04.11.1993 р.	1. Організація і розвиток промислового виробництва лікарських засобів. 2. Забезпечення лікарськими засобами населення та лікувально-профілактичних закладів та ін.	Організація промислового випуску ліків (з I, II)
IV. Національне агентство з контролю за якістю та безпекою продуктів харчування, лікарських засобів та виробів медичного призначення	Укази Президента України №109/99 від 01.02.1999 р. та №301/99 від 29.03.1999 р.	1. Державний контроль за якістю і безпекою лікарських засобів та продуктів харчування. 2. Забезпечення державних інтересів у цій сфері. 3. Визначення міжвідомчої координації вказаних питань. 4. Визначення періодичності та порядку здійснення контролю якості лікарських засобів та ін.	Контроль якості ліків; вимоги до виробництва, обороту і реалізації лікарських засобів (з I, II, III)
V. Державний департамент України з контролю за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів та виробів медичного призначення	Постанова Кабміну України №588 від 30.03.2000 р. Постанова Кабміну України №917 від 25.06.2000 р.	1. Державний контроль за якістю, безпекою і виробництвом лікарських засобів. 2. Державний контроль за експортом, імпортом, реалізацією, застосуванням лікарських засобів. 3. Розробка державної політики у сфері виробництва лікарських засобів та забезпечення ними населення та ін.	З III, IV (оскільки створений на їх основі)
VI. Державна служба лікарських засобів та виробів медичного призначення	Указ Президента України №91/2003 від 07.02.2003 р. Постанова Кабміну України №789 від 2.06.2003 р.	1. Державний контроль виробництва, ввозу та вивезення з України лікарських засобів, реалізації лікарських засобів. 2. Державний контроль якості лікарських засобів. 3. Розробка та внесення до МОЗ України пропозицій про державну реєстрацію продукції. 4. Прийняття рішень про повну або часткову заборону застосування лікарських засобів та ін.	З V (оскільки статус Державної служби та Державного департаменту не змінився: урядовий орган державного управління)
VII. Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів МОЗ України	Постанова Кабміну України №179 від 16.02.1998 р.	1. Державний контроль якості лікарських засобів, які виробляються, реалізуються та застосовуються в Україні. 2. Здійснення контролю за ввезенням лікарських засобів на митну територію України. 3. Організація інспекційних перевірок стану забезпечення якості лікарських засобів суб'єктами підприємницької діяльності та ін.	З VI (у частині забезпечення контролю якості лікарських засобів у виробництві, обороті та реалізації)
VIII. Комітет з контролю за наркотиками	Постанова Кабміну України №1446 від 11.09.2003 р.	1. Участь у формуванні та реалізації державної політики у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів. 2. Забезпечення державного регулювання у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів. 3. Здійснення державного контролю у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів	Державний контроль виробництва, ввозу та вивезення з України лікарських засобів, реалізації лікарських засобів (з VI)

"Про лікарські засоби" згідно зі статтею 4: "Управління у сфері створення, виробництва, контролю якості, реалізації лікарських засобів у межах своєї компетенції здійснюють Міністерство охорони здоров'я України, Державний комітет України з медичної та мікробіологічної промисловості та спеціально уповноважені ними державні органи". Сама ця норма державницьких засад викликала й досі викликає найбільше питань стосовно

повноважень органів управління та їх завдань, хоча на цей час вона є частково застарілою внаслідок змін, які вносились у систему державного управління фармацією [8]. Аналіз НПА уже після прийняття зазначеного Закону свідчить про неодноразові спроби створення саме центрального органу державного управління галуззю, який би мав автономне положення, певну структурно-функціональну незалежність по відношенню до МОЗ

України. Таким центральним органом виконавчої влади стало Національне агентство, повноваження та завдання якого були визначені відповідним Положенням. Загалом це було позитивним заходом у державному управлінні, перш за все, виходячи з того, що Національне агентство, одержавши статус регуляторного органу, було наділене повноваженнями розробляти та приймати НПА з питань, що входили в його компетенцію.

Проте були й певні протиріччя:

- Національне агентство, маючи статус центрального органу виконавчої влади, було підпорядковане іншому центральному органу — МОЗ України;
- одночасно (на протязі 1999 р.) діяли два органи державного управління фармацією: Національне агентство і Держкоммедбіопром, який дублював певні повноваження та завдання.

Не проіснувавши й одного року, Національне агентство разом з Держкоммедбіопромом були ліквідовані відповідно до Указу Президента України за №1573/99 від 15.12.1999 р., а їх повноваження були передані МОЗ України.

Як правило, необґрунтовані зміни в органах державного управління галуззю є результатом кон'юнктурних перетворень, які здійснюються певними політичними та фінансовими групами без урахування теоретичних засад державного управління, об'єктивних тенденцій розвитку вітчизняної фармації та міжнародного досвіду.

У подальшому на базі ліквідованих органів управління у структурі МОЗ України було створено Державний департамент, якому було надано статус урядового органу державного управління. Державний департамент підпорядковувався центральному органу виконавчої влади — МОЗ України.

Слід зазначити, що при визначенні форми органу управління в адміністративному апараті треба виходити з Типового положення про урядовий орган державного управління (затверджений постановою Кабміну України №386 від 22.02.2000 р. із змінами та доповненнями), дотримуючись правила про відповідність форми органу управління характеру та обсягу функцій та завдань, що потребують вирішення.

На нашу думку, для вітчизняної фармацевтичної галузі, яка характеризується значними за обсягом специфічними функціями та завданнями з державного управління, дотримуючись зазначеного правила, вірогідно, необхідне створення центрального органу державного управління галуззю.

Значним недоліком урядового органу в порівнянні з центральним є відсутність права видавати НПА; він може видавати лише накази організаційно-розпорядчого характеру. Для фармацевтичної галузі у зв'язку з необхідністю вдосконалення НПА це є суттєвим "гальмом", що перешкоджає її розвитку.

Завдання Державного департаменту згідно з Положенням були значно ширшими та практично вичерпнішими, включали більше 35 позицій, причому постійно розширювались та уточнювались. Але це не зробило державне управління фармацією ефективним, а лікарське забезпечення населення якісним та доступним. Для вирішення саме цих питань і був створений новий орган управління — Державна служба, яка згідно з НПА теж є урядовим органом управління, який діє у структурі МОЗ України та підпорядкований йому. До основних повноважень Державної служби відноситься наступне: державне регулювання та контроль виробництва, імпорту-експорту, реалізації лікарських засобів та виробів медичного призначення, їх державна реєстрація та контроль якості. Порівняння Положень державних структур, що розглядаються, свідчить про те, що принципових розбіжностей вони не мають, але при скороченні кількості завдань до 25 для Державної служби були включені нові завдання, такі як: розробка проектів державних програм по забезпеченню контролю за якістю та безпекою фармацевтичної продукції; розробка та внесення до МОЗ пропозицій про державну реєстрацію та перереєстрацію продукції, прийняття рішень про повну або часткову заборону використання продукції; проведення моніторингу вітчизняних та закордонних систем; засобів, способів та послуг у сфері контролю за якістю та безпекою продукції.

НПА, що визначають статус Державної служби, перш за все Положення, не дозволяють чітко регулювати її взаємовідносини з іншими органами державного управління, які входять до системи МОЗ України по "горизонталі" управління, а саме: з Державною інспекцією з контролю за якістю лікарських засобів, Комітетом з контролю за наркотиками та ін. Це відноситься також до взаємовідносин з державними підприємствами, на котрі покладені державницькі повноваження, наприклад, з державним підприємством "Державний фармакологічний центр", який не є органом державного управління, але йому делеговані завдання з державної реєстрації лікарських засобів.

Причина такої ситуації полягає, на нашу думку, не в якості НПА, а в тому, що Державна служба з метою дійсно ефективного управління повинна мати статус центрального органу виконавчої влади та відповідну автономію. У зв'язку з останньою тезою науково-практичні дослідження за проблемою державного та регіонального управління фармацією потребують активізації, підтримки та розуміння з боку держави і фармацевтичної громадськості.

ВИСНОВКИ

1. Значна частина перетворень в управлінні фармацією носить суб'єктивний характер по причині ігнорування наукової проблематики обґрун-

тування принципів та механізмів державного управління галуззю.

2. На підставі теоретичних узагальнень були науково обгрунтовані визначення основних категорій державного управління фармацією — принципи та механізми.

3. Механізми державного управління фармацією як науково-практична категорія розглядаються з позицій двоаспектного підходу — організаційно-структурного і функціонального. У сучасній теорії перевага надається функціональному підходу, що дозволяє розкрити специфіку управлінської діяльності за галузевим принципом.

4. Проведений історичний аналіз змін у центральних, урядових та інших органах державного управління фармацією свідчить, що з початку незалежності України в реформуванні управління галуззю був закладений принцип множинності державницьких засад та дублювання основних завдань і повноважень.

5. Враховуючи суттєві недоліки як по “горизонталі”, так і по “вертикалі” державного управління та з метою підвищення ефективності розвитку галузі доцільне створення центрального регуляторного органу виконавчої влади у фармації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Атаманчук Г.В. *Теория государственного управления: Курс лекций.* — М.: Юрид. лит., 1997. — С. 86.
2. *Державне управління в Україні: наукові, правові, кадрові та організаційні засади: Навч. посіб. / За заг. ред. Н.Р.Нижник, В.М.Олуйка.* — Львів: Вид-во Нац. у-ту “Львівська політехніка”, 2002. — 352 с.
3. Краснокутский А., Лагунова А. *Фармаэкономика. Системный анализ мирового фармацевтического рынка.* — М.: Классик-Консалтинг, 1998. — С. 330.
4. Круглов М.И. *Стратегическое управление компанией: Учеб. для вузов.* — М.: Русская деловая литература, 1998. — С. 111.
5. Печеный О. // *Провізор. Юридичні аспекти фармації.* — 2003. — №14. — С. 26-28.
6. *Управління фармацією: Підруч. / За заг. ред. В.М.Толочка.* — Х.: Вид-во НФаУ, Золоті сторінки, 2004. — С. 388.
7. Юзьков Л.П. *Государственное управление в политической системе развитого социализма.* — К., 1983. — С. 57, 59.
8. *Юридичні аспекти фармації. Т. 1.* — Х.: Мегаліс, 2004. — 734 с.
9. Williamson O.E. *The Institutions and Governance of Economic Development and Reform. In the Mechanism of Governance.* — Oxford: Oxford University Press, 2000. — P. 322-347.

УДК 615.1 (075.8)

ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА ГОСУДАРСТВЕННОГО УПРАВЛЕНИЯ ФАРМАЦИЕЙ ПРИ УСЛОВИИ РЕФОРМИРОВАНИЯ ОТРАСЛИ

В.М.Хоменко, А.С.Немченко, И.К.Ярмола

Теоретически обоснованы современные понятия “принцип” и “механизм государственного управления фармацией”, а также предложена общая схема их реализации. Проведен исторический анализ изменений в центральных и правительственных органах государственного управления отраслью за годы независимости Украины в соответствии с возложенными на них основными заданиями и функциями. Показаны недостатки принципа многоначалия и дублирования отдельных заданий разными государственными структурами в отрасли.

UDC 615.1 (075.8)

THEORY AND PRACTICE OF THE STATE MANAGEMENT IN PHARMACY IN THE CONDITIONS OF BRANCH REFORMATION

V.M.Khomenko, A.S.Nemchenko, I.K.Yarmola

Modern concepts of “principle” and “mechanism” of the state management in pharmacy has been grounded in theory and the general scheme of its realization has been offered. The historical analysis of changes in the government bodies of the state management in pharmacy according to their basic tasks and functions has been conducted for the years of the Ukrainian independence. The defects of the principle of multiplicity and duplication of separate tasks by different state structures in pharmacy has been shown.

Рекомендована д.ф.н., професором Д.І.Дмитрієвським

УДК 303.6:661.12:615.1

СЛУЖБА PUBLIC RELATIONS У СВІТЛІ ЕФЕКТИВНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФІРМ

О.П.Гудзенко, О.Д.Немятих, Г.С.Бабічева

Луганський державний медичний університет

Проаналізовані мета, задачі, функції, принципи та методи комунікацій Public Relations. Обґрунтована доцільність їх застосування в діяльності організацій фармацевтичного профілю. Проведений огляд літературних даних щодо впливу заходів Public Relations на ефективність діяльності фармацевтичних фірм за сучасних умов ринку.

На сучасному етапі розвитку нашої країни заходи Public Relations (PR) охоплюють практично всі галузі економіки, в. т.ч. і фармацевтичну, і є невід'ємною частиною ефективного управління бізнесом [1-3, 10, 12, 15, 18, 23]. Виробники лікарських засобів розуміють, що на сьогоднішній день добра репутація є одним з найбільш цінних надбань компанії. Сприятливе відношення споживачів до фармацевтичної фірми — величезна перевага, тому що поінформована і позитивно налаштована громадськість є одним з вирішальних факторів не тільки її роботи, але виживання у випадку кризових ситуацій.

Сем Блек у своїй книзі, присвяченій PR, віддає перевагу короткому і всеосяжному визначенню: "Public Relations — це мистецтво і наука досягнення гармонії за допомогою взаєморозуміння, заснованого на правді і повній поінформованості". Таким чином, поняття "Паблік Рілейшнз" включає:

- комплекс заходів, спрямований на поліпшення взаєморозуміння, зокрема між фармацевтичною компанією і громадськістю;
- рекомендації щодо створення іміджу ("суспільного обличчя") фірми;
- будь-які дії, спрямовані на виявлення і ліквідацію чуток або інших джерел непорозуміння;
- заходи, що розширюють сфери впливу організації засобами відповідної пропаганди, реклами, виставок [5, 8, 12].

Метою системи PR, насамперед, є встановлення двостороннього спілкування для виявлення спільних інтересів і досягнення взаєморозуміння.

Для досягнення своєї основної мети служба PR вирішує задачі, представлені на рис. 1.

Виходячи з вищесказаного, система зв'язків із громадськістю реалізує три основні функції, а саме:

- контроль за думкою і поведінкою громадськості;

- реагування на громадськість (організація прагне "прислужити" громадськості);
- досягнення взаємовигідних відносин між фармацевтичною фірмою і соціальною аудиторією. При цьому система PR орієнтується на нижченаведені принципи:

- відкритість інформації;
- забезпечення взаємної вигоди організації і громадськості;
- абсолютна чесність і правдивість тих, хто займається цим видом управлінської діяльності [16, 17, 20, 21].

Тривалі зусилля, спрямовані на створення і підтримку доброзичливих відносин і взаєморозуміння між фармацевтичною компанією і громадськістю, координуються директором по зв'язках із громадськістю фармацевтичної фірми і PR-менеджерами [5, 19, 22] (рис. 2).

Запорука успіху заходів PR полягає у правильному використанні правдивої, повної і своєчасної інформації. Ось чому дуже важливим представляється вибір методів і термінів їх реалізації [12, 17, 22] (рис. 3).

Поле діяльності "зв'язків із громадськістю" знаходиться на перетині двох управлінських сфер будь-якої організації — менеджменту і маркетингу. Менеджмент ставить перед PR загальні і конкретні задачі, пристосовані до визначених періодів діяльності фірми, забезпечує єдність організації і управління. Маркетинг додає PR спрямованості на кінцеву мету діяльності — одержання прибутку. Ще на рубежі 80-90-х років відомий маркетинголог Філіп Котлер заявив, що до традиційних чотирьох "р" маркетингового комплексу "product", "price", "place", "promotion" (продукт — ціна — місце — просування) тепер варто додати п'яту "р" — "Public Relations". Однак, коло питань, які вирішуються службами PR, виходить далеко за рамки маркетингових підрозділів і прямо пов'язане із загальною стратегією і місією фірми.

Можна виділити наступні основні характеристики PR як інструмента маркетингових комунікацій:

- некомерційний характер інформації (формування репутації, а не попиту);
- орієнтація на довготривалі відносини;

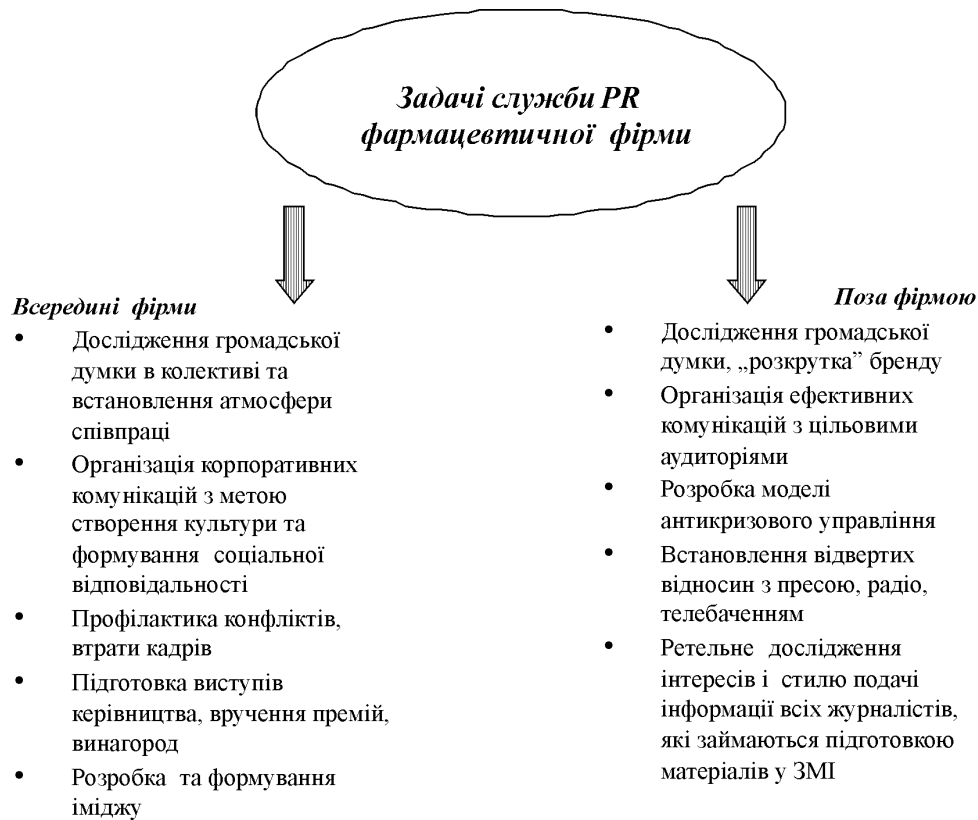


Рис. 1. Задачі служби Public Relations фармацевтичної фірми.

- відкритість та достовірність;
- організація зворотного зв'язку;
- непередбачуваність наслідків.

Незважаючи на те, що заходи PR несуть у собі всі ознаки реклами, PR не спрямований на негайний продаж товарів і послуг. Система зв'язків із громадськістю використовує “рекламу далекої дії”,

лише готуючи до покупки потенційних клієнтів, тобто PR — це стратегія, а реклама — тактика успіху [2, 8, 9]. Таким чином, PR орієнтований на просування не товару, а фірми і не на ринку, а в суспільстві (табл.).

Взаємодоповнює співвідношення PR, реклами і маркетингу представлене на рис. 4.

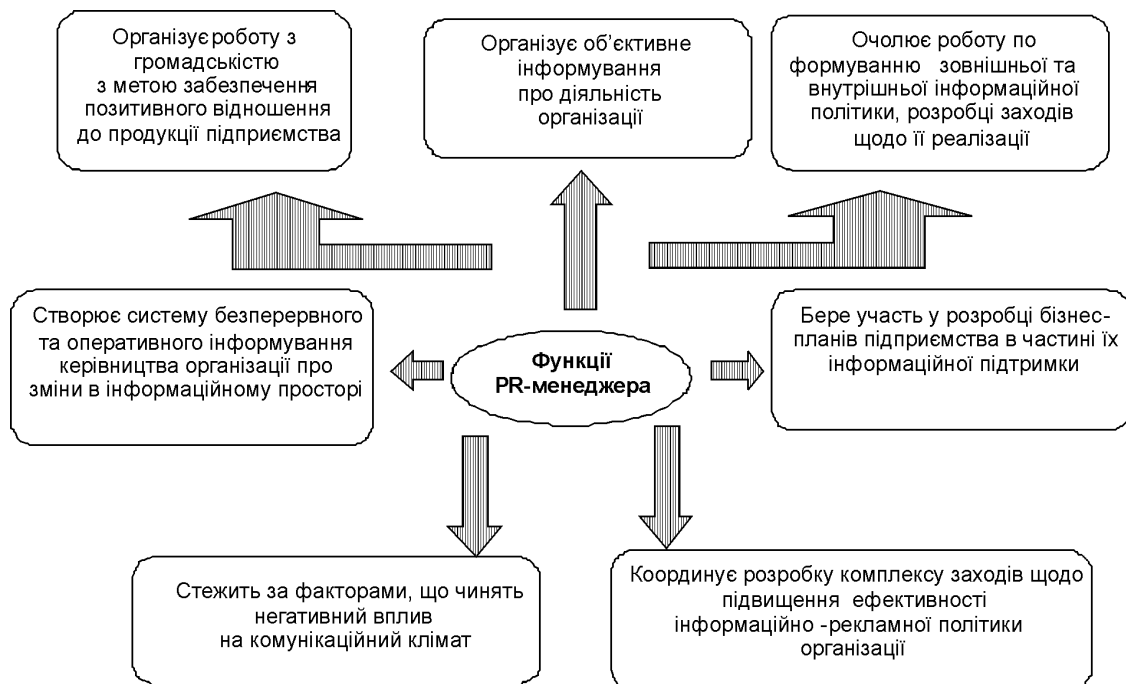


Рис. 2. Функції PR-менеджера.



Рис. 3. Методи комунікацій PR.

Невід'ємною частиною PR є іміджмейкинг. Основне призначення заходів іміджмейкінгу — позацінова конкуренція, що має за мету формування керованого іміджу товарів і/або послуг, самої фірми, особистості, моди, ідеології і т.п. Як правило, ці заходи складаються не з одиничних (що сприймаються аудиторією, як випадкові), а саме із системи взаємопогоджуваних акцій, спрямованих на цільову аудиторію.

Заходи PR у розділі іміджмейкінгу мають п'ять напрямків:

- позиціонування лікарського препарату;
- піднесення іміджу товару;
- віддалення від конкурентів;
- антиреклама (або зниження іміджу);
- контрреклама.

Формування іміджу вбирає в себе елементи всіх перерахованих вище аспектів діяльності, але повніше за все відповідають цілям іміджмейкінгу позиціонування об'єкту, підвищення іміджу і віддалення від конкурентів.

Позиціонування (від англійського position — положення, перебування, стан, позиція і т.п.) —

це створення і збереження іміджу лікарського препарату. Якщо об'єкт не позиціонований — він просто незрозумілий потенційним споживачам, і його “розкрутка” не має сенсу.

Піднесення іміджу, найчастіше, має за мету підсилення враження у представників преси та інших ЗМІ при спілкуванні з представниками компанії.

Віддалення від конкурентів, як правило, являє собою комбінацію підвищення іміджу на тлі зниження такого в іншого виробника аналогічної продукції. Характерним прикладом цього прийому можуть служити слогани фармацевтичних компаній, складені за принципом: “... лікує багато хто, ми — виліковуємо”.

Умовно об'єкти формування іміджу у фармацевтичній галузі можна поділити на дві категорії. З одного боку, це компанії, рейтинг яких в однаковій мірі залежить як від іміджу, так і від якості вироблених ними товарів або послуг. До таких відносяться, в першу чергу, великі корпорації. Метою виробників у даному випадку є збільшення обсягів продажів при одночасному створенні позитивного іміджу на тлі підвищення якості про-

Таблиця

Порівняльна характеристика традиційної реклами і Public Relations

Оцінюваний параметр	Традиційна реклама	Public Relations
Мета	Збут товарів і/або послуг	Керований імідж
Засоби	ЗМІ	ЗМІ плюс набір з акцій PR
Об'єкт	Товар і /або послуга	Ідеологія, світогляд, мода, стиль і т.п.

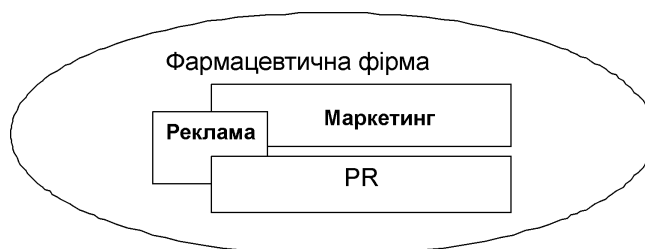


Рис. 4. Схема співвідношення PR, реклами і маркетингу.

дукції. З іншого — представлені об'єкти, коливання іміджу для яких не є вирішальним чинником їхнього успіху. Як правило, це дрібні організації. Їхній успіх на ринку значною мірою залежить від якості продукції, що пропонується.

У залежності від категорії об'єкту набір прийомів з формування іміджу може істотно змінюватись. Якщо для об'єктів другої категорії достатньо не допускати навмисного або випадкового зниження іміджу, покладаючись на вдалий розвиток образу, то для першої категорії необхідно продумувати кожен крок іміджевої кампанії [3, 20, 21].

В останнє десятиріччя корпоративні комунікації визнані одним з найбільш цінних стратегічних інструментів, що відіграє ключову роль у цілісній системі бізнесу крупних фармацевтичних виробників та дозволяє зберегти імідж фірми в критичних ситуаціях, в т.ч. при виявленні серйозних побічних реакцій оригінальних препаратів.

Прикладом формування суспільної думки можуть служити гуманітарні проекти компаній “Сміт-Кляйн Бічам” і “Фармацевтичної фірми “Дарниця” по створенню навчальних посібників з законодавчих норм, які регулюють фармацевтичний сектор Європейського Союзу — “Ліцензування в Європейському Союзі: фармацевтичний сектор” і “Належна виробнича практика”, а також гуманітарні акції компанії “СмітКляйн Бічам” по наданню препаратів ОТС-групи і вакцин для профілактики кору, поліомієліту і гепатиту Б у дитячі будинки і клініки через Фонд “Україна — Дітям” Міністерства охорони здоров'я України [14].

Компанія “Берлін-Хемі АГ Менаріні Груп”, працюючи на ринку України, виступила ініціатором упровадження широкої індивідуальної профілактики йододефіциту. Спеціальна програма, розроблена українським представництвом і берлінською штаб-квартирою в контексті плану власного розвитку компанії “Берлін-Хемі АГ Менаріні Груп”, розрахована не на один рік і передбачає не просто просування на ринок препарату “Йодомарин”, а створення йодної карти України, широкого комплексу не стільки промоційних, скільки інформаційних і наукових заходів для вчених і клініцистів, працівників аптек і фармдистрибуторів. При цьому важливо підкреслити: компанія “Берлін-Хемі АГ Менаріні Груп” не ставить за мету стимулювати збут йодомарину, вона вирішує проблему йододефіциту в нашій країні [4].

Компанія “КРКА” свій фармацевтичний бізнес будує відповідно до основного корпоративно-

го принципу турботи про людину і навколишнє середовище. Як приклад, її представництво в Україні у 2005 р. організувало акцію “Вилікуємо Говерлу”, у рамках якої співробітники компанії очистили від сміття перлину Карпат [6].

Фармацевтична компанія “Пфайзер” — світовий лідер фарміндустрії невід'ємною умовою корпоративного прогресу вважає сприяння розвиткові системи охорони здоров'я. Так, у жовтні 2005 р. Українським представництвом компанії був організований тренінг за правилами і принципами проведення клінічних випробувань лікарських засобів відповідно до належної клінічної практики, у якому взяли участь провідні спеціалісти галузевого регуляторного сектора і представники лікувально-профілактичних установ і науково-дослідних організацій [11].

У фокусі фармацевтичного концерну “Шеринг АГ” знаходиться просування цілого ряду освітніх програм для медичних працівників, симпозиуми, присвячені окремим найбільш актуальним питанням медицини і фармації [13].

Фармацевтичні фірми, які займаються роздрібною реалізацією медикаментів переважно в рамках регіональних ринків України, також орієнтуються на основні принципи PR, а саме: вони надають цілий ряд пільг для різних категорій населення, організують спеціальні телефонні лінії для роботи з лікарями та відвідувачами аптек, співпрацюють з токсикологічними центрами і центрами з клінічної фармації для надання кваліфікованих консультацій, а також взаємодіють з обласними і районними санітарно-епідеміологічними станціями. Підвищена увага до цього виду діяльності пов'язана з бажанням максимально поліпшити сервіс своєї організації і завоювати добру репутацію [7].

Таким чином, узагальнюючи все вищевикладене, можна дійти висновку, що сучасна діяльність з PR оформилась у самостійну великомасштабну функцію управління, яка сприяє встановленню гармонії у відносинах із суспільством. Філософія PR пронизує всі етапи ринкового механізму — від ідеї товару або послуги до їх реалізації. Тому використання суспільних зв'язків прямо впливає на ефективність функціонування маркетингу як комплексної системи організації виробництва і збуту продукції, тому що зв'язки з громадськістю служать результативним засобом подолання проблем на шляху складного просування товарів від виробника до кінцевого споживача.

ЛІТЕРАТУРА

1. Али М. *Практический маркетинг и публик рилейнз для малого бизнеса*. — С.Пб.: Нева, 2004. — 416 с.
2. Борисов Б.Л. *Технология рекламы и PR*. — М.: Фаир-Пресс, 2001. — 618 с.
3. Доскова И.С. *Public Relations: Теория и практика*. — М.: Альфа-Пресс, 2004. — 152 с.
4. Журавель В. // *Аптека*. — 2003. — №33 (404). — С. 4.
5. Королько В.Г. *Основы публик рилейнз*. — М.: Рефл-бук, 2000. — 528 с.

6. Матвеева В. // Аптека. — 2005. — №27 (498). — С. 4.
7. Матвеева В., Полякова Д., Холоденко Н., Снегирев Ф. // Аптека. — 2005. — №35 (506). — С. 94.
8. Ньюсом Даг, Терк Джудди Ван Слайк, Круберг Дин. Все о PR. Теория и практика публик рилейнз. Изд. 7-е. / Пер. с англ. — М.: Консалтинговая группа "Имидж контакт" ИНФРА-М, 2001. — 114 с.
9. Орлова В.Ю. Комунікації: реклама, public relations // Маркетинг в Україні. — 2005. — №1. — С. 23-25.
10. Русецкая В.А. // Акмеология. — 2003. — №2. — С. 56-59.
11. Сероштан А. // Аптека. — 2005. — №43 (514). — С. 90.
12. Синяева И.М. Паблик Рилейнз в коммерческой деятельности: Учеб. для вузов. — М.: Юнити-Дана, 2003. — 414 с.
13. Снегирев Ф. // Аптека. — 2005. — №40 (511). — С. 5.
14. Усенко В.А. // Провизор. — 2000. — №12. — С. 7-11.
15. Balmer J.M. // J. General Management. — 1995. — Vol. 21, №1. — P. 24-46.
16. Bettis R.A., Prahalat C.K. // Strategic Management J. — 1995. — Vol. 16. — P. 5-14.
17. Donald K. Wright // Public Relations Review. — 1994. — Vol. 17, №1. — P. 4-7.
18. Hon L. // J. Public Relations Res. — 1998. — Vol. 10, №2. — P. 103-135.
19. Hunt T., Gruning J.E. Public Relations Techniques. — NY: Harcourt Brace-College Publishers, 1994. — 418 p.
20. Ronnerberg F., Ruhl M. Theorie der Public Relations. Ein Entwurf. — Opladen: Westdeutscher Verlag, 1992. — 359 S.
21. Saffir L., Tarrant J. Power Public Relations. — Illinois: Lincolnwood, 1994. — 254 p.
22. Seitel F.P. The practice of Public Relations. — New Jersey: Prentice Hall. Englewood Cliffs, 1995. — 552 p.
23. Thomas A.S., Simerly R.L. // J. Business Ethics. — 1994. — Vol. 13. — P. 959-968.

УДК 303.6:661.12:615.1

СЛУЖБА PUBLIC RELATIONS В СВЕТЕ ЭФФЕКТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ФИРМ

А.П.Гудзенко, О.Д.Немятых, А.С.Бабичева

Проанализированы цель, задачи, функции, принципы и методы коммуникаций Public Relations. Обоснована целесообразность их использования в деятельности организаций фармацевтического профиля. Проведен обзор литературных данных относительно влияния мероприятий Public Relations на эффективность деятельности фармацевтических фирм в современных рыночных условиях.

UDK 303.6:661.12:615.1

THE PUBLIC RELATIONS SERVICE IN THE PHARMACEUTICAL COMPANIES EFFECTIVE ACTIVITY

A.P.Gudzenko, O.D.Nemyatykh, A.S.Babicheva

The purpose, problems, functions, principles and methods of the Public Relations communications have been analysed. The expediency of their application in the activity of pharmaceutical organizations has been motivated. The review of the literature data concerning the influence of Public Relations actions on the effective activity of the pharmaceutical companies in modern market conditions has been given.

Рекомендована д.ф.н., професором А.С.Немченко

УДК 615.1:330.131.7

ВИВЧЕННЯ ТА МЕТОДИ ПРОФІЛАКТИКИ РИЗИКІВ У ТОВАРОПРОСУВАННІ АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДІВ

О.М.Євтушенко, З.М.Мнушко

Показане значення своєчасного виявлення, ідентифікації та розробки методів управління ризиками. Систематизовані та проаналізовані комерційні ризики в роздрібній аптечній мережі, запропоновані методи профілактики виявлених ризиків.

За останній час економіка України пройшла великий шлях у становленні серйозного, конкурентоспроможного ринку. Зміни в законодавчій базі, податковій політиці надали позитивного впливу формуванню та розвитку бізнесу, інвестиційному клімату, але проведених заходів недостатньо для того, щоб Україну сприймали у всьому світі як демократичну державу з ринковою економікою. Перед країною стоїть маса проблем, таких як лібералізація бізнесу, удосконалення законодавчої бази, підвищення якості управління, для вирішення яких необхідно знайти економічні і політичні методи. Якість управління включає велику кількість параметрів, проте останнім часом особливий інтерес викликає виявлення, ідентифікація ризиків і розробка методів управління ризиковими ситуаціями. Відстеження і профілактика ризиків дозволяють фірмі вчасно відреагувати на внутрішні і зовнішні зміни, тим самим знизити вірогідність фінансових, матеріальних, моральних, людських та інших втрат [3].

Фармацевтична галузь, як і будь-яка інша, характеризується наявністю великої кількості ризиків, але має свої особливості, пов'язані з проведенням наукових досліджень та клінічних випробувань, нерациональним призначенням лікарських препаратів лікарями; відсутністю у лікарів і населення необхідної інформації про лікарські засоби та їхнє застосування; з виявленням негативних наслідків застосування лікарських препаратів, екологічними ризиками, виникненням різного роду проблем при використанні нових технологій та іншими особливостями галузі [2, 6].

Одним із підходів до класифікації ризиків є той, де ризики розрізняють за видами діяльності. Так, існують ресурсний, виробничий, фінансовий, інноваційний, інвестиційний, маркетинговий (комерційний), транспортний ризик тощо. Під маркетинговими або комерційними ризиками

розуміють велику групу комплексних ризиків, пов'язаних з вірогідністю виникнення втрат під час збуту продукції (послуг), а також у процесі взаємодії з контрагентами і партнерами з метою організації продажу. Маркетингові ризики займають велике місце в комерційній діяльності, пов'язаній з виробництвом та продажем ліків. За джерелами виникнення вони підрозділяються на збутові ризики, ризики взаємодії з контрагентами і партнерами в процесі організації продажів і ризики непередбаченої конкуренції. З комерційними ризиками тісно пов'язані інші види ризиків, наприклад, транспортні, економічні, політичні [1, 3, 5, 8-13]. У теперішній час виявлення, ідентифікація чинників ризику і оцінка ступеня їх загрози відносяться до найбільш важливих завдань маркетингового аналізу діяльності виробничого підприємства. Оцінка ризику включає регулярний аналіз ризику, ідентифікацію джерел його виникнення, визначення можливих масштабів наслідків впливу чинників ризику і визначення ролі кожного джерела в загальному профілі ризику певного підприємства. Управління ризиком включає розробку і реалізацію економічно обґрунтованих для фармацевтичного підприємства рекомендацій і заходів, спрямованих на зменшення рівня ризику до прийнятного рівня. Управління ризиком спирається на результати ступеня ризику, економічний аналіз потенціалу і середовища функціонування підприємства, діючу і прогнозовану базу господарювання, економіко-математичні методи, маркетингові та інші дослідження [1, 8, 10, 11]. Аналіз літературних джерел показав, що питанням ризику в підприємницькій діяльності стало приділятися більше уваги, проте проблема ризиків у збутовій діяльності фармацевтичних підприємств, компаній і оптових фірм залишається досить складною і недостатньо вивченою. Втрати, які несуть суб'єкти фармацевтичного ринку, можуть бути значною мірою мінімізовані при правильній оцінці ризиків і умінні грамотно управляти ними [3, 5, 8, 9].

У зв'язку з викладеним метою нашої роботи став аналіз комерційних ризиків у фармацевтичній галузі та, зокрема, в роздрібній мережі аптек.

Визначені основні види ризиків в аптеках, виявлена частота їх виникнення, наслідки ризику та

Таблиця 1

Експертна оцінка ризиків, пов'язаних з персоналом аптеки

Вид ризику	Позитивна відповідь, % респондентів	Середня частота випадків (на рік)	Наслідки (зниження товарообігу, %; підвищення витрат, %; зміна психологічного клімату в колективі, інше)
Труднощі з набором кваліфікованої робочої сили	47	1-2	Збільшення витрат на управління персоналом
Недостатня кваліфікація персоналу	23,01	15	Зниження товарообігу на 5-30%; погіршення психологічного клімату; погіршення іміджу аптеки серед споживачів; виникнення неприємних робочих ситуацій
Несумлінне відношення персоналу до роботи	15,24	7	Зниження товарообігу на 5-50%; погіршення іміджу аптеки серед споживачів
Грубість по відношенню до клієнтів	4,84	3	Зниження товарообігу на 5-20%; погіршення іміджу аптеки серед споживачів
Крадіжки, нестача товару	5	3	Погіршення психологічного клімату; підвищення витрат на 3-5%
Конфлікти усередині колективу	15,8	15	Погіршення психологічного клімату; зниження товарообігу на 10-20%
Залежність від провідних фахівців	15	Постійно	Збільшення витрат на добір та оплату кваліфікованого персоналу; додаткові витрати на підвищення кваліфікації персоналу

можливі заходи профілактики, для чого за допомогою методу експертних оцінок було проведено дослідження в роздрібній мережі аптек України. В якості експертів виступили провідні менеджери біля 200 аптек у Харківській, Київській, Одеській, Чернівецькій, Запорізькій, Полтавській, Львівській, Дніпропетровській, Донецькій, Луганській, Чернігівській, Житомирській областях та в республіці Крим.

Дослідження включало експертну оцінку ризиків, пов'язаних з кадровим забезпеченням підприємства, системою руху товару, комунікативною політикою (просування, реклама, мерчандайзинг і т.п.), системою ціноутворення, рухом товару по складу. Оцінювалася наявність певних видів ризиків у конкретній аптеці, частота їх виникнення, наслідки та можливі методи запобігання.

Як показало опитування, одним з важливих чинників у системі управління ризиком є структура самого підприємства, розмір товарообігу, стаж роботи співробітників і усвідомлення необхідності відстеження і управління ризиками, що впливає на ефективність роботи керівного персоналу підприємства. Підсумкову експертну оцінку ризиків, пов'язаних з кадровим забезпеченням, надано в табл. 1.

Слід зазначити, що керівники, яким доводилося вирішувати конфліктні ситуації, відносяться серйозніше до наслідків конфліктів і приділяють більше уваги їх попередженню, ніж ті керівники аптек, чий персонал настроєний більш мирно один до одного. Перехід провідних фахівців до

конкурентів у крупних аптеках спостерігається рідше, ніж у дрібних. Ймовірно, це обумовлено тим, що крупні аптеки контролюють організацію і умови праці, стежать за станом психологічного клімату в колективі.

Експертна оцінка ризиків, пов'язаних з рухом товару, включала питання вибору постачальників, частоти і причин конфліктів з ними, порушення термінів і комплектності поставок, зіткнень з неякісним або підробленим товаром. Результати досліджень представлені в табл. 2.

Існування ризику відсутності постачальників певних лікарських засобів, лікарських трав, біологічно активних добавок було визнано 37,6% респондентів. Він загрожує аптечному підприємству тим, що порушується постійність асортименту, цінової політики, покупцю відмовляють у придбанні лікарського засобу, страждає імідж підприємства.

Виходячи з цього, керівники аптек висувають ряд основних критеріїв, які характеризують вибір постачальника, серед яких: ціна — 74,1% респондентів; ширина асортименту — 71,9% респондентів; надійність поставок — 60,2% респондентів; швидкість поставок — 41,7% респондентів; наявність відстрочки платежу (в середньому 23 дні) — 44,5% респондентів; постійність асортименту — 47,7% респондентів; тривалість відносин з постачальником — 25,8% респондентів (рис.).

Серед додаткових вимог до постачальників висувається наявність сертифікатів якості, бездоган-

Таблиця 2

Експертна оцінка ризиків, пов'язаних з товарорухом в аптеках, причини їх виникнення, наслідки, методи профілактики

Вид ризику	Частота виникнення (кількість випадків/рік, кількість випадків/5 років)		Причини втрат	Наслідки	Методи профілактики
	вітчизняні постачальники	дистриб'ютори закордонних компаній			
Ризик втрати ділового партнера	3-5 / рік	2-3 / 5 років	Невчасний розрахунок з боку покупця. Порушення умов договору з боку постачальника: некомплектність, невчасність поставок, відсутність сертифікатів, збільшення ціни, зменшення асортименту	Порушення термінів поставок та структури асортименту. Відмови споживачам. Погіршення іміджу організації. Штрафні санкції за договором або чинним законодавством	Пошук надійних постачальників, орієнтація на декілька постачальників аналогічного товару. Оптимізація фінансової діяльності, скорочення товарних запасів, своєчасність розрахунків з партнерами
Ризик виникнення конфліктів з постачальниками, який перетворюється на ризик втрати партнера	5 / рік	1 / 5 років	Порушення умов договору, несумлінне відношення обох сторін до своїх обов'язків. Неввічливість персоналу фірми-постачальника або аптеки	Порушення своєчасності поповнення асортименту, зниження товарообігу, погіршення іміджу конфліктної фірми. Штрафні санкції за договором або чинним законодавством	Орієнтація на декілька постачальників аналогічного товару, особистісні відносини з менеджерами фірми-партнера
Ризик порушення термінів та комплектності поставки	5-6/ рік	1/ рік	Порушення умов договору. Несумлінне ставлення постачальника до своїх обов'язків. Виникнення непередбачених обставин	Втрата прибутку, зниження товарообігу, зниження довіри клієнтів у зв'язку з відсутністю медикаментів	Пошук надійних постачальників, орієнтація на декілька постачальників аналогічного товару, попереднє замовлення, постійний особистий контакт із старшими менеджерами фірми-постачальника; деталізація умов поставання
Ризики, пов'язані з постачанням неякісного товару	6-8 / рік	1-2/рік	Безвідповідальні або навмисні дії з боку постачальників	Повернення товару, нестабільність асортименту, погіршення іміджу аптеки, зменшення товарообігу, недоотримання прибутку	Посилення вхідного контролю (перевірка якості, термінів придатності)
Ризики, пов'язані з підробками препаратів	2-3 / рік	0/рік	Безвідповідальні або навмисні дії з боку постачальників	Повернення товару, штрафні санкції для аптеки, погіршення іміджу аптеки, відмова від роботи з постачальником	Вимога сертифікатів якості, посилення вхідного контролю, вивчення розпоряджень Держфармінспекції, співпраця з КАЛ

не оформлення документів, уміння швидко знаходити компроміс і усунути різні непорозуміння.

Останнім часом стала приділятися велика увага такому аспекту в економічній діяльності підприємства, як управління рухом потоків з метою мінімізації витрат. Цими питаннями займається відносно нова економічна наука — логістика. Результати опитування експертів показують, що випадки псування товару, зміни властивостей ЛЗ, закінчення терміну придатності ЛЗ до моменту

реалізації, нераціональні і невчасні закупівлі товару досить часто виникають у процесі роботи аптеки, проте більшість фахівців ніколи не користувалася логістичними прийомами, які б упорядкували роботу складу і оптимізували процес закупівель. Так, 12% провізорів-організаторів відзначили випадки псування товару або зміни його властивостей в процесі зберігання (в середньому 1-6 разів на рік), що призводить до виникнення збитків для аптеки. Як методи профілактики екс-

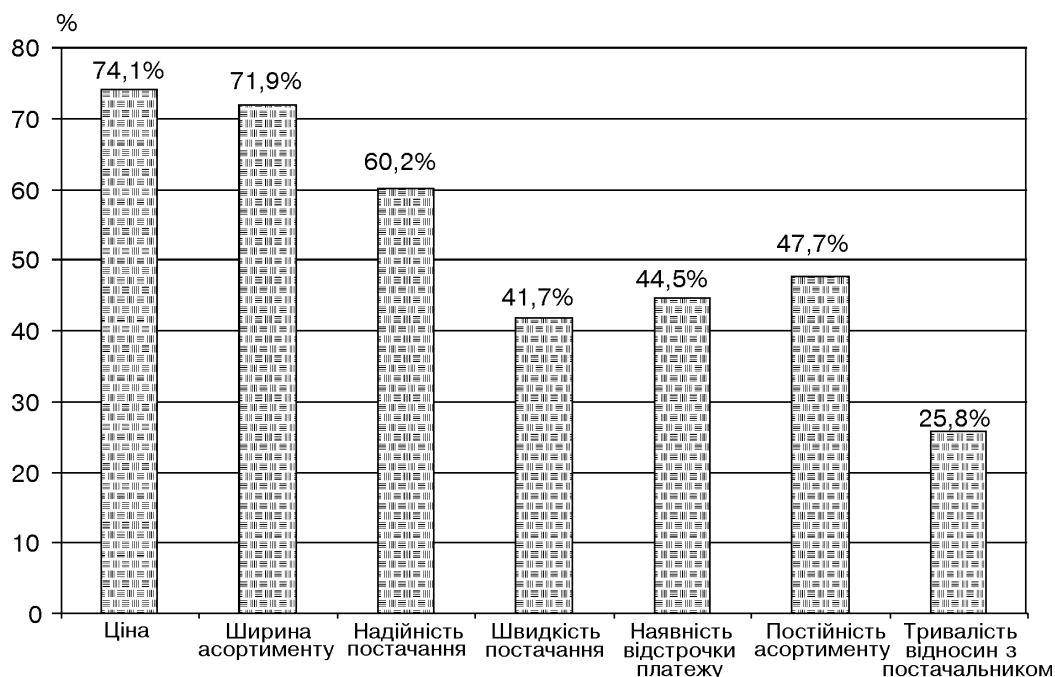


Рис. Критерії, які впливають на вибір постачальників ЛЗ в аптеки.

перти запропонували підсилити контроль за додержанням санітарних норм, поліпшити оснащення складів, проводити вибіркові перевірки нестійких лікарських форм, регулярно стежити за термінами придатності, тримати на складі невеликий запас товару. Випадки закінчення терміну придатності ЛЗ до моменту його реалізації були відмічені 30,3% опитаних. Частота виникнення складала в переважній більшості 1-2 рази на рік. Для профілактики провідні фахівці пропонують при прийомі товару з коротким терміном придатності обумовлювати умови повернення, за місяць до кінця терміну — уцінити товар і інформувати всіх співробітників про кінець терміну реалізації, розробити оптимальну систему контролю термінів, аналізу закупівель, використовувати принципи мерчандайзингу для збільшення швидкості реалізації товару, проводити роботу з лікарями довідкових лікарень і поліклінік.

Процес закупівель також потребує корекції, оскільки 67% керівників відзначили, що їм регулярно не вистачає якого-небудь товару до наступної закупівлі. Зазвичай така ситуація виникає 1-2 рази на тиждень, кількість відсутніх препаратів становить 10-15 (13,5% опитаних), 5-10 (27,6% опитаних), 3-5 (38,26% опитаних), 1-2 одиниці (20,6% опитаних). На погляд керівників аптек, серед основних причин нестачі товару — нестабільний попит (64,9% респондентів), порушення термінів і комплектності поставок постачальниками (30%) і лише в останню чергу вказується помилка працівника, який займається закупівлями (16%). При цьому близько 30% аптек не мають у штаті окремої посади, до обов'язків якої входить відстеження руху та закупівля товару; в більшості аптек це входить в обов'язки або завідувача аптеки, або його заступника. Лише одиниці респондентів відзначили, що у них працює завідувач

Таблиця 3

Експертна оцінка ризиків, пов'язаних з ціновою конкуренцією і ціноутворенням

Вид ризику	Кількісні характеристики ризику	Наслідки	Методи профілактики
Помилкове ціноутворення	Частота виникнення: 10-12 разів/рік. Кількість асортиментних позицій: 1-3	Штрафні санкції з боку контролюючих органів	Вивчення чинного законодавства та наказів. Подвійна перевірка
Невдале зниження ціни	Частота виникнення: 5 разів/рік. Кількість асортиментних позицій: 1-2	Фінансові втрати. Сумніви покупців в якості товару	Контроль за ціноутворенням. Ретельне вивчення ринку
Цінова конкуренція (позитивна відповідь — 80% респондентів)	Частота виникнення: постійно. Кількість асортиментних позицій: від 50 до 150 (можливо до 20% асортименту)	Необхідність перегляду цінової політики. Зниження товарообігу. Погіршення фінансового благополуччя. Зниження попиту	Вибір найбільш вигідних постачальників і закупівля за нижчими цінами. Постійний збір інформації про конкурентів. Нецінові методи просування товару

відділом запасів або менеджер по закупівлях, у безпосередні обов'язки якого входить розрахунок оптимальних термінів постачання і розміру партії. У деяких аптеках діє комісія по закупівлях, яка формує замовлення, а заступник завідувача його оформляє. Проте викликає сумніви ефективність роботи даної комісії — наскільки швидко вона може зібратися і відреагувати на зміни в попиті.

Ускладнення в оцінці викликали ризики, пов'язані з ціновою конкуренцією і ціноутворенням. Цінову конкуренцію відмічено як найбільш загрозливий ризик, який важко піддається профілактиці (табл. 3).

Результати анкетування показали, що ніякого рішучого опору ціновій конкуренції більшість керівників не дає.

Ризики, пов'язані з просуванням товару, відзначені як менш загрозливі, тому що основні витрати, пов'язані з просуванням, бере на себе або виробник, або посередник. Аптека є ланкою, яка може підтримувати рекламну кампанію, і часто ефективність рекламних заходів залежить від того, наскільки сумлінно і професійно працівники аптеки до цього відносяться. Крім того, аптека проводить різні рекламні акції для підтримки загального товарообігу та підвищення іміджу серед споживачів. Так, 55,6% керівників відзначили, що проводять рекламні заходи, використовуючи декілька видів просування: прості знижки — 57,5% опитаних; наявність куточка інформації — 76,3%; зниження ціни на певний товар — 22,7%; накопичувальні знижки — 6%; реклама по телебаченню — 15%; участь у виставках-ярмарках — 6,3%; реклама в пресі — 19,5%; роздача пробних зразків — 5,5%; реклама по радіо — 12,3%; у залі працює лікар-консультант — 15,6%; інформування лікарів про наявність ЛЗ — 9,8%; розіграш лотереї по чеках з певною сумою — 2%.

Слід зазначити, що, недивлячись на велику кількість публікацій про засоби і методи комунікативної політики, багато керівників уявляють собі рекламну акцію у вигляді зниження ціни на певний товар і оформлення куточка інформації і з невдоволенням відзначають, що рекламна акція не дала результатів. Так, за результатами анкетування використання куточка інформації може підвищити товарообіг на 1-2% на нетривалий час, робота консультантів збільшує товарообіг на 10-20%, розповсюдження пробних зразків підвищує продаж товару на 10%; зниження ціни може дати приріст реалізації на 20%; знижки пенсіонерам збільшують товарообіг на 5-6%; розповсюдження проспектів дає до 15% збільшення товарообігу; участь у лікарських нарадах доколишніх ліку-

вально-профілактичних установ — до 25%. Використання радіо і телебачення збільшують товарообіг в середньому на 21% і 33,6% відповідно. 27% респондентів відзначили, що існує ризик неефективної рекламної акції, серед причин якої висока ціна препарату у поєднанні з низькою купівельною спроможністю населення, відсутність повної інформації про препарат або його неефективність, наявність великої кількості препаратів-аналогів, необхідність пред'явлення рецепта.

У політиці просування важлива роль належить мерчандайзингу, і переважна більшість аптек використовує його принципи в організації торговельного приміщення та оформленні вітрин, але 4% опитаних керівників незнайомі з цим поняттям, хоча аптеки відвідуються медичними представниками, в прями інтереси яких входить вигідне розміщення товару на полиці. Породжується ще один вид ризику, пов'язаний з несумлінним ставленням медичних представників до своїх обов'язків. Окрім цього, в переліку проблем, що виникають при спілкуванні з медичними представниками, — зайва нав'язливість, некоректність, різке зниження продажів нових препаратів після припинення роботи медичного представника з лікарями, ігнорування особливостей контингенту аптеки.

Узагальнюючи вищесказане, можна зробити висновки, що підприємницька діяльність у сфері фармації тісно пов'язана з невизначеністю і підвищеним ризиком, хоча має деякі особливості, властиві галузі. Завданням провідних менеджерів стає не тільки своєчасне виконання господарських операцій, а й управління в умовах ризику, відстеження ризикових ситуацій та вживання заходів, які дозволять знизити рівень моральних чи матеріальних збитків.

ВИСНОВКИ

1. Показане значення виявлення, ідентифікації та розробки методів управління ризиками. Систематизовані та проаналізовані комерційні ризики в роздрібній аптечній мережі.

2. Проведена експертна оцінка ризиків, пов'язаних з кадровим забезпеченням аптечних закладів, системами товароруку та ціноутворення, з комунікативною політикою аптек. Встановлені структура, частота виникнення, наслідки, причини втрат, запропоновані методи профілактики вказаних ризиків.

3. Узагальнено досвід аптечних закладів з прийняття заходів щодо підвищення товарообігу та іміджу аптек, встановлено кількісний взаємозв'язок між окремими акціями та показниками обсягу роботи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балабанова Л.В., Балабаниць А.В. *Маркетинговий аудит системи збуту: Навч. посіб.* — К.: ВД Професіонал, 2004. — 224 с.

2. Бушуева И.В., Червоненко Н.М., Заричная Т.П. и др. Риски и потери в фармацевтическом производстве // Здобутки та перспективи розвитку управління фармацевтичними організаціями в умовах ринкової економіки: Тез. доп. міжнар. наук.-практ. конф. — Х., 2003. — С. 67-69.
3. Ілляшенко С.М. Економічний ризик: Навч. посіб. — 2-ге вид., доп. і перероб. — К.: Центр навчальної літератури, 2004. — 220 с.
4. Лапуста М.Г., Шаршукова Л.Г. Риски в предпринимательской деятельности. — М.: ИНФРА-М, 1998. — 224 с.
5. Мнушко З.М., Євтушенко О.М. // Фармац. журн. — 2003. — №1. — С. 7-12.
6. Мнушко З.М., Євтушенко О.М., Страшний В.В. // Вісник фармації. — 2003. — №2. — С. 62-67.
7. Мнушко З.М., Євтушенко О.М. Типологічне групування ризикових ситуацій в системі товаропросування фармацевтичних фірм та аптек // Пріоритети організаційно-економічної науки та освіти у розвитку вітчизняної фармації: Матер. наук.-практ. конф. (3-4 березня 2005 р., м. Харків). — Х.: Вид-во НФаУ, 2005. — 192 с.
8. Старостіна А.О., Кравченко В.А. Ризик-менеджмент: теорія та практика: Навч. посіб. — К.: ІВЦ “Видавництво” Політехніка, 2004. — 200 с.
9. Устенко О.Л. Теорія економічного ризика: Монографія. — К.: МАУП, 1997. — 164 с.
10. Чернова Г.В. Практика управління ризиками на рівні підприємств. — С.Пб.: Питер, 2000. — 176 с.
11. Чернов В.А. Анализ коммерческого риска / Под ред. М.И.Баканова. — М.: Финансы и статистика, 1998. — 128 с.
12. Bauer, R.A., “Consumer behavior as risk taking” in Hancock, R.S. (Ed.), *Dynamic Marketing for a Changing World, Proceedings of the 43rd Conference of the American Marketing Association*. — 1960. — P. 389-398.
13. Geoff Kates. Risk management systems 2000 // *Risk Professional*. — 2000. — №2/1. — P. 19-31.
14. *In a State of Flux. Manufacturing Business Technology*. — 2005. — №11. — P. 32.
15. John A. Allison IV of BB&T and Tim Russert of NBC’s Meet the Press to Address RMA’s Annual Risk Management Conference/RMA to Hold Annual Risk Management Conference at the Marriott Wardman Park Hotel in Washington, D.C., October 8-11, 2005. — P. 28.
16. Naresh K. Malhotra. *Marketing research. An applied orientation*. — Prentice Hall, 1999. — 216 p.
17. O’Hara, Terence. // *Washington Post*. — 2005. — №11. — P. D1.
18. Roland Kenett. *Towards a grand unified theory of risk. Operational Risk*. — London: Infroma Business Publishing, 2000. — P. 61-69.

УДК 615.1:330.131.7

ИЗУЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РИСКОВ В ТОВАРО-
ДВИЖЕНИИ АПТЕК

Е.Н.Евтушенко, З.Н.Мнушко

Показано значение своевременного обнаружения, идентификации и разработки методов управления рисками. Проведена систематизация и анализ коммерческих рисков в розничной аптечной сети, предложены методы профилактики обнаруженных рисков.

UDC 615.1:330.131.7

THE STUDY AND PREVENTION OF RISKS IN PHARMA-
CIES PRODUCT DISTRIBUTION

Ye.N.Yevtushenko, Z.N.Mnushko

The importance of timely revealing, identification and development of the risks management methods is given in the article. The systematization and analysis of the commercial risks in retail pharmacies have been conducted, the methods for prevention the risks revealed have been offered.

Рекомендована д.ф.н., професором З.М.Мнушко

УДК 615.1.008.6:614.23(083.12)

АНАЛІЗ ОСНОВНИХ ПОМИЛОК ПРИ ВИПISУВАННІ РЕЦЕПТІВ ЛІКАРЯМИ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАКЛАДІВ

А.С.Немченко, А.П.Гудзенко, Д.А.Тільченко

Національний фармацевтичний університет
Луганський державний медичний університет

Проведений аналіз помилок при виписуванні лікарями рецептів на лікарські засоби, які підлягають предметно-кількісному обліку та які відпускаються безоплатно або на пільгових умовах, показав, що найчастіше зустрічаються помилки: по місту Луганську 16,52% від усіх виписаних рецептів — граматичні помилки, а по Луганській області — 2,91% лікарів використовували бланки не тієї форми. Помилки у дозуванні в цілому по Луганську і Луганській області склали 1,18%, попередження котрих залежить не тільки від уваги лікаря, а й від глибоких знань фармацевта.

З позиції фахівця-професіонала хотілося б, у першу чергу, звернути увагу на те, що аптека — це заклад охорони здоров'я [1]. Тому перш ніж освітити і розкрити основну тематику цієї статті, нам би хотілося акцентувати на професіоналізмі фахівців, які щодня стикаються з хворими і не просто торгують медикаментами, а кваліфіковано і грамотно знаходять підхід до спілкування з ними. Гуманізм медичного працівника в психологічному відношенні був і залишається провідним чинником у спілкуванні з пацієнтами [9].

Етичні та професійні принципи закладені і у взаємостосунках провізора та лікаря [2]. Виходячи з принципу непримиренності до помилок у питаннях лікарського забезпечення, фармацевт не може і не повинен залишати їх без уваги, оскільки навіть невелика неточність лікаря може призвести до фатальної помилки в лікуванні хворого [2]. І, наприкінці, пам'ятаючи про те, що рецепт — це письмове звернення лікаря до фармацевта, до того ж важливий медичний та юридичний документ, фармацевт знайде спосіб виправити допущену лікарем помилку, щоб зберегти авторитет лікаря і не дати приводу хворому для сумніву в правильності призначеного йому лікування [6].

Аналіз основних помилок при виписуванні рецептів лікарями проводився в аптеках міста Луганська і Луганської області ще до обговорення

Проекту, а в подальшому і наказу №360 МОЗ України від 19.07.2005 р. “Про затвердження Правил виписування рецептів і вимог-замовлень на лікарські засоби та виробу медичного призначення”, введення в дію якого перенесене на пізніший термін [3].

Для цього ми провели аналіз помилок при виписуванні рецептів лікарями згідно з вимогами наказу МОЗ України №117 від 30 червня 1994 р. “Про порядок виписування рецептів та відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек” [4]. Нашим завданням було з'ясувати, якої найпоширенішої помилки припускаються лікарі, а оскільки проблема достатньо багатогранна і вимагає ретельного вивчення та вирішення на загальнодержавному рівні, ми вирішили підійти до неї з погляду співробітників аптеки.

Якщо бути точними, то більше половини лікарів, порушуючи вимоги наказу, рецептів не виписують, чим сприяють злочинності серед фахівців аптек, задовольняючи вимоги хворого, відпускають рецептурні препарати без рецепта, або, в кращому випадку, за призначенням лікаря на простому аркуші паперу [5]. І якщо ми говоримо про рецепт як про документ, який служить підставою для відпуску з аптек лікарських засобів та їх застосування, то чому ж ми так ігноруємо ті правові відносини, які на початку закладені в ланцюзі “лікар — фармацевт — пацієнт?” [7].

У зв'язку з цим за основу було взяте виписування рецептів, коли без цього не обійтися і лікарю необхідно це зробити. А це, перш за все, рецепти на лікарські засоби, які підлягають предметно-кількісному обліку або рецепти, які є фінансовим документом на препарати, що відпускаються безкоштовно або на пільгових умовах [8].

Нашим завданням було з'ясувати, якої найпоширенішої помилки припускаються лікарі при виписуванні саме цих груп лікарських засобів. Дослідження проводилося на базі великих аптек, таких як центральні районні та центральні міські

Таблиця

Кількісний розподіл зафіксованих порушень серед аптек м. Луганська і Луганської області

	Рецепти, які виписані за правилами	Нормативно виписані рецепти								Загальна кількість рецептів	%
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII		
ЦРА №2	1525	15	25	43	74	4	2	1		1689	
ЦРА №3	582	56	65	10	892	56	2	97		1760	
ЦРА №8	1511	60		3	15	4		2		1595	
МБА №355	669	100	38	3	5	106	2	2		925	
Разом по м. Луганську	4287	231	128	59	986	170	6	102		5969	28,18
ЦРА №21 (м. Перевальськ)	139			2	12	1				154	
ЦМА №19 (м. Алчевськ)	223	55	8	9	3	7	2	4		311	
ЦМА №184 (м. Кіровськ)	581	366	17	3	1	1		117		1086	
ЦМА №26 (м. Стаханов)	482	2	3	1	5	3		1	3	500	
ЦМА №41 (м. Первомайськ)	1760		4			1	2			1767	
ЦРА №68 (м. Антрацит)	3962	386	63	2	22	14	2		35	4486	
ЦМА №52 (м. Красний Луч)	22643	4	8	2	2	1				22660	
ЦМА №58 (м. Ровеньки)	2065	11			8					2084	
ЦРА №75 (м. Марковка)	431	52	2		3	17		5		510	
ЦРА №78 (м. Старобельськ)	1004	3	8		2	1		1		1019	
ЦРА №74 (м. Меловоє)	204	55	28		10	105				402	
ЦРА №79 (м. Сватово)	407	138	10	420	27	37	19	2		1060	
ЦРА №81 (м. Троїцьке)	294			1					2	297	
ЦРА №65 (м. Краснодон)	421	5	9	10				10	4	459	
ЦРА №265 (м. Червонопартизанськ)	187	8	11	1	6	7		9		229	
ЦРА №90 (с. Беловодськ)	81	4	11					1	2	99	
ЦРА №142 (м. Слов'яносербськ)	223		16		9	4			3	255	
Разом по Луганській області	35107	1089	198	451	110	199	25	150	49	37378	6,08
Разом по Луганську та області	39394	1320	326	510	1096	369	31	252	49	43347	9,12

Примітки:

I — Рецепти, які виписані не на тій формі бланка;

II — Відсутність необхідних реквізитів

III — Помилка в дозі

IV — Граматичні помилки

V — Рецепти, виписані не латинською мовою

VI — Завищена норма одноразового відпуску

VII — Виписано більше одного найменування на ф-2, ф-3

VIII — Відсутність копії рецептів на препарати, які знаходяться на кількісному обліку за пільговими рецептами

аптеки ЛОКПП “Фармація”, аптек, які мають ліцензію на реалізацію наркотичних, психотропних лікарських засобів та прекурсорів, а також тих, які здійснюють відпуск безкоштовно або на пільгових умовах. Всього були задіяні 23 аптечні установи, з них три ЦРА та одна міжлікарняна аптека м. Луганська і 19 ЦРА і ЦДА Луганської області.

Аналіз основних помилок при виписуванні рецептів зроблений по 8 основних категоріях, а саме:

- I. Рецепти виписані не на тій формі бланка.
- II. Відсутність необхідних реквізитів (штампу, печатки, підпису).
- III. Помилка в дозі.
- IV. Граматичні помилки в назві лікарського засобу.
- V. Рецепт виписаний не латинською мовою.

VI. Завищена норма одноразового відпуску.

VII. Виписано більше одного найменування, передбаченого бланками Ф-2; Ф-3.

VIII. Відсутність копій рецептів на лікарські засоби, які знаходяться на предметно-кількісному обліку для пільгових категорій хворих.

Кількісний розподіл зафіксованих порушень серед аптек м. Луганська і Луганської області представлений в таблиці.

З даних таблиці видно, що загальний відсоток помилок по м. Луганську, допущений лікарями при виписуванні рецептів, складає 28,18%, тоді як по Луганську та Луганській області — 9,12%, а по Луганській області — 6,08%. Якщо розглядати по основних категоріях помилок, то:

- за першою — 1320 (3%)
- другою — 326 (0,75%)
- третьою — 510 (1,17%)
- четвертою — 1096 (2,53%)
- п'ятою — 369 (0,85%)
- шостою — 31 (0,07%)
- сьомою — 252 (0,58%)
- восьмою — 49 (0,11%).

Якщо по I, II, IV, V, VII, VIII категоріях лікарям необхідно пригадати латинь і виписувати рецепти, працюючи у суворому правовому полі,

то помилки по категоріях III, VI (завищення дози лікарського засобу в 10 разів і норми одноразового відпуску) можуть спричинити негативні наслідки і перетворитися на знаряддя згуби для хворого.

Виписування рецептів за всіма прийнятими правилами не мусить залежати від бажання лікаря, а повинно стати догмою. Ця тема вже згадувалася в статті “У лікарів немає стимулів виписувати рецепти” [9]. Не повинно бути вагомих причин для порушення виписування великої кількості рецептів амбулаторному хворому [7].

ВИСНОВКИ

1. Необхідний суворий контроль за виписуванням рецептів за всіма правилами.

2. Знання фармацевта повинні бути достатньо глибокими, щоб запобігти помилці лікаря.

3. Контакт між лікарем і фармацевтом при неправильно виписаному рецепті не повинен торкнутися психіки хворого.

4. Фармацевт повинен знайти спосіб виправити помилку без відома хворого.

5. Нормативні документи, які регламентують Правила виписування та відпуску лікарських засобів, повинні виконуватися у суворій відповідності із закладеними в них вимогами як до лікарів, так і до фармацевтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Закон України від 19 листопада 1991 р. № 2801-XII “Основи законодавства України про охорону здоров'я” ст. 16 розділ III.
2. Кострюкова І.Н. // Економічний вісник фармації. — 2005. — №9-10. — С. 60-64.
3. Наказ МОЗ України №360 від 19.07.05 р. МОЗ України “Правила виписування рецептів і вимог-замовлень на лікарські засоби та виробу медичного призначення”.
4. Наказ МОЗ України №117 від 30 червня 1994 р. “Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби та виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів та виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень”.
5. Продан У. // Провізор. — 2005. — №23. — С. 5-6.
6. Чекман І.С., Туманов В.А., Горчакова Н.А., Усатенко О.К. Терміни у фармакології і фармації. — К., 1989. — С. 134-135.
7. Шуванова О.В. // Провізор. — 2000. — №22. — С. 10-11.
8. Шуванова О.В. // Провізор. — 2003. — №2. — С. 6-9.
9. Menabde N., Stobbelaar F. The patient in focus. A strategy paper. — WHO/EURO (WHO/DAP/98.8).

УДК 615.1.008.6:614.23(083.12)

АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ОШИБОК ПРИ ВЫПИСЫВАНИИ РЕЦЕПТОВ ВРАЧАМИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ЗАВЕДЕНИЙ

А.С.Немченко, О.П.Гудзенко, Д.О.Тильченко

Проведен анализ ошибок при выписывании врачами рецептов на лекарственные средства, которые подлежат предметно-количественному анализу, отпускаются бесплатно или на льготных условиях, который показал, что наиболее часто встречаются ошибки: по городу Луганску 16,52% от всех выпускаемых рецептов — грамматические ошибки, а по Луганской области — 2,91% врачей использовали бланки не той формы. Ошибки в дозировке в целом по Луганску и Луганской области составили 1,18%, предупреждение которых зависит не только от внимания врачей, а и от глубоких знаний фармацевта.

UDC 615.1.008.6:614.23(083.12)

ANALYSIS OF THE BASIC MISTAKES WHEN PRESCRIBING DRUGS BY DOCTORS OF THE TREATMENT AND PROPHYLACTIC ESTABLISHMENTS

A.S.Nemchenko, O.P.Gudzenko, D.A.Tilchenko

The analysis of mistakes in doctors' prescribing medicines, which are needed quantitative stock account and delivered free of charge or on favorable terms, has been performed. It has been shown that the most frequent mistakes are: 16,52% of the total prescriptions in Luhansk have grammar mistakes, but in Luhansk region there are 2,91% wrong form blanks used by doctors. In general in Luhansk and Luhansk region there are 1,18% mistakes in dosing, the prevention of which depends not only on the doctor's attention, but on deep knowledge of the pharmacist as well.

Рекомендована д.ф.н., професором В.М.Толочком

УДК 338.45 — 230.047

ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ РОЗВИТКУ КОНЦЕНТРАЦІЙНИХ ТА ІНТЕГРАЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ У ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ СЕКТОРІ

О.В.Посилкіна, О.А.Яремчук, Д.В.Дегальцев

Національний фармацевтичний університет

Здійснено дослідження рівня концентрації фармацевтичної галузі України, Росії, Республіки Беларусь та Казахстану. Обґрунтована необхідність розвитку інтеграційних процесів у фармацевтичній галузі України в умовах висококонкурентного і насиченого фармацевтичного ринку.

Протягом усього періоду розвитку світової фармацевтичної галузі спостерігається стійка тенденція до концентрації суб'єктів господарювання. Апогеєм світової тенденції укрупнення фармвиробників став кінець 1999 р., коли компанія "Pfizer International Inc." (США) придбала іншу американську компанію "Warner-Lambert" за 91,4 млрд дол. Концентраційні процеси, характерні для галузі, об'єктивно обумовлені низкою суто економічних причин [4].

По-перше, провідні фармацевтичні фірми для забезпечення власної конкурентоспроможності і отримання звичайних для них прибутків змушені витратити великі кошти на фінансування НДДКР. Але через ефект економії на масштабах є можливість встановлювати ціни на нові лікарські засоби на такому рівні, який, з одного боку, був би припустимий для споживачів, а, з іншого, покривав не тільки витрати на НДДКР, але і всі інші витрати виробників, пов'язані з виробництвом і реалізацією лікарських засобів (ЛЗ), і забезпечував їм нормальний прибуток, а також покривав оптову і роздрібну націнки. Другою причиною можна назвати підвищення ефективності продажів в умовах зростання їх обсягів. Доведено, що існує чітка кореляція між розмірами фармацевтичної компанії та ефективністю роботи її відділів продажу, що визначається обсягами продажів, які припадають на одного торговельного представника.

Третя причина, на думку міжнародних експертів, пов'язана з великими коштами, які фармацевтичні компанії витрачають на альянси з біотехнологічними компаніями, та із значною часткою коштів, передбачених на дослідження та розвиток (R & D) і на укладання угод. І ці витрати мають стійку тенденцію до зростання. Сьогодні

фармацевтичні компанії активно скуповують вартісні базові технології та експертні оцінки нових галузей, таких як геноміка, протеоміка та біоінформатика [6, 7].

Четверта причина полягає в тому, що розмір компанії впливає на ефективність науково-дослідної діяльності завдяки ефекту синергізму від об'єднання дослідницьких технологій. Крім того, більш широкий дослідницький портфель зменшує ризики нестабільності дослідницько-виробничого ланцюга і надає компаніям більші шанси на випадкові відкриття. При цьому втрати через відсутність тієї чи іншої технології можуть бути досить значними, якщо в наступному ця технологія стане загальноновизнаним лідером.

П'ятою причиною може служити більший потенціал ліцензійних продажів, який мають великі компанії. Слід відмітити, що поступово ліцензійні продажі починають відігравати все більшу роль у фармацевтичній галузі [4, 8].

Сьогодні в Україні розгорнули активну діяльність більше 200 зарубіжних фармацевтичних компаній, які принесли на вітчизняний ринок власну високоефективну стратегію його освоєння, апробовану у багатьох країнах, створили власну ефективну інфраструктуру, використовують прогресивні збутові технології. Все це призвело до того, що за останні роки обсяг імпорту ЛЗ в Україну інтенсивно збільшився (рис. 1). При цьому приблизно 40% від обсягу препаратів, що ввозяться, складають аналоги вітчизняних ЛЗ.

Вітчизняна фармацевтична промисловість сьогодні представлена понад 140 підприємствами, які мають ліцензії на виробництво ЛЗ. Але сили українських фармвиробників надто розпилені, що обумовлює надто низькі ринкові частки, які вони контролюють (табл. 1) [2].

Подібна розпорошеність коштів і нескоординованість зусиль вітчизняних фармпідприємств призвели до того, що протягом шести останніх років чітко просліджується тенденція до щорічного скорочення на 1% контрольованого внутрішнього фармацевтичного ринку в Україні.

Таблиця 1
Аналіз ринкових часток лідерів вітчизняної фарміндустрії у першому кварталі 2005 р.

Рейтинг	Підприємство	Частка ринку, %
1	ЗАТ ФФ "Дарниця"	3,37
2	Корпорація "Артеріум"	2,90
3	ВАТ "Фармак"	2,65
4	ЗАТ НПЦ "Борщагівський ХФЗ"	2,19
5	ТОВ ФК "Здоров'я"	1,76

Якщо звернутися до досвіду Росії, то тут процес зливань і поглинань у фармгалузі почався значно раніше, ніж в Україні, що було обумовлено великими розмірами і потенціалом тамтешнього фармацевтичного ринку. В 2004 р. у РФ було продано фармацевтичної продукції на 5,1 млрд дол. в оптових цінах і на 6,5 млрд дол. у роздрібних цінах. Для порівняння в Україні в 2004 р. було реалізовано ЛЗ (у роздрібних цінах) на суму 1,016 млрд дол. [5].

Найбільш суттєві результати консолідації провідних гравців фармацевтичного ринку Росії наведені в табл. 2.

З метою порівняння розвитку процесів концентрації і консолідації фармацевтичного бізнесу у деяких країнах СНД авторами були проведені розрахунки з використанням цілої низки показників (табл. 3).

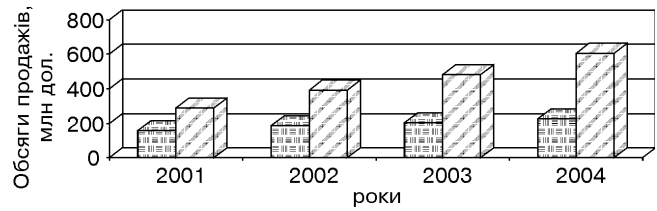


Рис. 1. Роздрібний сегмент фармацевтичного ринку України (млн дол.)

Проведені дослідження свідчать, що в жодній з досліджуваних країн фармацевтична галузь не є висококонцентрованою, про що свідчить рівень індексу Херфендаля-Хіршмана (ННІ). Безпечним з точки зору монополізації ринку є рівень ННІ < 1000, який передбачає наявність 10 та більше конкуруючих фірм, при цьому частка найбільшої з них не може перевищувати 31%, двох найбільших — 44%, трьох — 54%, чотирьох — 63% [3].

Слід також відмітити загальну тенденцію, що на три перші компанії в кожній країні припадає приблизно 10% ринку. В динаміці значення тридольного показника по всіх країнах збільшується. На чотири провідні компанії припадає близько 15% фармацевтичного ринку. Майже у всіх країнах частка фірми, яка посідає четверте місце, дорівнює приблизно трьом відсоткам. Шість пер-

Таблиця 2

Консолідація провідних гравців фармацевтичного ринку Росії

Час об'єднання	Результат об'єднання	Суб'єкти об'єднання/поглинання	Сума угоди
Січень 2001 р.	ВАТ "Вітчизняні ліки"	Компанія "Красфарма" (м. Красноярськ), "Новосибірськхімфарм" та "Щолківський вітамінний завод" (Московська обл.)	Не розголошувалась
Кінець 2003 р.	Холдинг "Фарм-центр" (контрольний пакет належить ЗАТ "Балтійське фармацевтичне товариство")	Компанії "Синтез" (м. Курган), "Біосинтез" (м. Пенза), "Біохімік" (Мордовська АР)	Не розголошувалась
Грудень 2003 р.	ВАТ "Фармстандарт" (контрольний пакет належить компанії "Millhouse Capital" (Великобританія)	Заводи "Жовтень" (м. Санкт-Петербург), "Томськхімфарм", "Поліфарм" (м. Челябінськ), "Лікзасоби" (м. Курськ), "Марбіофарм" (м. Йошкар-Ола)	\$55 млн
Грудень 2004 р.	ВАТ "Нижфарм" (м. Нижній Новгород)	97,5% акцій ВАТ "Нижфарм" придбала компанія "Stada Arzneimittel AG" (Німеччина)	EUR80,5 млн
Січень 2005 р.	ВАТ "Акрихін" (м. Стара Купавна, Московська обл.)	80,36% ВАТ "Акрихін" придбала компанія "Vision International People Group" (Великобританія) у "Альфа-банку" (Росія), права на управління підприємством були передані корпорації "Health Tech Corporation"	\$40 млн
Друге півріччя 2005 р.	ЗАТ "Верофарм"	Заводи "Верофарм-Вороніж" та "Верофарм-Белгород", які входять у виробничу структуру ВАТ "Аптечна мережа 36,6", придбала компанія "Polpharma" (Польща)	За оцінками експертів, близько \$60-70 млн
Вересень 2005 р.	Холдинг "Фарм-центр"	ЗАТ "Балтійське фармацевтичне товариство" продало компанії "СІА Інтернешенел" 80% акцій ВАТ "Інтез", 30% акцій ВАТ "Біосинтез", 50% акцій ВАТ "Біохімік"	Експерти оцінюють пакет акцій ВАТ "Синтез" у \$40 млн, ВАТ "Біосинтез" та ВАТ "Біохімік" — у \$20-30 млн кожний

Таблиця 3

Рівень концентрації фармацевтичної галузі у країнах СНД за даними 2003–2004 рр.

Показник концентрації	Країна							
	Україна		Республіка Беларусь		Росія		Казахстан	
	2003	2004	2003	2004	2003	2004	2003	2004
Тридольні (CR 3)	9,38	10,58	11,76	12,06	10,70	13,6	Відсутні дані	11,3
Чотиридольні (CR 4)	11,89	13,31	14,84	14,98	13,1	16,6		14,51
Шестидольні (CR 6)	16,32	18,36	20,05	20,76	17,6	21,9		20,34
Восьмидольні (CR 8)	20,57	22,91	24,70	25,45	21,6	26,5		25,02
Десятидольні (CR 10)	24,64	26,93	29,17	29,61	25,0	30,8		29,45
Двадцятидольні (CR 20)	38,74	42,0	42,8	44,6	36,1	49,2		45,1
Індекс Херфендаля-Хіршмана	83,00	99,37	113,67	121,45	101,31	135,50		116,83
Коефіцієнт Джині	0,24	0,24	0,28	0,29	0,27	0,31		0,29
Найбільший розмір продажів підприємства, млн дол.	22,626	31,169	7,211	11,773	132,26	358,4		11,210
Середній розмір продажів 10 найбільших підприємств, млн дол.	17,699	21,859	4,524	5,969	75,15	172,48		8,151
Середній розмір продажів 20 найбільших підприємств, млн дол.	13,913	17,046	3,319	4,496	54,26	137,76	6,242	

ших фірм контролюють майже одну п'яту фармацевтичного ринку. Причому частка, яка припадає на шість перших фірм, за останній досліджуваний рік зросла майже вдвічі. Крім того, в Україні частка перших шести фірм менша, ніж частка перших шести фірм у Росії або у Республіці Беларусь, або Казахстані.

У 2004 р. частка двадцяти перших фармацевтичних компаній в середньому складала приблизно 44%, тоді як у 2003 р. — лише 39%. Таким чином, у динаміці помітне зростання концентрації фармацевтичної галузі у всіх аналізованих країнах. При цьому слід відзначити, що найбільш контрольований ринок у Росії, де на першу двадцятку фармвиробників припадає 49,2% всього об'єму ринку; у вартісному вираженні це складає приблизно 2750 млн дол. Ринок України на сьогодні найменш концентрований. Цей висновок

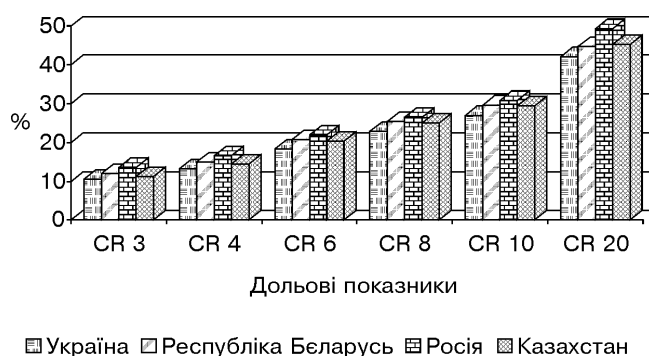


Рис. 2. Значення дольових показників для чотирьох країн СНД за 2004 р.

підтверджується розрахунками всіх шести дольових показників концентрації (рис. 2).

Як свідчить світовий досвід, для стратегічних інвесторів рівень інвестиційної привабливості будь-якої галузі безпосередньо залежить від рівня розвитку концентраційних процесів [1]. Вкладення інвестиції у розвиток невеликих фармацевтичних компаній маловірогідне. Крім того, західні інвестори більшу зацікавленість проявляють не стільки до регіональних фармпідприємств, скільки до їх торговельних марок, патентів, брендів. В Україні дійсно сильних брендів і досі немає [5].

Інший момент, який потребує уваги, пов'язаний з тим, що незважаючи на величезну кількість компаній та підприємств, які діють на фармацевтичному ринку України, переважна його частка контролюється незначною кількістю найбільших західних корпорацій, що мають величезні виробничі, науково-технічні, фінансові та комерційні ресурси, які у десятки разів перевищують ресурси навіть провідних вітчизняних фармацевтичних підприємств. Продажі будь-якого з лідерів вітчизняної фармацевтичної галузі сьогодні не перевищують 43 млн дол. Дохід корпорації "Артеріум" за минулий рік склав 41 млн дол. У ЗАТ ФФ "Дарниця" — дещо перевищив 42 млн дол. Для порівняння доходи навіть не найбільших східно-європейських фармацевтичних компаній: "KRKA", "Lek", "Zentiva", "Pliva", "Polpharma" складають приблизно 300-500 млн євро.

Високий та дедалі зростаючий ступінь контролю фармацевтичних ринків з боку найбільших ТНК порушує та загострює проблеми економічної

та соціальної безпеки багатьох країн, оскільки забезпечення населення доступними за ціною та ефективними лікарськими засобами є одним із головних пріоритетів соціальної політики держави у всіх країнах з перехідною економікою, в тому числі й України.

Спираючись на міжнародний досвід у ситуації, що склалася, вихід може бути знайдений шляхом об'єднання матеріальних, фінансових, інтелектуальних та інших ресурсів як самих фармацевтичних підприємств, так і підприємств, які виробляють лікарські субстанції, а також фінансово-кредитних установ, наукових організацій, торгової мережі шляхом створення в Україні різного роду господарських об'єднань юридичних осіб: стратегічних альянсів, холдингів, промислово-фінансових груп, корпорацій.

Першим етапом у процесі створення фармацевтичної промислово-фінансової групи (ПФГ) в Україні може стати утворення стратегічних альянсів (СА), які є тривалими за часом міжорганізаційними угодами щодо співробітництва та передбачають спільне використання ресурсів і (або) структур управління декількома юридично самостійними підприємствами для досягнення поставлених цілей [1].

Досвід свідчить, що на перших етапах, як правило, СА створюються з метою збільшення обсягів продажу на певних товарних ринках. Але в наступному вони починають ставити такі стратегічні завдання як:

- вихід на нові ринки;
- одержання доступу до нових технологій;
- забезпечення економії на масштабах виробництва;
- розширення джерел фінансування;
- одержання більш широкого доступу до матеріальних і нематеріальних ресурсів;
- використання різних систем менеджменту [6, 10].

Слід також зазначити, що створення СА дозволяє суттєво зменшити, за умов реалізації крупного інвестиційного проекту, ризик кожного з учасників шляхом його розподілення між кількома фірмами за рахунок диверсифікації номенклатури товарів і сфер діяльності, створення умов для

більш швидкого входження на нові ринки і забезпечення окупності інвестиційних витрат і т. п.

У широкому розумінні до СА належать функціональні угоди (наприклад, по спільних науково-дослідних і дослідно-конструкторських роботах, розвитку реструктуризації виробництва, по спільному проведенню маркетингових досліджень, фінансуванню проектів). Ці угоди, в більшості випадків, є проектами, в яких дві або більше фірм домовляються співробітничати по одному або кількох видах діяльності [7].

При складанні функціональних угод нове підприємство не створюється, а співробітництво носить обмежений характер. Як правило, підприємства передають ресурси для ведення спільної діяльності, але розподілу власності при цьому не відбувається.

Подальший розвиток інтеграційних процесів в Україні може також бути пов'язаний з утворенням стратегічних мереж (СМ), які гнучко об'єднують між собою різних учасників — незалежних виробників, торговельні фірми, науково-дослідні інститути та інші установи, що укладають взаємні угоди, спрямовані на досягнення загальних цілей [11].

СМ створюють реальні умови для розробки нових конкурентоспроможних ЛЗ, технологій; вони відкривають партнерам взаємний доступ до ліцензій і ноу-хау; дозволяють сконцентрувати об'єднані ресурси на провідних напрямках досліджень з метою досягнення конкурентних переваг.

Міцність мережі забезпечується, як правило, перехресною власністю, наприклад, участю партнерів у їх акціонерному капіталі, торговельними відносинами та ін. Визначення взаємних зобов'язань може сприяти залученню інвестицій. Так, гарантії щодо закупівлі продукції можуть замінити гарантії крупних банків або держави при одержанні інвестицій.

Отже, світовий досвід свідчить, що створення СА і СМ у фармацевтичній галузі чинить позитивний вплив на різні аспекти конкурентоспроможності підприємств: фінансові ресурси, доступ на ринки ресурсів, нових технологій, можливості росту, на ціни та інші показники.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белошапка В.А., Киреев Л.Д., Лукьяненко Д.Т. и др. Транснациональные корпорации. — Донецк: ДНУ, 2003. — 205 с.
2. Денисова М.Н., Ишмухаметов А.А., Дмитриев В.А. Фармацевтические рынки в едином экономическом пространстве (по итогам 2004 года). — М.: Изд-во ИИА "Ремедиум", 2005. — 80 с.
3. Кизим Н.А., Горбатов В.М. Концентрация экономики и конкурентоспособность стран мира: Моногр. — Х.: ИД "ИНЖЭК", 2005. — 216 с.
4. Посылкина О.В. // Вестник Харьк. гос. у-та им. В.Н.Каразина: экон. серия. — 1999. — Вып. 423. — С. 74-76.
5. Черних В.П., Посылкина О.В., Зайченко Г.В. // Вісник фармації. — 2005. — №1 (41). — С. 7-12.
6. Czinkota M.R., Ronkainen I.A., Moffett M.H. International Business. 3-ed. — Orlando: The Dryden Press, 1997. — 748 p.
7. Dunning J.H. The globalization of business: the challenge of the 1990s. — N. Y.: Routledge, 1993. — 467 p.

8. Narula R. // *Management Intern. Review, Special Iss.* — 1993. — Vol. 33. — P. 85-107.
9. Porter M.E. *Competitiveness Strategy: Techniques for Analyzing Industries and Competitors.* — N. Y.: Free Press, 1980, First Free Press Export Ed., 2004. — 396 p.
10. Robinson D. *Cluster Theory as Constructive Confusion: With applications to Sudbury. Paper presented to Laurentian Economics Department Seminar, December 4, 2002.* — 17 p.
11. Solvella, Lindqvist G., Ketels Ch. *The Cluster Initiative Greenbook. The Competitiveness Institute.* — VINNOVA, Gothenburg, 2003. — 94 p.

УДК 338.45 — 230.047

ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЯ РАЗВИТИЯ КОНЦЕНТРАЦИОННЫХ И ИНТЕГРАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ СЕКТОРЕ

О.В.Посылкина, О.А.Яремчук, Д.В.Дегальцев

Проведено исследование уровня концентрации фармацевтической отрасли Украины, России, Республики Беларусь и Казахстана. Обоснована необходимость развития интеграционных процессов в фармацевтической отрасли Украины в условиях высококонкурентного и насыщенного фармацевтического рынка.

UDC 338.45 — 230.047

THE STUDY OF THE LEVELS OF CONCENTRATION AND INTEGRATION PROCESSES DEVELOPMENT IN THE PHARMACEUTICAL SECTOR

O.V.Posylkina, O.A.Yaremchuk, D.V.Degaltsev

The study of the levels of the pharmaceutical branch concentration in Ukraine, Russia, Belarus republic and Kazakhstan has been conducted. The necessity of the pharmaceutical branch concentration process development in the conditions of the highly competed and saturated pharmaceutical market has been grounded.

Довідник “ВФ”

Вийшов з друку навчальний посібник

Основи економіки та системи обліку у фармації:

Навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / А.С.Немченко, Г.Л.Панфілова, В.М.Чернуха, С.В.Огарь, О.К.Єрко, Р.І.Подколзіна, С.Г.Калайчева, А.А.Котвіцька, Л.В.Галій, І.В.Жирова, Л.Є.Шульженко. За ред. А.С.Немченко. — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2005. — 504 с.

Розглядаються основні теоретичні положення сучасних методів аналізу та планування торгово-фінансової діяльності у фармації, механізмів ціноутворення на лікарські засоби, організації системи обліку та звітності суб'єктів господарювання, принципів оподаткування у фармації.

Посібник призначений для студентів вищих фармацевтичних навчальних закладів, а також може бути корисним працівникам практичної фармації.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рекомендована д.м.н., професором І.Л.Диким

УДК 615.015.1:638.138.1:547.461.4

ОЦІНКА СТРЕСПРОТЕКТИВНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ АДАПТОГЕННОЇ ДІЇ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ

Л.В.Яковлева, О.Я.Міщенко

Національний фармацевтичний університет

Проведено вивчення стреспротективної дії нових комбінованих засобів адаптогенної дії: поллентару, феполену, фелентару в дозі 25 мг/кг та антиоксиданту альтану в дозі 1 мг/кг на моделі гострого іммобілізаційного стресу у щурів. Встановлено, що феполен, поллентар, фелентар та антиоксидантний препарат “Альтан” проявили стреспротективну дію, вірогідно зменшуючи розвиток стресорних пошкоджень слизової оболонки шлунка. Припускається важливість антиоксидантних властивостей в реалізації стреспротективної дії засобів.

Значна роль у багатогранній терапевтичній дії препаратів адаптогенного впливу належить їх стресмодулювальній активності, що і обумовлює необхідність її оцінки на етапі вивчення нових засобів.

Стрес — неспецифічна реакція організму на дію ушкоджувальних факторів. Суть цієї реакції визначає метаболічна перебудова, спрямована на утворення додаткової кількості енергії, необхідної для нейтралізації ушкоджуючої дії та виживання організму. Комплекс метаболічних змін, які спостерігаються в умовах стресу, знаходиться під нейроендокринним контролем, в якому провідна роль надається гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальній системі (ГГАС). У своєму розвитку стрес послідовно проходить три стадії: тривоги, резистентності та виснаження. Стадії тривоги та виснаження є катаболічними, тоді як стадія резистентності — анаболічною [1].

Стадія тривоги відображає гостру неспецифічну реакцію організму на ушкодження. На цій стадії відбувається активація ГГАС, що приводить до мобілізації метаболічних, у першу чергу, вуглеводних джерел енергоутворення [9]. Формування стадії резистентності означає адаптацію організму до тривалої дії ушкоджувального фактора за рахунок переключення енергоутворення на більш еко-

номний ліпідний обмін. При цьому знижується напруга ГГАС [8]. Стадія виснаження розвивається по мірі вичерпання резервного фонду організму і характеризується зміною величини всіх показників метаболізму на такі, що є нижчими за норму. За таких метаболічних змін класичні адаптогени (елеутерокок) проявляють стресмодулювальну дію і віддаляють час переходу стадії резистентності в стадію виснаження [11].

Однією з провідних патогенетичних ланок у реакціях організму на дію стресорного фактора є активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Оксидативний стрес, що виникає в результаті посилення ПОЛ, є універсальним фактором, який включається в патогенез багатьох захворювань і, зокрема, ерозивного пошкодження слизової оболонки шлунка (СОШ) [1, 7]. В умовах стресу після стадії первинної інгібіції ПОЛ, обумовленої підвищенням виходом у кров з наднирників катехоламінів та кортикостероїдів, які здатні перехоплювати вільні радикали, перш за все супероксидний, в подальшому спостерігається посилення цього процесу. Причинами активації ПОЛ є модифікація клітинних мембран внаслідок накопичення легкоокиснюваних ліпідів; надлишкове утворення радикальних продуктів у результаті порушення мікроциркуляції та дисбалансу станів “гіпоксія-гіпероксія”; поступове виснаження біоантиоксидантів; інгібіція активності супероксиддисмутази радикалами та продуктами ПОЛ; аутоокиснення катехоламінів і генерація ними вільних радикалів [1, 8, 10, 13].

На прикладі з класичним адаптогеном елеутерококом встановлено, що у стресованих тварин препарат запобігає як активації ГГАС, так і стимуляції ПОЛ завдяки власне антиоксидантним властивостям [1, 11].

Отже, підтримка резистентності організму в умовах надлишкового стресу залежить від стану систем перекисного окиснення ліпідів/антиокси-

Таблиця 1

Вплив досліджуваних засобів на показники коефіцієнтів маси тимусу (КМТ) та маси надниркових залоз (КМНЗ) в умовах іммобілізаційного стресу, (n =7)

Групи тварин	Показники	
	КМТ	КМНЗ
Інтактний контроль	0,2188±0,040	0,01772±0,0007
Контрольна патологія (стрес)	0,0898±0,0064*	0,01859±0,0008
Стрес + поллентар	25 мг/кг	0,1024±0,0072*
Стрес + феполен	25 мг/кг	0,08670±0,0056*
Стрес + фелентар	25 мг/кг	0,1150±0,0077*/**
Стрес + альтан	1 мг/кг	0,1049±0,0063*

Примітки:

1. * — відхилення вірогідні стосовно інтактного контролю, $p \leq 0,05$;
2. ** — відхилення вірогідні стосовно контрольної патології, $p \leq 0,05$;
3. n — кількість тварин у групі.

дантного захисту (ПОЛ/АОС) та енергопродукції. Одним із відомих шляхів фармакологічної регуляції останніх є використання фенольних сполук природного походження — антиоксидантів, регуляторів енергетичного обміну (РЕО), зокрема бурштинової кислоти та її солей як окремо, так і в комбінації з рослинними фенольними сполуками, які проявляють мембраностабілізуючі властивості та забезпечують ефективний антиоксидантний захист клітинних мембран. Саме поєднання енергізуючих та мембраностабілізуючих властивостей дає змогу всебічно корегувати порушений гомеостаз організму та підвищувати його адаптивні резерви [9, 10, 13].

Виходячи з вищенаведеного, у НФаУ розроблені нові комбіновані засоби на основі продуктів бджільництва та бурштинової кислоти: феполен, фелентар, поллентар, для яких встановлені актопротекторні та антигіпоксичні властивості [4].

У рамках доклінічного вивчення нових вказаних засобів було доцільним оцінити можливі стреспротективні властивості феполену, фелентару, поллентару, а також препарату-антиоксиданту з вільхи, що містить фенольні сполуки, альтану.

Матеріали та методи

Стреспротективну дію препаратів вивчали на моделі нервово-м'язового напруження за Сельє [6]. З метою усунення впливу коливань гормонального фону дослідження проводили на білих нелінійних щурах самцях 180-200 г. Усі тварини були розподілені на 6 груп по 7 особин. Перша група — інтактні тварини. Друга група — тварини контрольної патології. Тварини третьої, четвертої, п'ятої та шостої дослідних груп відповідно внутрішньошлунково отримували: поллентар, феполен, фелентар у дозі 25 мг/кг (ефективні дози засобів за актопротекторною дією) та альтан в умовно терапевтичній дозі 1 мг/кг за антиоксидантною активністю. Усі засоби вводили про-

філактично протягом двох тижнів до експозиції стресу. Тварини групи контрольної патології отримували дистильовану воду в об'ємі, еквівалентному до об'єму препаратів. Група інтактних тварин стресовому впливу не піддавалась.

Дослідження проведені згідно з санітарно-гігієнічними нормами і принципами Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин [12].

Стрес модулювали шляхом 3-и годинної іммобілізації щурів на спині на операційному століку атравматичним фіксуванням за кінцівки. Враховуючи, те що стадія тривоги припадає на перші 12 годин від початку стресу, оцінку стреспротективної дії препаратів проводили через дві години після завершення дії стресорного фактора, як запропоновано в чинних методичних рекомендаціях [3].

Загальносоматичними показниками стреспротективної дії препаратів були зміни коефіцієнту маси надниркових залоз (КМНЗ) і тимусу (КМТ) та ступеня виразкоутворення в шлунку. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом. Для визначення коефіцієнтів маси надниркові залози та тимус звільняли від зайвої сполучної та жирової тканини, зважували на торсійних вагах ВТ-500. Коефіцієнт маси органу обчислювали за формулою:

$$KM = \frac{\text{маса органу, г}}{\text{маса тіла тварини, г}} \times 100$$

Для дослідження виразкоутворення шлунок розтинали розрізом вздовж малої кривизни, промивали фізіологічним розчином і досліджували слизову оболонку за допомогою збільшувального скла (x8). Звертали увагу на рельєф слизової оболонки, наявність виразок, ерозій, крововиливів, визначали розміри виразок, частоту виразкоутворення (ЧВУ), відсоток тварин у групі, які мали виразки.

Вплив препаратів на процеси ПОЛ і антиоксидантного захисту оцінювали відповідно за показ-

Таблиця 2

Вплив досліджуваних засобів на стан слизової шлунка та показники ПОЛ і АОС сироватки крові в умовах іммобілізаційного стресу, (n =7)

Групи тварин	Показники			
	ЧВУ, %	площа виразок, см ²	ТБК-реактанти, ммоль/л	ВГ, мкмоль/л
Інтактний контроль	0	0,0±0,0	0,335±0,030	5,06±0,49*
Контрольна патологія (стрес)	85,7	0,77±0,29*	0,502 ±0,011*	2,77±0,20*
Стрес + поллентар, 25 мг/кг	71,4	0,10±0,03*/**	0,450±0,038*/**	3,69±0,21*/**
Стрес + феполен, 25 мг/кг	28,6	0,06±0,06**	0,381±0,032**	4,65±0,44**
Стрес + фелентар, 25 мг/кг	28,6	0,08±0,05**	0,342±0,045**	3,89±0,20*/**
Стрес + альтан, 1 мг/кг	28,6	0,05±0,04**	0,379±0,032**	3,98±0,33**

Примітки:

- * — відхилення вірогідні стосовно інтактного контролю, $p \leq 0,05$;
- ** — відхилення вірогідні стосовно контрольної патології, $p \leq 0,05$;
- n — кількість тварин у групі.

никами ТБК-реактантів та вмістом відновленого глютаціюну (ВГ) в сироватці крові [3].

Результати дослідів наведені в таблицях 1, 2.

Розвиток стресорних пошкоджень у щурів після іммобілізації характеризувався інволюцією тимусу, незначним (статистично невірогідні дані) підвищенням коефіцієнту маси наднирникових залоз (табл. 1), виразним виразкоутворенням у шлунку, а також посиленням процесів ПОЛ та падінням антиоксидантного захисту організму, про що свідчать зміни показників вмісту ТБК-реактантів та ВГ (табл. 2).

Досліджувані засоби в різній мірі запобігали розвитку стресорних пошкоджень. Поллентар та антиоксидант альтан не справляли вірогідного впливу на стан тимусу та надниркових залоз. Фелентар вірогідно запобігав розвитку інволюційних процесів у тимусі, але не справляв вірогідного впливу на масу наднирників. Дія феполену виявилась у зменшенні КМНЗ, що вказує на здатність засобу запобігати активації ГГАС, проте інволюційні процеси в тимусі зберігались (табл. 1). Характеристики вказаних показників є підґрунтям для подальшого дослідження можливих механізмів антистресової дії засобів: фелентару та феполену.

Усі препарати проявили вірогідну протективну дію на розвиток третього компоненту стрес-пошкоджень за Сельє — виразкоутворення у шлунку (табл. 2). Найвиразніший гастропротекторний ефект мали феполен, фелентар та альтан, під впливом яких спостерігали зниження ЧВУ та вірогідне зменшення площі виразок. Поллентар вірогідно зменшував площу виразок та істотно не впливав на показник ЧВУ, що може бути наслідком несприятливої місцевої дії БК на слизову оболонку шлунка при наявному співвідношенні компонентів у засобі.

Враховуючи той факт, що для характеристики стреспротективної дії достатнім є коригувальний

вплив хоча б на один компонент тріади Сельє [3], можна стверджувати, що виучувані препарати проявляють стреспротективну дію.

Вивчення впливу досліджуваних засобів на процесі ліпопероксидації та стан АОС сироватки крові дали нам можливість припустити механізм їх антистресорної дії. Аналізуючи отримані показники, можна констатувати пригнічувальний вплив досліджуваних засобів на інтенсивність ПОЛ, про що свідчить вірогідне зниження вмісту ТБК-реактантів у сироватці крові. Статистично вищі показники вмісту ВГ у сироватці крові дослідних тварин у порівнянні з групою контрольної патології вказують на здатність останніх підвищувати антиоксидантний захист. Найменш активним щодо корекції порушеної системи ПОЛ/АОС був поллентар. Слід відмітити наявність зв'язку між виразністю протективної дії феполену, фелентару та альтану на розвиток такого стресорного пошкодження, як виразкоутворення у шлунку та виразністю коригувального впливу на стан ПОЛ/АОС, що є свідченням важливості антиоксидантного механізму стреспротективної дії досліджуваних засобів.

Отже, на моделі гострого іммобілізаційного стресу у щурів нові комбіновані засоби: феполен, поллентар, фелентар та антиоксидантний препарат "Альтан" проявили стреспротективну дію, запобігаючи розвитку стресорних пошкоджень СОШ.

ВИСНОВКИ

1. Досліджувані засоби: феполен, поллентар, фелентар та антиоксидант альтан при профілактичному введенні проявляють стреспротективну дію, зменшуючи стрес-індуковане пошкодження СОШ.

2. Встановлена важливість антиоксидантних властивостей фармакологічних засобів у реалізації їх стреспротективної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Айрапетянц М.Г., Гуляева Н.В. // *Вестник акад. мед. наук СССР*. — М.: Медицина, 1988. — №11. — С. 49-55.
2. Барабой В.А., Брехман И.И., Голотин В.Г., Кудряшов Ю.Б. *Перекисное окисление и стресс*. — С.Пб., 1992. — С. 132-134.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
4. Міщенко О.Я., Яковлева Л.В. // *Медицина хімія*. — 2004. — Т. 6, №4. — С. 28-32.
5. Стентон Г. *Медико-биологическая статистика*. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
6. Турищев С.Н. // *Фармація*. — 2002. — №6. — С. 44-45.
7. Bagchi D., Hassoun E.A., Bagchi M., Stohs S.J. // *Free Rad. Biol. Med.* — 1993. — №15. — P. 217-222.
8. Bravo L. // *Nutr. Rev.* — 1998. — Vol. 1234, №1. — P. 99-104.
9. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes*. — Strasbourg: Council of Europe, 1986. — 1986. — №123. — P. 52.
10. Kant C.J., Leu J.R., Andersen S.V., Mongey E.H. // *Physiol. Behav.* — 1987. — Vol.4. — P. 775-779.
11. Nishioka S., Kinoshita H., Takeda H., Okano G. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1990. — Vol. 38. — P. 1763-1765.
12. Saija A., Scalese M., Lanza M. et al. // *Free Radicals Biology and Medicine*. — 1995. — Vol. 19, №4. — P. 481-486.
13. Voskresensky O.N., Levitsky A.P., Skiba O.I. et al. *Anti-stress effects regulatory mechanisms of plant adaptogens*. // Тези доп. наук.-практ. конф. “Актуальні питання тканинної терапії та перспективи застосування природних біологічно активних речовин у сучасній медицині”, 17-18 вересня 2003 р. — К., 2003. — С. 14.

УДК 615.015.1:638.138.1:547.461.4

ОЦЕНКА СТРЕССПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ АДАПТОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ НА МОДЕЛИ ОСТРОГО ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА

Л.В.Яковлева, О.Я.Мищенко

Проведено изучение стресспротекторного действия новых комбинированных средств адаптогенного действия: поллентара, феполена, фелентара в дозе 25 мг/кг и антиоксиданта альтана в дозе 1 мг/кг на модели острого иммобилизационного стресса у крыс. Установлено, что феполен, поллентар, фелентар и антиоксидантный препарат “Альтан” проявили стресспротекторное действие, достоверно уменьшая развитие стресс-индуцированных повреждений слизистой оболочки желудка. Установлена важность антиоксидантных свойств в реализации стресспротекторного действия средств.

UDC 615.015.1:638.138.1:547.461.4

THE ESTIMATION OF STRESS-PROTECTIVE ACTIVITY OF NEW PHARMACOLOGICAL ADAPTOGENIC SUBSTANCES ON THE MODEL OF ACUTE IMMOBILIZATION STRESS

L.V.Yakovleva, O.Ya.Mishchenko

The study of the stress-protective action of new combined adaptogenic substances: pollentar, fepolen, felentar in the dose of 25 mg/kg and antioxidant drug — altan in the dose of 1 mg/kg on the model of acute immobilization stress in rats has been carried out. Fepolen pollentar, felentar and antioxidant drug altan have been shown to reveal the stress-protective action, significantly reducing the development of stress-induced damages of the mucous membrane of the stomach. The importance of antioxidant properties in realisation of the stress-protective action of drugs has been determined.

Рекомендована д.б.н., професором Л.М.Малоштан

УДК 615.28:547:856.1

ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ ПОХІДНИХ ХІНАЗОЛІН-4-ОНУ ТА ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК НА ЇХ ОСНОВІ

І.Л.Дикий, О.С.Криськів, В.П.Черних, Л.А.Шемчук, Н.В.Дубініна

Національний фармацевтичний університет

Проведено комп'ютерне прогнозування біологічної активності нових N-гідроксипохідних хіназолін-4-ону, незаміщених за атомом нітрогену у положенні 3 хіназолін-4-онів, і конденсованих гетероциклічних сполук на їх основі. З урахуванням результатів прогнозу вивчена їх антимікробна активність. Встановлено, що всі сполуки характеризуються широким спектром антимікробних властивостей щодо *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 97835 та *C. albicans* ATCC 88563 і є перспективними антифунгальними речовинами.

Понад півстолітній досвід хіміотерапевтичного впровадження у клінічну інфектологію антибіотиків перших поколінь переконливо довів, що поряд з безперечною ефективністю безконтрольне або ірраціональне за схемами і дозами використання цих препаратів закономірно супроводжується прогресуючим зростанням побічних ефектів, які виявляються на організменому та мікробіологічному рівнях. При цьому особливу занепокоєність викликає розвиток лікарськостійких варіантів збудників, що знаходить негативне відображення в ефективності здійснюваного лікування [7].

Аналіз аспектів антибіотикорезистентності переконливо доводить, що у загальному висвітленні ця проблема пов'язана як з антиметаболітним механізмом дії цих препаратів, так і з суттєвими розбіжностями в абсолютних рівнях бактеріостатичної та бактерицидної здатності [6, 9].

У зв'язку з цим одним з перспективних напрямків в удосконаленні та розвитку антибіотикотерапії XXI сторіччя визнане послідовне замісне впровадження у клінічну медицину препаратів з вираженими антисептичними властивостями. До їх переваг відносять комплексні ефекти у притаманних механізмах дії на мікробну клітину, незалежність рівнів активності від показників лікарської стійкості збудників, переважна або вибіркова мікробоцидна дія на мікробну клітину. Саме з цим пов'язані перспективи попередження і подолання

антибіотикорезистентності. Сучасна номенклатура антимікробних засобів орієнтована на впровадження саме таких препаратів, серед яких підтверджена клінічна активність похідних четвертинних амонієвих та фосфонієвих сполук, фторохінолонів, цефалоспоринів тощо [2, 3, 8, 16].

За прогностичним аналізом перспективними визначені також сполуки фармакологічноздатних похідних хіназолін-4-ону. Доведено, що деяким з них притаманна антимікробна [19], протизапальна [17], антиалергічна [18] активність.

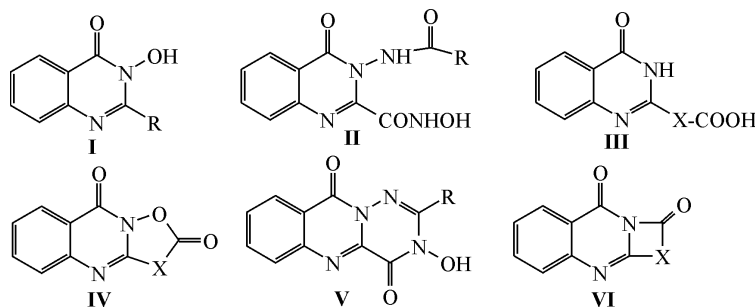
У зв'язку з цим метою дослідження визначене вивчення антимікробних властивостей *in vitro* нових похідних хіназолін-4-ону та конденсованих гетероциклічних сполук на їх основі та встановлення зв'язку "структура — фармакологічна дія", оскільки біологічна активність N-гідроксихіназолін-4-онів та конденсованих гетероциклів на їх основі практично не вивчена.

На сучасному етапі для оцінки фармакологічної активності групи нових сполук їх тестують за алгоритмом, який зазвичай складається з кількох етапів: віртуального скринінгу, досліджень *in vitro*, а далі — *in vivo* [5]. Дослідження впливу "структура — активність" і проведення структурно-фармакологічного аналізу в певних групах речовин дозволяють зосередити зусилля на найперспективніших сполуках з оптимальними показниками того чи іншого виду активності [14].

Матеріали та методи

Об'єкти дослідження — синтезовані нами N-гідроксипохідні хіназолін-4-ону (I, II), незаміщені за атомом нітрогену у положенні 3 піримідинового циклу хіназолін-4-они (III) та конденсовані гетероциклічні сполуки на їх основі (IV-VI) (схема) [1, 10-12].

Для проведення віртуального скринінгу ми використали програму PASS (Prediction Activity Spectra for Substances), яка прогнозує понад 900 видів біологічної активності за структурною формулою сполуки. Робота програми базується на аналізі залежності "структура — активність" досліджува-



Схема

них сполук із речовинами стандартної вибірки (понад 45 000 субстанцій лікарських препаратів та фармакологічно активних сполук). При цьому середня точність прогнозу становить 85%. Результати аналізу подаються у вигляді назв ймовірних активностей з розрахованими оцінками наявності (Pa) та відсутності (Pi) кожного виду активності, які можуть набувати значень від 0 до 1. Чим більше різниця Pa — Pi, тим впевненіше можна стверджувати наявність певної активності у конкретній сполуки [20-23].

Мікробіологічну активність похідних хіназолін-4-ону вивчали методом двократних серійних розведень у рідкому живильному середовищі [4].

Результати та їх обговорення

Віртуальний скринінг похідних хіназолін-4-ону (I-VI) (понад 50 сполук) з використанням програми PASS показав, що зазначені речовини мають володіти різними видами біологічної дії, серед яких переважає антимікробна (Pa>0,7, Pi<0,005) (рис.).

У відповідності з цим встановлено, що 2-бензил-3-арилхіназолін-4(3H)-они [13], 3-аміно-2-алкілмеркаптохіназолін-4(3H)-они [15], комплекси купруму (II) з 2-алкіл-3-аміно-(3H)-хіназолін-4-онами [21] виявляють значну антимікробну активність, зокрема, щодо *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* та *C. albicans*.

Враховуючи дані комп'ютерного прогнозу, ми провели мікробіологічні дослідження 14 оригінальних похідних, які містять ядра хіназолін-4-ону, з використанням набору референтних та клінічних штамів грампозитивних та грамнегативних бактерій, включаючи *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 25922 та *P. aeruginosa*

ATCC 97853, їх клінічні антибіотично стійкі аналоги *C. albicans* ATCC 88563.

За результатами проведених досліджень переконливо підтверджена на скринінговому рівні наявність широкого спектра антимікробних властивостей у всіх досліджуваних сполук відносно використаного набору мікроорганізмів (табл.).

При аналізі отриманих результатів з урахуванням показників “хімічна структура — біологічна дія” встановлено, що на вираженість антимікробної активності суттєво впливає наявність ядра хіназолін-4-ону. Одночасно при варіюванні замісників за принципом хімічних варіацій методом П. Ерліха [4] встановлені інтактність або потенціуючий вплив замісника на вихідну антимікробну активність досліджуваної сполуки. При узагальненому аналізі встановлено, що найбільш вираженими виявились антифунгальні властивості всіх досліджуваних сполук і саме цей вид активності слід вважати визначальними у притаманному спектрі їх антимікробної активності.

Як свідчать дані табл., при несуттєвих розбіжностях у виявах фунгістатичної та фунгіцидної дії всі досліджувані сполуки характеризувались як речовини з мікробоцидними властивостями відносно патогенних грибів. Разом з цим, встановлено, що досліджувані похідні хіназолін-4-ону виявляли виражену антибактеріальну активність відносно *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* та *C. albicans*. Останнє набуває особливої актуальності з урахуванням того, що ці представники родини ентеробактерій вирізняються природно даними рівнями вихідної лікарської стійкості до антимікробних препаратів і здатні до ятрогенного

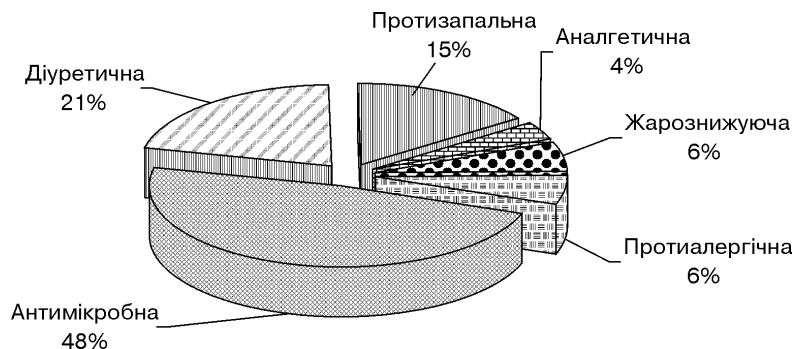


Рис. Прогноз видів фармакологічної активності сполук (I-VI) з використанням програми PASS.

Таблиця

Порівняльна характеристика антисептичних властивостей синтезованих похідних хіназолін-4-онів та гетероциклічних сполук на їх основі, n = 6

Сполука	Антимікробна активність, мкг/мл									
	S. aureus		B. subtilis		E. coli		P. aeruginosa		C. albicans	
	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК
I, R = H	25,5±2,8	67,2±6,2	26,5±2,2	73,5±5,3	12,5±0,6	57,4±2,8	14,3±1,8	67,2±4,2	1,3±0,2	3,0±0,4
I, R = Me	25,5±2,4	28,6±3,2*	24,7±2,5	72,5±6,7	28,3±2,8	63,7±5,0	11,4±1,7	48,2±2,4	1,5±0,3	3,0±0,5*
I, R = Et	23,8±1,7	26,4±2,2*	13,5±1,6	48,7±4,0	13,8±1,5	56,2±4,0	13,2±1,4	50,6±2,0	1,6±0,4	3,1±0,8*
I, R = CH ₂ Cl	56,7±4,5	118,3±7,8	13,0±2,2	26,4±2,3*	28,7±3,4	53,5±4,8*	12,7±2,0	28,3±3,3*	5,8±1,3	13,7±2,2*
I, R = CONHNH ₂	27,0±2,2	38,4±3,6*	27,7±2,5	62,7±4,8	14,7±1,2	47,8±4,3	12,8±1,2	62,4±3,7	1,5±0,3	3,2±0,5*
I, R = CONHOH	26,3±1,8	124,7±9,3	13,5±2,4	27,8±4,5	11,4±1,8	26,3±2,5	12,8±1,3	24,5±2,2	11,6±1,8	13,2±1,4*
I, R = (CH ₂) ₂ CO ₂ H	26,3±2,7	72,3±5,4	20,3±2,2	48,4±2,5	27,8±3,2	52,6±4,4	14,8±1,7	49,3±3,6	6,25±1,4	14,3±2,4*
I, R = CH=CHCO ₂ H	24,7±2,8	118,3±9,2	14,4±1,2	116,7±8,3	13,5±1,2	28,3±3,5*	11,6±1,8	13,2±2,6*	1,7±0,3	3,0±0,5*
I, R = o-C ₆ H ₄ CO ₂ H	11,7±2,2	23,6±4,8*	11,2±1,6	13,4±1,8*	12,7±2,4	16,7±3,6*	10,6±2,2	12,8±1,7*	1,4±0,5	3,1±1,2*
II, R = Me	21,8±1,9	52,7±5,7	12,5±1,3	12,8±1,4	12,8±2,1	15,3±2,6*	13,7±1,5	52,6±4,2	1,6±0,2	3,0±0,5*
II, R = Ph	25,0±1,8	100±2,6	18,4±1,8	63,7±5,7	20,6±1,2	23,7±1,5*	12,5±1,4	55,6±4,7	10,7±1,8	30,4±5,5*
III, X = CH ₂ CH ₂	24,8±2,5	76,8±5,2	24,7±1,8	66,3±3,5	10,6±1,2	52,3±3,5	11,6±2,2	78,5±4,4	1,6±0,3	3,2±0,5
V, R = Ph	24,7±2,2	53,4±4,8	13,7±1,5	24,8±2,7*	25,0±2,6	58,4±6,2	10,7±2,6	30,4±4,5	17,3±3,6	20,5±5,2*
V, R = Me	26,2±3,5	32,8±4,7*	28,2±3,3	67,5±4,2	26,7±3,5	57,4±7,2	12,5±1,4	62,5±3,8	1,8±0,4	3,2±0,4*

Примітки: МПК — мінімальна пригнічуюча концентрація; МБК — мінімальна бактерицидна концентрація;

* — відсутність статистично значимих розбіжностей у рівнях бактериостатичної та бактерицидної дії.

посилення їх у формуванні виражених або абсолютних рівнів антибіотикорезистентності.

При узагальненому аналізі дещо нижчими виявились антисептичні властивості відносно грампозитивних представників піогенних бактерій.

Аналіз показує, що найперспективнішими в ряду синтезованих похідних хіназолін-4-ону виявились ті, що містять метильну групу. Поєднання ацетамідного та карбогідроксамового фрагменту (спол. II, R = CH₃) сприяє вибірковій мікробіцидній активності досліджуваних сполук відносно прокариотів у межах 12,5 мкг/мл та *C. albicans* у межах 1,5-3,1 мкг/мл.

Суттєвий вплив на виявлення означеної активності має віддаленість метильної групи від хіназолінового ядра — з її зростанням активність збільшується. Сказане стосується як мікробіцидних властивостей сполуки, так і значущості розбіж-

ності у співвідношенні бактериостатичних та бактерицидних властивостей (табл.).

ВИСНОВКИ

1. Проведено комп'ютерне прогнозування біологічної дії нових похідних хіназолін-4-ону та конденсованих гетероциклічних сполук на їх основі (понад 50 сполук).

2. З урахуванням результатів прогнозу 14 синтезованих на кафедрі органічної хімії НФаУ похідних хіназолін-4-ону досліджені на антимікробну активність. Встановлено, що всі сполуки характеризуються широким спектром антимікробних властивостей, вираженість яких залежить від якісного варіювання замісників та їх віддаленості від хіназолонового ядра.

3. Незалежно від особливостей хімічної структури всі досліджувані сполуки відносяться до перспективних антифунгальних речовин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Заявка на винахід №005 05157 "Спосіб одержання 2-R-3-гідроксихіназолін-4-онів" / В.П.Черних, Л.А.Шемчук, О.С.Криськів. — Заявл.: 30.05.05.
2. Зубков М.И. // Антибиотики и химиотерапия. — 2005. — Т. 50, №2-3. — С. 73-78.
3. Малішевська А.В., Букачук О.М., Дейнека С.Є. // Вісник фармації. — 2005. — №4 (44). — С. 7-10.
4. Микробиология / И.Л.Дикий, И.И.Сидорчук, И.Ю.Холупяк и др. — Х.: Изд-во НФаУ, 2002. — 404 с.
5. Орлов В.Д., Липсон В.В., Иванов В.В. Медицинская химия. — Х.: Фолио, 2005. — 464 с.
6. Пономарева С.В., Митрохин С.Д., Скара Л.З. // Антибиотики и химиотерапия. — 2005. — Т. 50, №1. — С. 18-27.
7. Ребенок Ж.А. // Антибиотики и химиотерапия. — 2004. — Т. 49, №2. — С. 26-28.
8. Светухин А.М., Блатун Л.А., Ухин С.А. // Антибиотики и химиотерапия. — 2005. — Т. 50, №2-3. — С. 64-72.
9. Сидоренко С.В., Иванов Д.В. // Антибиотики и химиотерапия. — 2005. — Т. 49, №1. — С. 3-10.

10. Шемчук Л.А., Черных В.П., Крыськів О.С. // *ЖОФХ*. — 2005. — Т. 3, Вип. 3 (11). — С. 9-12.
11. Шемчук Л.А., Черных В.П., Крыськів О.С. // *ЖОрХ*. — 2006. — Т. 42, вып. 3. — С. 395-399.
12. Шемчук Л.А., Черных В.П., Крыськів О.С. // *ЖОрХ*. — 2006. — Т. 42, вып. 4. — С. 421-425.
13. Anshu D., Ruby S., Pritima S. // *J. Fluorine Chem.* — 2004. — Vol. 125. — P. 1835-1840.
14. Anzali S., Barnickel G., Cezanne B. et al. // *J. Med. Chem.* — 2001. — Vol. 4 (15). — P. 2432-2437.
15. Brenk R., Meyer E., Reuter K. et al. // *J. Molec. Biol.* — 2004. — Vol. 338. — P. 55-75.
16. Chen C., Cooper S. // *Abstract for the MAROO Meeting of The American Physical Society*. — 1999. — P. 103.
17. Daidon G., Raffa D., Plescia S., Mantione L. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2001. — №36. — P. 737.
18. Dev S.S., Bhagovan R.M., Bahekar R.H. et al. // *Ind. J. Chem. B.* — 2001. — Vol. 40. — P. 813-815.
19. El-Meligi S., El-Ansary A.K., Said M.M., Hussein M.M. // *Ind. J. Chem. B.* — 2001. — Vol. 40. — P. 62-67.
20. Lagunin A., Stepanchikova A., Filimonov D., Poroikov V. // *Bioinformatics*. — 2000. — Vol. 16 (8). — P. 747-748.
21. Pandeya S.N., Srirama D., Nathb G. De Clercq E. // *Pharm. Acta Helvetiae*. — 1999. — Vol. 74. — P. 11-17.
22. Poroikov V., Akimov D., Shabelnikova E., Filimonov D. // *SAR and QSAR in Environmental Res.* — 2001. — Vol. 12 (4). — P. 327-344.
23. Poroikov V.V., Filimonov D.A., Borodina Yu.V. et al. // *J. Chem. Inform. Comput. Sci.* — 2000. — 40 (6). — P. 1349-1355.

УДК 615.28:547:856.1

ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИН-4-ОНА И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ИХ ОСНОВЕ

И.Л.Дикий, О.С.Крыськів, В.П.Черных, Л.А.Шемчук, Н.В.Дубинина

Проведено компьютерное прогнозирование биологической активности новых N-гидроксипроизводных хиназолин-4-она, незамещенных по атому азота в положении 3 хиназолин-4-онов и конденсированных гетероциклических соединений на их основе. С учетом результатов прогноза изучена их антимикробная активность. Установлено, что все соединения характеризуются широким спектром антимикробных свойств относительно *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 97835 и *S. albicans* ATCC 88563 и являются перспективными антифунгальными веществами.

UDC 615.28:547:856.1

THE STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF QUINAZOLIN-4-ONES DERIVATIVES AND HETEROCYCLIC COMPOUNDS ON THEIR BASIS

I.L.Dykyi, O.S.Kryskiv, V.P.Chernykh, L.A.Shemchuk, N.V.Dubinina

The computer prognostication of the biological activity of new N-hydroxy derivatives of quinazolin-4-one, non-substituted by the nitrogen atom in position 3 of quinazolin-4-ones and condensed heterocyclic compounds on their basis has been carried out. Taking into account the results of the prognosis their antimicrobial activity has been studied. All compounds have been shown to have a wide spectrum of antimicrobial properties in relation to *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 97835 and *S. albicans* ATCC 88563 and they are promising antifungal substances.

Рекомендована д.м.н., професором С.М.Дроговоз

ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ЛІПОФІЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ НА ОСНОВІ НАСІННЯ СОЇ

Р.Ф.Єрмоєнко, Л.М.Малоштан, Хасан Хіжазі, І.Г.Левашова

Національний фармацевтичний університет

Проведені дослідження з вивчення протизапальної активності ліпофільного комплексу на основі насіння сої. Показано виражену ексудативну ефективність рослинного комплексу на моделях карагенінового, формалінового та зимозанового запалення. Ліпофільний комплекс на основі насіння сої активно впливає на різні механізми запального генезу у дозі 6 мг/кг і не поступається відомим препаратам порівняння (індометацину та 2% олійному розчину хлорофіліпту). Отримані дані свідчать про доцільність і перспективність подальшого вивчення ліпофільного комплексу на основі насіння сої як протизапального засобу рослинного походження.

На сучасному етапі економічного розвитку України соя набула виняткового значення як цінна білково-олійна культура [1, 2, 7]. Соеві продукти мають одночасно харчові, кормові і лікувальні властивості. На сьогоднішній день розроблена і затверджена Державна програма “Соя України”, яка дозволяє розширити спектр використання сої у сільському господарстві, переробній промисловості, фармації та медицині.

Насіння сої складається з білка, вуглеводів жирів, клітковини і потужного набору фітопоживних речовин, які характеризуються різноманітними фармацевтичними ефектами. Особливо багате насіння сої фосфоліпідами, які є структурною складовою частиною клітинних мембран організмів [10, 15].

Широкий спектр біологічно активних речовин, наявність достатньої сировинної бази послужили приводом для створення ліпофільного комплексу із насіння сої та вивчення його фармакологічних властивостей.

Для фармакологічної корекції запалення здебільшого використовуються нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) [5, 16]. Незважаючи на те, що асортимент НПЗЗ постійно зростає, актуальним залишається питання пошуку і створення нових рослинних засобів, які виявляють протизапальну дію [17].

Метою наших досліджень було вивчення протизапальної активності ліпофільного комплексу на основі насіння сої на 3-х моделях запалення,

що було викликано наступними флогогенами: карагеніном, формаліном та зимозаном [4].

Експериментальна частина

Вивчення протизапальної активності ліпофільного комплексу на основі насіння сої проводили в умовах *in vivo* на нелінійних білих мишах масою 17-22 г та безпородних щурах масою тіла 180-200 г.

Для дослідження впливу ліпофільного комплексу на основі насіння сої та препаратів порівняння на ексудативне запалення використовували модель карагенінового набряку стопи у мишей. Для відтворення гострого асептичного запалення використовували в якості флогогену 1% розчин карагеніну [8, 9, 12], який вводили субплантарно в кількості 0,05 мл через 1 год після перорального введення досліджуваної субстанції. Через 3 год тварин виводили з досліду і на рівні тазостегнових суглобів ампутували набряклі і ненабряклі задні стопи. Активність досліджуваних речовин визначали за їх здатністю зменшувати розвиток набряку в порівнянні з контролем, яку виражали у відсотках, що свідчило, наскільки ця речовина пригнічує розвиток карагенінового набряку по відношенню до контролю, де величина набряку приймається за 100% [4].

Також для уточнення впливу ліпофільного комплексу на основі насіння сої на ексудативне запалення використовували 2% розчин формаліну [4].

Для визначення антиексудативної дії ліпофільного комплексу на основі насіння сої використовували модель зимозанового набряку. Зимозан вводили субплантарно з рахунку 0,1 мл на тварину у вигляді 2% суспензії. Об'єм стоп вимірювали до і через 0,5; 1; 2; і 3 год після введення флогогену [4, 14].

Препаратами порівняння для всіх експериментальних моделей слугували препарати “Індометацин” і “Хлорофіліпт” у дозах 2,3 мг/кг та 1,9 мг/кг відповідно.

Результати та їх обговорення

Модель карагенінового запалення характеризує ексудативну фазу. У патогенезі запалення на цій моделі провідна роль належить біогенним амінам, простагландінам і калікреїн-кініновій системі, які пригнічують синтез за рахунок блокади циклооксигенази (ЦОГ) — ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти [3].

Таблиця 1

Протизапальна активність ліпофільного комплексу на основі насіння сої на моделі карагенінового набряку у мишей

Найменування сполуки	Доза, мг/кг	Середнє значення величини набряку, г	Протизапальна активність, %
Контроль	—	0,773±0,107	—
Ліпофільний комплекс	3,0	0,614±0,047	20,57
Ліпофільний комплекс	6,0	0,433±0,057*	43,98
Індометацин	3,8	0,319±0,036*	58,73
Хлорофіліпт (2% олійний розчин)	1,9	0,459±0,035*	40,62

Примітка. * — $p < 0,05$, достовірні зміни у відношенні контролю

Таблиця 2

Протизапальна активність ліпофільного комплексу на основі насіння сої на моделі формалінового набряку у мишей

Найменування сполуки	Доза, мг/кг	Середнє значення величини набряку, г	Протизапальна активність, %
Контроль	—	0,982±0,158	—
Ліпофільний комплекс	3,0	0,794±0,130	19,14
Ліпофільний комплекс	6,0	0,532±0,035*	45,82
Індометацин	3,8	0,503±0,058*	48,78
Хлорофіліпт (2% олійний розчин)	1,9	0,523±0,049*	46,64

Примітка. * — $p < 0,05$, достовірні зміни у відношенні контролю

Результати досліджень свідчать, що ліпофільний комплекс на основі насіння сої виявив достовірне зменшення набряку у 2-х експериментальних дозах у порівнянні з контрольною групою тварин. Найбільш виражений протизапальний ефект спостерігали у дозі 6 мг/кг, де активність складає 43,98% (табл. 1).

Оскільки в експерименті досліджувалась протизапальна дія ліпофільного комплексу рослинного походження, як препарати порівняння ми використали: класичний НПЗЗ — індометацин у терапевтичній дозі 2,3 мг/кг, перерахованій за Риболовцевим [6], та фітопрепарат — 2% олійний розчин хлорофіліпту у дозі 1,9 мг/кг.

Провівши порівняльну характеристику з протизапальної активності цієї моделі запалення, мож-

на зробити висновок, що ліпофільний комплекс на основі насіння сої дещо перевершує за активністю хлорофіліпт та поступається за активністю індометацину.

Модель гострого формалінового запалення є ексудативною фазою і викликає деструкцію мембранних білків у клітині [4].

Результати протизапальної дії ліпофільного комплексу на основі насіння сої на моделі формалінового набряку відтворені в табл. 2. Як показав експеримент, ліпофільний комплекс на основі насіння сої також проявив протизапальну дію у дозі 6 мг/кг та мав достовірну різницю з контрольною групою, але дещо поступався за активністю індометацину, в той час як хлорофіліпт виявив

Таблиця 3

Протизапальна активність ліпофільного комплексу на основі насіння сої на моделі зимозанового запалення у щурів

Умови досліджу		Години розвитку запалення			
		0,5 год	1 год	2 год	3 год
Контрольна патологія	ΔV , умовні одиниці	17,50±1,23	19,50±0,99	23,17±0,95	28,63±1,20
Ліпофільний комплекс з насіння сої у дозі 3 мг/кг	ΔV , умовні одиниці	12,11±1,16	15,81±0,75	19,11±0,78	24,16±0,87
	Активність, %	30,82	18,92	17,52	15,61
Ліпофільний комплекс з насіння сої у дозі 6 мг/кг	ΔV , умовні одиниці	11,50±0,85*	11,51±0,86*	13,35±1,08*	16,83±1,40*
	Активність, %	34,3	40,97	42,38	42,21
Індометацин у дозі 3,8 мг/кг	ΔV , умовні одиниці	8,33±1,12*	9,50±0,76*	8,87±0,43*	8,17±0,60*
	Активність, %	52,4	51,3	61,71	71,46

Примітка. ΔV — величина набряку; * — $p < 0,05$, достовірні зміни у відношенні контролю.

аналогічний терапевтичний ефект, такий як ліпофільний комплекс на основі насіння сої в дозі 6 мг/кг.

У зв'язку з тим, що однією з причин запалення є лейкотрієни [11, 13], доцільним було проведення дослідження антиексудативної активності на моделі зимозанового набряку. Використовували асептичне ексудативне запалення у щурів, викликане зимозаном. Цей структурний полісахарид, який міститься у клітинах оболонки дріжджів, специфічно сприяє утворенню та виділенню лейкотрієнів і провокує гостру запальну реакцію [4].

У результаті експерименту встановлено, що ліпофільний комплекс на основі насіння сої в дозах 3 і 6 мг/кг виявляє протизапальний ефект на всіх стадіях експерименту (табл. 3). Найбільш вираженою дією володіє ліпофільний комплекс на основі насіння сої в дозі 6 мг/кг і не поступається за рівнем активності препарату порівняння "Індометацину".

Таким чином, можна зробити висновок, що ліпофільний комплекс на основі насіння сої виявляє протизапальну дію на ексудативну фазу запалення за рахунок пригнічення медіаторів гострої фази запалення.

ВИСНОВКИ

1. У дозі 3 і 6 мг/кг ліпофільний комплекс на основі насіння сої проявляє протизапальну дію на моделі гострого карагенинового набряку та не поступається за активністю хлорофіліпту.

2. На моделі гострого формалінового набряку ліпофільний комплекс на основі насіння сої виявляє протизапальну активність у дозі 6 мг/кг та не поступається за активністю хлорофіліпту.

3. На моделі зимозанового набряку ліпофільний комплекс на основі насіння сої найбільш активно впливає на лейкотрієновий медіатор запалення у дозі 6 мг/кг.

4. Ліпофільний комплекс на основі насіння сої є перспективним протизапальним засобом, який впливає на різні ланки запалення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабич А.О. *Кормові і лікарські рослини в ХХ-ХХІ століттях.* — К.: Аграрна наука, 1996. — 822 с.
2. Бабич А.О. *Соє для здоров'я і життя на планеті Земля.* — К.: Аграрна наука, 1998. — 271 с.
3. *Воспаление. Руководство для врачей / Под ред. В.В.Серова.* — М.: Медицина, 1995. — 640 с.
4. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації.* / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 292-306.
5. *Компендиум. Лекарственные препараты 2000/2001 гг. / Под ред. проф. В.Н.Коваленко и проф. А.П.Викторова.* — К.: Морион, 2000. — 1200 с.
6. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. *Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. Доклады АН СССР.* — М., 1979. — 247 (6). — 1513-1516 с.
7. Тэн Э.А., Скачко Б.Г. // *Фитотерапия в Украине.* — 1998. — №1. — С. 48-49.
8. Яковлева Л.В., Зупанец И.А. *Использование модели каррагенинового отека у мышей при поиске противовоспалительных средств.* — Х., 1987. — Деп. в УкрНИИИТИ 07.07.87. №1908. — Ук. 87.
9. Brandt K.D. // *J. Rheum.* — 1995. — Vol. 22, №1, Suppl. 43. — P. 149-151.
10. Cassidi A., Bingham S., Setchell K. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1994. — Vol. 60. — P. 334-340.
11. Devillier P., Millart H., Advenier C. // *Clin. Exp. Allergy.* — 1997. — Vol. 27, №310. — P. 1219-1296.
12. Dr. Rosa M., Giround J.P., Williughby D.A. // *J. Pathol.* — 1971. — Vol. 104, №15. — P. 29.
13. Ford-Hutchenson A.W., Gresser M., Young R.N. // *Annu Rev. Biochem.* — 1994. — Vol. 63. — P. 383-417.
14. Gado K., Gigler G. // *Agent and actions.* — 1991. — Vol. 32, №1-2. — P. 119-121.
15. Kelly G.F., Nelson C., Waring M.A. et al. // *Clin. Chem. Acta.* — 1993. — Vol. 223. — P. 9-22.
16. Neu Harold C. // *Infect. Diseases. Suppl.* — 1993. — №91. — P. 7-13.
17. *Who monographs on selected medicinal plants.* — World Health Organization. — Geneva, 2002. — Vol. 2. — P. 77-78.

УДК 615.32.16:615.276:582.739

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИПОФИЛЬНОГО КОМПЛЕКСА НА ОСНОВЕ СЕМЯН СОИ

Р.Ф.Еременко, Л.Н.Малоштан, Хасан Хижazi, И.Г.Левашова
Проведены исследования по изучению противовоспалительной активности липофильного комплекса на основе семян сои. Показана выраженная эффективность растительного комплекса на моделях карагенинового, формалинового и зимозанового воспаления. Липофильный комплекс на основе семян сои наиболее активно влияет на различные механизмы воспалительного генеза в дозе 6 мг/кг и не уступает известным препаратам сравнения (индометацину и 2% масляному раствору хлорофиллипта). Полученные данные свидетельствуют о целесообразности и перспективности дальнейшего изучения липофильного комплекса на основе семян сои в качестве противовоспалительного средства растительного происхождения.

UDC 615.32.16:615.276:582.739

THE STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF THE LIPOPHILIC COMPLEX ON THE BASIS OF SOY SEEDS

R.F.Yeremenko, L.N.Maloshtan, Hassan Hijazi, I.G.Levashova
The study of anti-inflammatory activity of the lipophilic complex on the basis of soy seeds has been performed. A marked plant complex efficiency has been demonstrated in carragenine, formalin and zymozane inflammation models. The lipophilic complex on the basis of soy seeds affects the most actively the various stages of the inflammatory process in the dose of 6 mg/kg and is not inferior to the known reference drugs (indometacin and 2% chlorophyllipt oil solution). The data obtained testify about the expediency and perspectives for further research of the lipophilic complex on the basis of soy seeds as an anti-inflammatory medication of plant origin.

Рекомендована д.м.н. Л.В.Деримедвідь

УДК 615.22:615.451.16:616-005.8:582.28

ДОСЛІДЖЕННЯ МЕДУЗОМІЦЕТУ З МЕТОЮ ЙОГО ВИКОРИСТАННЯ В РЕАБІЛІТАЦІЙНИЙ ПЕРІОД ІНФАРКТУ МІОКАРДА

І.А.Єгоров, В.В.Россіхін, С.В.Ратушний, Р.В.Стецишин

Національний фармацевтичний університет

Метою проведених клінічних досліджень було вивчення впливу настійки гриба медузоміцету на пацієнтів, які перенесли гострий ішемічний інфаркт міокарда. Обстежено 2 групи хворих, перша з яких крім основного курсу лікування приймала настій чайного гриба, а друга була контрольною. Визначений ряд показників. Через 30 днів у пацієнтів першої групи було відмічене достовірне зниження вмісту загального холестерину та холестерин-ліпопротеїдів низької густини на 24% та 31% відповідно, рівня ТБК-активного продукту — на 34%; спостерігалася виразна активізація клітинного імунітету, зниження циркулюючих імунних комплексів на 38% і титру антитіл до ураженого міокарда — на 44%. Отримані дані свідчать про виражену антиоксидантну, гіполіпемічну та імуномодулюючу дію настійки чайного гриба, а також перспективну роль у подальших фармакологічних дослідженнях медузоміцету.

Чайний гриб (медузоміцет, морський гриб, манчжурський гриб, японський квас, японська матка) є одним із найдавніших організмів, які використовує людина. У теперішній час він переживає черговий період уваги дослідників [3, 13].

Медузоміцет являє собою симбіоз бактерій оцтово-кислого бродіння та дріжджових грибків. Вони утворюють на поверхні чаю товсту шарову плівку жовтувато-коричневого кольору. Одержувана таким чином настійка різноманітних біологічно активних сполук поліпшує травлення, знижує кров'яний тиск, лікує артрити, стимулює імунну систему, пригнічує ріст патогенних мікроорганізмів. Він показаний також при дизинтерії, коліті, гепатохоліциститі, нормалізує сон, а в підігрітому стані знімає зубний біль та біль у горлі при ангіні [3, 10, 13].

Метою проведених експериментів було дослідження впливу настійки чайного гриба на пацієнтів, які в анамнезі перенесли гострий ішемічний інфаркт міокарда (ІМ). Відомо, що при ІМ виникають значні порушення імунного статусу організму [1, 4, 5, 9]. Встановлено, що ступінь

зміни імунологічних показників, а також інтенсивність перекисного окиснення ліпідів у таких хворих мають порівняно більше значення, ніж гіперліпідемія і виступають як фактори несприятливого перебігу захворювання [11, 12].

Спостереження (протягом одного року) за хворими, які перенесли ІМ, виявили значні порушення імунного статусу (гуморального і клітинного ланцюгів), який включає: підвищений вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), збільшення титру антитіл до пошкодженого міокарда, а також зміни в стані субпопуляції Т-лімфоцитів, які виникають за рахунок зниження функціональної активності Т-супресорів. При цьому зміни зберігались до 3 місяців з початку розвитку ІМ. Після повторного ІМ ці фактори вже спостерігались протягом усього року [8, 11, 12, 14].

Матеріали та методи

Дослідження проводились на базі санаторіїв “Березівські мінеральні води” та “Ялинка”. В обстеженні брали участь чоловіки. Перша група складала 16 пацієнтів переважно з ІМ на другому-третьому тижні захворювання, середній вік яких був $61,6 \pm 3,5$ років. Вони приймали настійку чайного гриба (100 мл 4 рази на добу протягом 30 днів). Група контролю (2 група) складала 11 пацієнтів з ІМ, які не приймали настійку чайного гриба. Як базисний курс лікування усі хворі приймали бета-адреноблокатори, нітрати та ацетилсаліцилову кислоту. Проведене вивчення у сироватці крові як хворих, так і в контрольній групі вмісту загального холестерину (ХС), ХС-ліпопротеїдів низької густини (ХС-ЛПНГ), ТБК-активного продукту, нітроблутетразололінового тесту (НСТ-тест) [2, 6, 7]. Крім того, нами були вивчені показники клітинного і гуморального імунітету: ЦІК, рівень антитіл до ураженого міокарда, рівень моноклональних антитіл, фагоцитуючі клітини [2, 7].

Результати та їх обговорення

У результаті прийому настійки чайного гриба хворими першої групи було відмічене достовірне зниження вмісту загального ХС та ХС-ЛПНГ. Так, через 30 днів ці показники були нижчі на

Досліджувані показники у хворих 1-ої групи

Показники, що вивчалися	До прийому настойки чайного гриба	Через 30 днів після прийому
Холестерин, ммоль/л	8,19±0,37	6,19±0,46*
ХС-ЛПНГ, ммоль/л	6,69±0,34	4,62±0,22*
ТБК-активний продукт, мкмоль/г·хв	0,340±0,033	0,223±0,027*
ЦІК, од. опт. густ./100 мл сироватки	130,00±18,25	80,75±12,86*
Титр антитіл до ураженого міокарда, умов. од.	16,00±2,53	9,00±2,21*

Примітка: * — достовірна ($P < 0,05$) відмінність у порівнянні з вихідними встановленими показниками.

24,4% та 31,0% відповідно у порівнянні з тими, які спостерігались до прийому. У контрольній групі хворих вміст загального ХС і рівня ХС-ЛПНГ був високим на протязі усього строку спостереження.

У 1-ій групі через 30 днів лікування у 77% хворих відмічалось достовірне на 34,4% ($P < 0,05$) зниження рівня ТБК-активного продукту.

Таким чином, отримані дані свідчать про виражену антиоксидантну дію, специфічну для медузозміцету.

При вивченні гуморальної ланки імунітету у 80% хворих 1 та 2 групи виявлене значне (у 2 рази у порівнянні з нормою) підвищення ЦІК та зниження комплементарної активності сироватки крові. У процесі лікування у 88% пацієнтів з підвищеним рівнем ЦІК цей показник знизився на 38%, але змін у показнику комплементарної активності сироватки крові не було виявлено.

У контрольній групі при повторному обстеженні ці показники залишались на попередньому рівні.

Після прийому настойки чайного гриба у 50% хворих 1-ої групи титр антитіл до ураженого міокарда знизився на 44,7% (табл.). У контрольній групі за час обстеження не відмічалися зміни титру антитіл, рівень яких був підвищений у всіх хворих.

При вивченні показників клітинної ланки імунітету (визначення рівня моноклональних антитіл) встановлено, що у 2/3 хворих вміст В-, Т-лімфоцитів та Т-хелперів був знижений, а у 50% хворих була знижена кількість Т-супресорів та натуральних кілерів.

Через 30 днів прийому настойки спостерігалася активізація клітинного імунітету. При цьому в 3 рази збільшилась частина хворих з нормальним

вмістом Т-хелперів та число пацієнтів з підвищеним рівнем Т-кілерів.

У той же час у контрольній групі не спостерігались зміни у субпопуляції Т-лімфоцитів (Т-хелперів та Т-супресорів) і зміни у кількості натуральних кілерів.

Крім того, до впровадженого лікування була встановлена значна дисфункція фагоцитуючих клітин.

Так, у 80% обстежених хворих спостерігалось зниження поглинаючої активності фагоцитів на фоні підвищення кількості рецепторів, які брали участь в імунному та неімунному поглинанні та активації внутрішньоклітинного киснезалежного метаболізму клітин з низькими резервними можливостями. У 20% хворих відмічалось різке зниження показників НСТ-тесту.

Після проведеного лікування рівень внутрішньоклітинного киснезалежного метаболізму нормалізувався, спостерігалось зниження показників НСТ-тесту, а також відмічалась тенденція до нормалізації поглинальної та рецепторної здатності фагоцитів. Можна припустити, що у 70% хворих резервні можливості фагоцитів підвищувались за рахунок зниження показників НСТ-тесту.

У контрольній групі не виявлялось значної різниці у показниках НСТ-тесту та змін у поглинальній та рецепторній здатності фагоцитів.

ВИСНОВКИ

1. Дослідженнями встановлено високу гіполіпідемічну та імуномодулюючу дію настойки чайного гриба у пацієнтів, які перенесли ІМ.

2. Доведена виражена антиоксидантна дія, специфічна для медузозміцету.

3. Отримані дані свідчать про перспективну роль подальших фармакологічних досліджень медузозміцету.

ЛІТЕРАТУРА

1. Заремба Е.Ф., Терлецкая Л.М., Савкив Б.Т. и др. // *Врачеб. дело.* — 1990. — №11. — С. 27-29.
2. Капотаценко А.М., Дочкин И.И. *Клинический анализ лабораторных исследований* / Под ред. Е.В.Гембицкого. — 3-е изд. перераб. и доп. — М.: Велес, 1998. — 275 с.
3. *Системная терапия ферментативными препаратами. Основная информация и клинические исследования. Разд. "Чайный гриб"*. — Новосибирск, 1998. — 156 с.
4. Следзевская И.К., Бабов К.Д., Бабий Л.Н. и др. // *Укр. кардиол. журн.* — 1996. — №3. — С. 40-41.

5. Щербак Я.Ю. *Изменение иммунологического статуса у больных, перенесших инфаркт миокарда в зависимости от клинического течения (по данным длительного наблюдения): Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — К., 1991. — 24 с.
6. Frei B. // *Academic Press.* — 1995. — №2. — 126 p.
7. Full I. // *Amer. J. Clin. Natur.* — 1981. — №4. — P. 417.
9. Lau J., Antman E.M., Jimenez-Silva J. et al. // *New Engl. J. of Medicine.* — 1992. — Vol. 327, №4. — P. 248-254.
10. Lichler D.C. // *Proc. Nord. Acad. Sci. USA.* — 1997. — №84. — P. 5918-5922.
11. Puurunen M., Manttari M., Manninen V. et al. // *Arch. Int. Med.* — 1994. — Vol. 154, №4. — P. 2605-2609.
12. Puurunen M., Manttari M., Manninen V. et al. // *Circulation.* — 1995. — Vol. 91. — P. 23-27.
13. Schmidt H., Saugel F. *Medusomycet: gestern und heute.* — *Beobachter Hedelberguniversität, 1-3 (bis April).* — Heidelberg, 2003. — S. 63-69.
14. Yamada Y., Izawa H., Ichihara S. et al. // *New Engl. J. of Medicine.* — 2002. — Vol. 347, №24. — P. 1916-1923.
8. Hurlen M., Abdelnoor M., Smith P. et al. // *New Engl. J. of Medicine.* — 2002. — Vol. 347, №13. — P. 969-974.

УДК 615.22:615.451.16:616-005.8:582.28

ИССЛЕДОВАНИЯ МЕДУЗОМИЦЕТА С ЦЕЛЮ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ ПЕРИОД ИНФАРКТА МИОКАРДА

И.А.Егоров, В.В.Россихин, С.В.Ратушный, Р.В.Стетишин
Целью проведенных клинических исследований было изучение влияния медузомицета на пациентов, которые перенесли острый ишемический инфаркт миокарда. Было обследовано 2 группы больных, первая из которых кроме основного курса лечения принимала настой чайного гриба, а вторая была контрольной. Определен ряд показателей. Через 30 дней у пациентов первой группы было отмечено достоверное снижение содержания общего холестерина и холестерин-липопротеидов низкой плотности на 24% и 31% соответственно, уровня ТБК-активного продукта — на 34%, наблюдалась выразительная активизация снижения клеточного иммунитета, снижение циркулирующих иммунных комплексов на 38% и титра антител к пораженному миокарду — на 44%. Полученные данные свидетельствуют о выраженном антиоксидантном, гиполипидемическом и иммуномодулирующем действии настоя чайного гриба.

UDC 615.22:615.451.16:616-005.8:582.28

THE STUDY OF MEDUSOMYCETUM FOR ITS USE IN THE MYOCARDIUM INFRACTION REABILITATION PERIOD

I.A.Yegorov, V.V.Rossikhin, S.V.Ratushny, R.V.Stetsishin
The aim of the clinical trials conducted was the study of medusomycetum effects on patients suffered from the acute ischemic myocardium infraction. Two groups of patients have been examined, one of them was treated with tea mushroom infusion in addition to the basic therapy; while another group served as a control one. We determined a number of parameters. In 30 days the first group patients showed 24% and 31% decrease in total cholesterol and low density lipoproteins respectively; 34% decrease in the level of TBK-active substance. A notable activation of cell immunity decrease, 38% decrease of circulating immune complexes and 44% decrease in cardiac antibodies titres have been observed. The data obtained prove a marked anti-oxidative, hypolipidemic and immuno-modulating action of the tea mushroom infusion.

Рекомендована д.м.н., професором С.М.Дрогозов

УДК 582.542.11:577.121

ЕКСТРАКТ ПИРІЮ ПОВЗУЧОГО – ПЕРСПЕКТИВНИЙ АНАБОЛІЧНИЙ ЗАСІБ

Л.В.Яковлева, С.М.Марчишин

Національний фармацевтичний університет
Тернопільський медичний університет ім. І.Я.Горбачевського

В експерименті доведено, що екстракт кореневищ і коренів пирію повзучого збільшує масу тіла і внутрішніх органів (печінки, серця, нирок, селезінки) інтактних щурів при 23-денному пероральному введенні та сприяє збільшенню вмісту загального білка у тканинах досліджуваних органів. Найефективнішою є доза 100 мг/кг. Екстракт пирію повзучого впливає на добовий спонтанний діурез та зменшує вміст сечовини у крові і сечі досліджуваних тварин. Встановлено, що досліджуваний екстракт пирію має більш виражену фармакологічну активність, ніж референс-препарат — калію оротат. Отримані результати свідчать про те, що екстракт кореневищ і коренів пирію повзучого проявляє анаболічну дію.

З давніх-давен у народній медицині багатьох країн світу використовували настої, відвари та сік пирію повзучого завдяки його різноманітним фармакологічним властивостям [8, 9, 11]. Пирій вживали при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, жовчно- і нирковокам'яній хворобі, захворюваннях верхніх дихальних шляхів та при порушенні обмінних процесів в організмі [2-5, 7, 12].

Одним з важливих метаболічних ефектів пирію повзучого вважається анаболічний. При експериментальній оцінці анаболічного процесу вагомим показником є азотистий баланс: при позитивному переважають анаболічні процеси, при негативному — катаболічні [6].

Існує декілька шляхів стимулювання біосинтезу білків, один з них — за допомогою анаболічних препаратів. Серед засобів, які мають здатність стимулювати білоксинтетичні процеси, — це фітопрепарати, біологічно активні речовини яких проявляють анаболічну дію. У цьому плані значний інтерес викликає пирій повзучий.

Метою наших досліджень було вивчення анаболічної активності екстракту кореневищ і коренів пирію повзучого. Для оцінки анаболічних процесів використовували наступні тести: приріст маси тіла і внутрішніх органів тварин, вміст за-

гального білка у м'язах і тканинах внутрішніх органів, добовий спонтанний діурез та вміст сечовини у сечі і крові досліджуваних тварин.

Матеріали та методи

Дослідження проводили на інтактних щурах масою 110-190 г протягом 23 днів. Водний густий екстракт кореневищ і коренів пирію повзучого (ЕКПП) вводили перорально у дозах 50, 100, 200, 300, 400, 500 мг/кг. Тварини контрольної групи одержували воду у відповідному об'ємі. Після визначення ефективної дози визначали анаболічну активність ЕКПП у порівнянні з референс-препаратом. Як референс-препарат використовували таблетки калію оротату виробництва Борщівського ХФЗ. Дослідження проводили на щурах масою 130-140 г. На початку досліду визначали масу тіла тварин, добовий спонтанний діурез, вміст сечовини у крові та сечі (за допомогою наборів ЛАХЕМА). Через 23 доби визначали вищезазначені показники, а також масу внутрішніх органів щурів (печінки, серця, нирок, селезінки), вміст загального білка в досліджуваних органах та ікроножному м'язі (за методом Лоурі в модифікації Міллера [10]).

Результати експерименту обробляли за методом варіаційної статистики з використанням програми "Microcal Origin". Вірогідність отриманих даних оцінювали за критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Результати експерименту показали, що ЕКПП у дозах 100-400 мг/кг сприяє збільшенню маси тіла і відносної маси внутрішніх органів щурів (табл. 1). При введенні ЕКПП у дозах 50 і 500 мг/кг ефект виявився незначним і нульовим відповідно. Ефективними були усі інші досліджені дози 100-400 мг/кг, при дії яких маса тіла щурів у різних групах збільшувалась відносно контрольної групи на 34,4-47,8%. Але достовірної різниці між цими ефектами не було. Аналіз отриманих результатів дозволив вибрати мінімальну ефективну дозу у 100 мг/кг як таку, що проявляє виразну анаболічну активність та запропоновану для поглибленого вивчення.

Таблиця 1

Вплив ЕКПП на масу тіла інтактних щурів при пероральному введенні протягом 23 днів ($M \pm Sx$)

Умови дослідів	n	Збільшення маси тіла, г	Збільшення маси тіла, %
Контроль (вода)	20	43,30±1,30	
ЕКПП — 50 мг/кг	10	51,00±1,80	17,8%*
ЕКПП — 100 мг/кг	10	58,20±1,60	34,4%*
ЕКПП — 200 мг/кг	10	57,00±1,50	31,6%*
ЕКПП — 300 мг/кг	10	58,00±1,80	34,0%*
ЕКПП — 400 мг/кг	10	64,0±2,80	47,8%*
ЕКПП — 500 мг/кг	10	38,0±1,30	0

Примітка: * — різниця достовірна порівняно з контролем ($P < 0,05$)

Таблиця 2

Вплив ЕКПП на відносну масу внутрішніх органів інтактних щурів при 23-денному введенні ($M \pm Sx$)

Умови дослідів	n	Відносна маса внутрішніх органів, г на 100 г маси тіла тварин							
		печінка	збільшення маси, %	серце	збільшення маси, %	нирки	збільшення маси, %	селезінка	збільшення маси, %
Контроль (вода)	20	3,80±0,07		0,300±0,004		0,330±0,006		0,47±0,01	
ЕКПП — 50 мг/кг	10	4,00±0,10	5,3	0,370±0,010	23,3*	0,380±0,009	15,2*	—	
ЕКПП — 100 мг/кг	10	4,40±0,14	15,8*	0,390±0,009	30,0*	0,400±0,006	21,2*	0,66±0,01	40,4*
ЕКПП — 200 мг/кг	10	3,90±0,14	2,6	0,360±0,007	20,0*	0,340±0,006	3,0	0,52±0,01	10,6*
ЕКПП — 300 мг/кг	10	3,60±0,09	0	0,330±0,002	10,0*	0,340±0,006	3,0	0,52±0,02	10,6*
ЕКПП — 400 мг/кг	10	4,10±0,10	7,9	0,300±0,003	0	0,320±0,006	0	0,490±0,014	4,3
ЕКПП — 500 мг/кг	10	3,30±0,06	0	0,330±0,005	10,0*	0,330±0,008	0	0,53±0,01	12,8*

Примітка: * — різниця достовірна порівняно з контролем ($P < 0,05$)

Таблиця 3

Вплив ЕКПП на вміст загального білка у тканинах внутрішніх органів інтактних щурів при 23-денному введенні ($M \pm Sx$)

Умови дослідів	n	Вміст загального білка, мг на 100 г свіжої тканини							
		печінка	збільшення вмісту білка, %	серце	збільшення вмісту білка, %	нирки	збільшення вмісту білка, %	м'язи	збільшення вмісту білка, %
Контроль (вода)	20	14,10±0,20		13,90±0,30		14,20±0,20		16,40±0,30	
ЕКПП — 50 мг/кг	10	17,70±0,15	25,5*	13,90±0,34	0	17,20±0,15	21,1*	21,40±0,33	30,5*
ЕКПП — 100 мг/кг	10	23,10±0,80	63,8*	22,00±0,44	58,3*	21,60±0,50	52,1*	20,60±0,40	25,0*
ЕКПП — 200 мг/кг	10	18,20±0,33	29,1*	21,30±0,80	53,2*	20,30±0,70	43,0*	29,40±0,62	79,3*
ЕКПП — 300 мг/кг	10	20,20±0,38	43,3*	20,00±0,38	43,9*	18,30±0,36	28,9*	20,20±0,38	23,2*
ЕКПП — 400 мг/кг	10	16,20±0,48	15,0*	16,30±0,33	17,3*	18,60±0,36	31,0*	19,30±0,20	17,7
ЕКПП — 500 мг/кг	10	20,60±0,71	46,1*	13,60±0,34	0	15,80±0,53	0	17,10±0,33	4,3

Примітка: * — різниця достовірна порівняно з контролем ($P < 0,05$)

Таблиця 4

Вплив ЕКПП на масу тіла і внутрішніх органів інтактних щурів при 23-денному введенні ($M \pm Sx$)

Умови дослідів	n	Маса тіла, г		Збільшен- ня маси тіла, %	Маса внутрішніх органів, г							
		початок дослідів	через 23 дні		печінка	збільшен- ня маси, %	нирки	збільшен- ня маси, %	серце	збільшен- ня маси, %	селезінка	збільшен- ня маси, %
Контроль	20	130,00±1,00	150,00±1,50*	15,3	6,00±0,13		0,55±0,01		0,49±0,02		0,74±0,03	
ЕКПП — 100 мг/кг	10	135,00±1,00	192,00±1,20 */**	42,2	7,80±0,15*	30,0	0,70±0,01 */**	27,2	0,60±0,01 */**	22,4	0,92±0,02 */**	24,3
Калію оротат — 100 мг/кг	10	130,00±1,00	171,00±1,30	31,5	7,40±0,16**	23,3	0,57±0,01	3,6	0,51±0,02	4,1	0,80±0,02	8,1

Примітка:

* — різниця достовірна порівняно з контролем ($P < 0,05$);** — різниця достовірна порівняно з калію оротатом ($P < 0,05$).

Результати, наведені у табл. 2, також свідчать про те, що доза 100 мг/кг ЕКПП є найактивнішою, бо на відміну від інших доз сприяє достовірному збільшенню відносної маси усіх чотирьох досліджених органів: серця — на 30,0%, нирок — на 21,2%, селезінки — на 40,4% і печінки — на 15,8%.

Важливим показником, який свідчить про наявність у біологічно активних речовин анаболічного ефекту, є збільшення загального білка у таких життєво важливих органах як печінка, серце, нирки, а також у скелетних м'язах.

Дані, наведені у табл. 3, вказують на здатність ЕКПП стимулювати синтез білка в усіх досліджених органах. Максимальне збільшення вмісту загального білка спостерігалось при введенні ЕКПП у печінці, серці і нирках в дозі 100 мг/кг (на 63,8%,

58,3% і 52,1% відповідно), а у м'язах — у дозі 200 мг/кг (на 79,3%).

Наступним етапом наших досліджень було вивчення анаболічної дії пірію повзучого у дозі 100 мг/кг у порівнянні з референс-препаратом. Результати досліджень наведені в табл. 4 і свідчать про те, що ЕКПП у дозі 100 мг/кг викликає значне збільшення маси тіла щурів і досліджуваних органів (печінки, нирок, серця і селезінки), і його анаболічний ефект більш виразний, ніж у калію оротату. Так, маса тіла тварин, яким протягом 23 днів вводили ЕКПП, зросла на 42,2%, а під впливом калію оротату — на 31,5%; маса печінки — відповідно на 30,0% і 23,3%. На нирки, серце і селезінку оротат калію не впливав на відміну від ЕКПП, який достовірно збільшував їх масу.

Таблиця 5

Вплив ЕКПП на вміст загального білка в тканинах внутрішніх органів та м'язах інтактних щурів при 23-денному введенні ($M \pm Sx$)

Умови дослідів	n	Вміст загального білка, мг/100 мг свіжої тканини			
		печінка	серце	нирки	м'язи
Контроль	20	14,10±0,20	13,90±0,30	14,20±0,20	16,40±0,40
ЕКПП — 100 мг/кг	10	22,80±0,26*/** 61,7%	21,90±0,30*/** 57,5%	22,00±0,50*/** 54,9%	21,00±0,30*/** 28,0%
Калію оротат — 100 мг/кг	10	20,30±0,20* 43,9%	14,20±0,30* 2,2%	15,30±0,30* 7,7%	18,00±0,40* 10,0%

Примітка:

* — різниця достовірна порівняно з контролем ($P < 0,05$);** — різниця достовірна порівняно з калію оротатом ($P < 0,05$).

Таблиця 6

Вплив ЕКПП на вміст сечовини в крові і сечі інтактних тварин при 23-денному введенні ($M \pm Sx$)

Умови дослідів	n	Вміст сечовини, ммоль/л			
		у крові		у сечі	
		початок дослідів	через 23 дні	початок дослідів	через 23 дні
Контроль	20	4,80±0,10	5,00±0,18	393,00±7,20	410,00±8,00
ЕКПП — 100 мг/кг	10	4,90±0,10	3,60±0,19*	363,00±5,20	252,00±4,75*
Калію оротат — 100 мг/кг	10	5,00±0,10	5,40±0,20	377,00±6,10	400,00±6,40

Примітка: * — різниця достовірна порівняно з контролем ($P < 0,05$).

Вивчення у даній серії дослідів вмісту загального білка у тканинах серця, нирок, печінки та м'язів у щурів дозволило встановити, що екстракт пирію збільшував рівень загального білка відповідно на 57,5%, 54,9%, 61,7% та 28,0% (табл. 5), а калію оротат збільшував дуже помірно вміст загального білка в тканинах печінки і м'язів на 43,9% і на 10,0% відповідно, а на вміст загального білка у тканинах серця і нирок не впливав (у порівнянні з показниками контрольних тварин).

Головним кінцевим продуктом азотистого метаболізму у ссавців є сечовина. При позитивному азотистому балансі екскреція сечовини зменшується [1, 6].

Екстракт пирію повзучого належить до засобів, які впливають на вміст сечовини у крові і сечі досліджуваних тварин, а також на добовий спонтанний діурез у них. У щурів, які одержували екстракт пирію, вміст сечовини у крові зменшувався через 23 доби з 4,90 ммоль/л до 3,60 ммоль/л, тобто на 26,5%, а в сечі — з 363,00 до 252,00 ммоль/л або на 30,5%.

У тварин, які одержували калію оротат, дані показники залишались практично без змін (табл. 6).

ВИСНОВКИ

1. Експериментально доведено, що ЕКПП достовірно збільшує масу тіла і внутрішніх органів (печінки, серця, нирок, селезінки) щурів при 23-денному введенні.

2. Встановлено, що найбільш виразну анаболічну активність проявляє ЕКПП у дозі 100 мг/кг.

3. Анаболічна дія ЕКПП при внутрішньошлунковому введенні супроводжується збільшенням вмісту загального білка у досліджуваних внутрішніх органах і ікроножних м'язах щурів, та зменшенням вмісту сечовини в крові і сечі досліджуваних тварин.

4. Показано, що ЕКПП за всіма переліченими показниками проявляє більш виразний анаболічний ефект, ніж референс-препарат калію оротат.

5. Одержані результати свідчать, що ЕКПП проявляє виражену анаболічну дію і доцільно продовжувати його вивчення у даному напрямку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гонський Я.І., Максимчук Т.П. *Біохімія людини: Підруч.* — Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. — 736 с.
2. *Лікарські рослини: Енциклопед. довід.* / Відп. ред. А.М.Гродзинський. — К.: Голов. ред. УРЕ, 1990. — С. 879.
3. *Луговые травянистые растения. Биология и охрана: Справ.* / И.А.Губанов, А.В.Киселева, В.С.Новиков. — М.: Агропромиздат, 1990. — 183 с.
4. Марчишин С.М. // *Фармац. журн.* — 2004. — №6. — С. 62-66.
5. Марчишин С.М. *Лікує пирій.* — Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. — 43 с.
6. Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э. и др. *Основы биохимии: в 3-х т.* — Т. 2. / Пер. с англ. В.П.Скулачева, Э.И.Будовского, Л.М.Гинодмана. Под ред. Ю.А.Овчинникова. — М.: Мир, 1981. — 617 с.
7. *Couch Grass Rhizome.* — *European Pharmacopoeia* 4, 2002. — Strasbourg. — P. 983-984.
8. *Eugeniusz Szmerko, Jan Mazan. Ziola i zdrowie.* — Warszawa: Ancher, 1992. — 302 s.
9. *Hegnauer R. Chemotaxonomie der Pflanzen. Bd. 1-6.* — Basel, Stuttgart, 1963. — Bd. 2. — 540 S.
10. *Miller G.L. // Anal. Chem.* — 1959. — №5. — P. 964-966.
11. *Weiss R.F. Lehrbuch der Phytotherapie.* — IV. Aufl. — Stuttgart: Hippokrates Verlag, 1974. — S. 156.
12. *Ziololecznictwo: Poradnik dla lekarzy / Pod red. doc. dra hab. Al. Ozarowskiego.* — Warszawa, 1980. — S. 52-53.

УДК 582.542.11:577.121

ЭКСТРАКТ ПЫРЕЯ ПОЛЗУЧЕГО — ПЕРСПЕКТИВНОЕ АНАБОЛИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО

Л.В.Яковлева, С.М.Марчишин

В эксперименте доказано, что экстракт корневищ и корней пырея ползучего увеличивает массу тела и внутренних органов (печени, сердца, почек, селезенки) интактных крыс при 23-дневном пероральном введении, а также увеличивается количество общего белка в тканях исследуемых органов. Наиболее эффективной является доза 100 мг/кг. Экстракт пырея ползучего влияет на суточный спонтанный диурез и уменьшает количество мочевины в крови и мочи обследуемых животных. Установлено, что исследуемый экстракт пырея имеет более выраженную фармакологическую активность, чем препарат-референс — калия оротат. Полученные результаты свидетельствуют о том, что экстракт корневищ и корней пырея ползучего проявляет анаболическое действие.

UDC 582.542.11:577.121

COUCH-GRASS EXTRACT IS THE PROSPECTIVE ANABOLIC REMEDY

L.V.Yakovleva, S.M.Marchishin

The experiment has shown that the extract of couch-grass rhizomes and roots increases the weight of the body and internal organs (liver, heart, kidney, spleen) of intact rats in the case of 23 days oral injection. It also helps to increase the concentration of the total protein in the tissues of the organs studied. The most effective dose is 100 mg/kg. The couch-grass rhizomes and roots extract affects the daily spontaneous diuresis and decreases the amount of urea in blood and urine of the experimental animals. The experimental couch-grass extract has been shown to have more marked pharmacological activity than the reference drug — potassium orotate. The results obtained testify that the couch-grass rhizomes and roots extract reveals an anabolic effect.



До 70-річчя доктора фармацевтичних наук, професора Башури Геннадія Степановича

У 2006 р. виповнюється 70 років з дня народження та 45 років наукової, практичної, педагогічної та суспільної діяльності відомого вченого, організатора в галузі фармації заслуженого діяча науки і техніки України, винахідника СРСР, доктора фармацевтичних наук, професора Башури Геннадія Степановича.

Башура Г.С. народився 29 березня 1936 р. у с. Некраші Слущкого району Мінської області (Білорусія). У 1954 р. вступив до військово-фармацевтичного факультету при Харківському фармацевтичному інституті. Після розформування факультету з 1957 р. продовжив навчання у Харківському фармацевтичному інституті та в 1-му Московському медичному інституті ім. І.М.Сеченова (заочне фармацевтичне відділення), який успішно закінчив у 1959 р. по спеціальності “Провізор”.

З вересня 1958 р. по 2000 р. Геннадій Степанович Башура працював у Державному науковому центрі лікарських засобів — ДНЦЛЗ (раніше ХНХФІ, ВНДІХТЛЗ): з 1958 р. — лаборантом, з 1960 р. — молодшим науковим співробітником, з 1965 р. — старшим науковим співробітником лабораторії органічного синтезу (пізніше лабораторія м'яких лікарських форм), починаючи з серпня 1968 р. — завідувачем лабораторії медичних аерозолів, яку очолював протягом 30 років. З 1978 р. по 1982 р. Г.С.Башура — завідувач кафедри заводської технології ліків Харківського фармацевтичного інституту (за сумісництвом).

У 1963 р. Г.С.Башура захистив дисертацію на здобуття вченого ступеня кандидата фармацевтичних наук на тему: “Вивчення реологічних властивостей гідрофільних основ і емульгуючої властивості поверхнево-активних речовин” під керівництвом проф. М.Х.Глузмана. У 1971 р. він захистив докторську дисертацію на тему: “Дослідження у сфері застосування основ поверхнево-активних речовин у технології виробництва готових лікарських форм”, науковий консультант проф. Я.І.Хаджай. У 1997 р. Г.С.Башурі було присвоєно звання професора.

Коло наукових інтересів Г.С.Башури пов'язане з проблемою теоретичних та експериментальних досліджень в області фармацевтичних аерозолів, допоміжних речовин у технології ліків, поверхнево-активних та реологічних властивостей ліків.

Г.С.Башура є автором понад 300 друкованих праць, 17 авторських свідоцтв, 10 патентів, 9 навчально-методичних рекомендацій та 11 монографій.

Під керівництвом Г.С.Башури виконано 26 докторських та 43 кандидатських дисертацій. Він є організатором виробництва лікарських препаратів в аерозольній упаковці у колишньому СРСР та в Україні. У промислове виробництво впроваджено близько 40 препаратів у формі аерозолів, мазей, гелів, лініментів, у розробці яких брав участь Г.С.Башура, зокрема це “Інгаліпт”, “Каметон”, “Камфомен”, “Ліван”, “Гіпозоль”, “Цімесоль” та інші, відзначені срібними, бронзовими медалями та дипломами Виставки досягнень народного господарства СРСР.

У 1992 р. Г.С.Башурі було присвоєно почесне звання заслуженого діяча науки і техніки України.

З 1996 р. Г.С.Башура на пенсії, але продовжує самовіддано працювати на благо фармації. За сумлінну працю, високий професіоналізм, значний особистий внесок у розвиток фармацевтичної галузі Г.С.Башура удостоєний пенсії “За особливі заслуги перед Україною”. З 2001 р. по 2003 р. він — провідний науковий співробітник лабораторії антимікробних засобів Харківського науково-дослідного інституту мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова. З 1995 р. по теперішній час Геннадій Степанович — інженер-консультант ЗАТ “Стома”. Г.С.Башура користується заслуженим авторитетом і пошаною серед колег і широкого кола науковців; його ім'я, наукова школа та результати натхненної праці відомі далеко за межами України. Поряд з цим це дуже скромна, порядна, чуйна, цілеспрямована, наполеглива людина, яка повністю віддана своїй справі з постійною готовністю поділитися знаннями, досвідом і власними науковими надбаннями з іншими.

Адміністрація та професорсько-викладацький склад Національного фармацевтичного університету, колективи Державного наукового центру лікарських засобів та ЗАТ “Стома”, наукова спільнота України, колеги та друзі щиро вітають Геннадія Степановича і бажують йому міцного здоров'я, щастя, сімейного благополуччя, невичерпного творчого натхнення та нових творчих злетів.

ЗМІСТ

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН	3
РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ПОХІДНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ. XVI. КІНЕТИКА РЕАКЦІЇ ЛУЖНОГО ГІДРОЛІЗУ МЕТИЛОВИХ ЕФІРІВ 3,5-ДИХЛОП-N-АРИЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ У БІНАРНМУ РОЗЧИННИКУ ДІОКСАН-ВОДА О.М.Свечнікова, С.Г.Ісаєв, І.О.Сорокіна, О.М.Сергієнко, О.І.Павлій	3
РОЗПОДІЛ ТА ЗБЕРІГАННЯ БРОМГЕКСИНУ ТА АМБРОКСОЛУ В БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ С.М.Полуян, В.В.Болотов, Г.О.Бур'ян	8
МАКРО- І МІКРОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ CRATAEGUS FLABELLATA (BOSC.) KOCH. Н.В.Сидора, А.М.Ковальова, С.В.Ковальов	12
ВИВЧЕННЯ ПОХІДНИХ АНТРАЦЕНУ НАСІННЯ FRANGULA ALNUS Mill. Т.М.Крючкова, М.С.Журавльов	15
ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ	19
ДОСЛІДЖЕННЯ БІОДОСТУПНОСТІ МАЗЕЙ НА ОСНОВІ ФЕНОЛЬНОГО ГІДРОФОБНОГО ПРЕПАРАТУ ПРОПОЛІСУ Н.В.Хохленкова, О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних	19
РЕОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ З КЕТОТІФЕНУ ФУМАРАТОМ В.Д.Рибачук, І.В.Трутаєв, І.А.Єгоров	24
ФІЗИКО-ХІМІЧНІ І ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЛЮКОРИБІНУ. ПОВІДОМЛЕННЯ І О.А.Рубан	28
ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ОБНІЖЖЯ БДЖОЛИНОГО У СТВОРЕННІ КАПСУЛ "ФЕПОЛЕН" О.І.Тихонов, О.В.Сидоренко, Т.Г.Ярних	31
ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ	35
ТЕОРІЯ ТА ПРАКТИКА ДЕРЖАВНОГО УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ ЗА УМОВ РЕФОРМУВАННЯ ГАЛУЗІ В.М.Хоменко, А.С.Немченко, І.К.Ярмола	35
СЛУЖБА PUBLIC RELATIONS У СВІТЛІ ЕФЕКТИВНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФІРМ О.П.Гудзенко, О.Д.Немятих, Г.С.Бабічева	41
ВИВЧЕННЯ ТА МЕТОДИ ПРОФІЛАКТИКИ РИЗИКІВ У ТОВАРОПРОСУВАННІ АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДІВ О.М.Євтушенко, З.М.Мнушко	46
АНАЛІЗ ОСНОВНИХ ПОМИЛОК ПРИ ВИПИСУВАННІ РЕЦЕПТІВ ЛІКАРЯМИ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАКЛАДІВ А.С.Немченко, А.П.Гудзенко, Д.А.Тільченко	52
ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ РОЗВИТКУ КОНЦЕНТРАЦІЙНИХ ТА ІНТЕГРАЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ У ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ СЕКТОРІ О.В.Посилкіна, О.А.Яремчук, Д.В.Дегальцев	55
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ	60
ОЦІНКА СТРЕСПРОТЕКТИВНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ АДАПТОГЕННОЇ ДІЇ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ Л.В.Яковлева, О.Я.Мищенко	60
ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ ПОХІДНИХ ХІНАЗОЛІН-4-ОНУ ТА ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК НА ІХ ОСНОВІ І.Л.Дикий, О.С.Криськів, В.П.Черних, Л.А.Шемчук, Н.В.Дубініна	64
ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ЛІПОФІЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ НА ОСНОВІ НАСІННЯ СОЇ Р.Ф.Єрьоменко, Л.М.Малоштан, Хасан Хіжазі, І.Г.Левашова	68
ДОСЛІДЖЕННЯ МЕДУЗОМІЦЕТУ З МЕТОЮ ЙОГО ВИКОРИСТАННЯ В РЕАБІЛІТАЦІЙНИЙ ПЕРІОД ІНФАРКТУ МІОКАРДА І.А.Єгоров, В.В.Россіхін, С.В.Ратушний, Р.В.Стецишин	71
ЕКСТРАКТ ПИРІО ПОВЗУЧОГО — ПЕРСПЕКТИВНИЙ АНАБОЛІЧНИЙ ЗАСІБ Л.В.Яковлева, С.М.Марчишин	74
ЮВІЛЕЙ Г.С.БАШУРИ	78

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція журналу "Вісник фармації", тел./факс (057) 706-30-63; E-mail:press@ukrfa.kharkov.ua.
Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 74102; для підприємств — 74103.

Міністерство України у справах преси та інформації. Реєстраційний №1489. Серія КВ від 16.06.1995 р.

Підписано до друку 16.06.2006 р. Формат 60x84 1/8 Папір офсетний. Друк ризо графія.
Умовн. друк. арк. 9,77. Обліков.-вид.арк. 11,30. Тираж 200 прим.

Літературний редактор А.Л.Краснікова; комп'ютерна верстка О.М.Білінська;
комп'ютерний набір та ілюстративний матеріал Т.В.Браницька.

Відповідальність за зміст реклами несе рекламодавець

СОДЕРЖАНИЕ

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ. XVI. КИНЕТИКА РЕАКЦИИ ШЕЛОЧНОГО ГИДРОЛИЗА МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 3,5-ДИХЛОР-N-АРИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ В БИНАРНОМ РАСТВОРИТЕЛЕ ДИОКСАН-ВОДА Е.Н.Свечникова, С.Г.Исаев, И.А.Сорокина, Е.М.Сергиенко, А.И.Павлий	3
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И СОХРАНЯЕМОСТЬ БРОМГЕКСИНА И АМБРОКСОЛА В БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ С.М.Полуян, В.В.Болотов, А.А.Бурьян	8
МАКРО- И МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ CRATAEGUS FLABELLATA (BOSC.) KOCH. Н.В.Сидора, А.М.Ковалева, С.В.Ковалев	12
ИЗУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАЦЕНА СЕМЯН FRANGULA ALNUS Mill. Т.Н.Крючкова, Н.С.Журавлев	15
ИССЛЕДОВАНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ МАЗЕЙ НА ОСНОВЕ ФЕНОЛЬНОГО ГИДРОФОБНОГО ПРЕПАРАТА ПРОПОЛИСА Н.В.Хохленкова, А.И.Тихонов, Т.Г.Ярных	19
РЕОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ МАЗИ С КЕТОТИФЕНА ФУМАРАТОМ В.Д.Рыбачук, И.В.Трутаев, И.А.Егоров	24
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛЮКОРИБИНА Е.А.Рубан	28
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОБНОЖКИ ПЧЕЛИНОЙ В СОЗДАНИИ КАПСУЛ “ФЕПОЛЕН” А.И.Тихонов, А.В.Сидоренко, Т.Г.Ярных	31
ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА ГОСУДАРСТВЕННОГО УПРАВЛЕНИЯ ФАРМАЦИЕЙ ПРИ УСЛОВИИ РЕФОРМИРОВАНИЯ ОТРАСЛИ В.М.Хоменко, А.С.Немченко, И.К.Ярмола	35
СЛУЖБА PUBLIC RELATIONS В СВЕТЕ ЭФФЕКТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ФИРМ А.П.Гудзенко, О.Д.Немятых, А.С.Бабичева	41
ИЗУЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РИСКОВ В ТОВАРОДВИЖЕНИИ АПТЕК Е.Н.Евтушенко, З.Н.Мнушко	46
АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ОШИБОК ПРИ ВЫПИСЫВАНИИ РЕЦЕПТОВ ВРАЧАМИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ЗАВЕДЕНИЙ А.С.Немченко, О.П.Гудзенко, Д.О.Тильченко	52
ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЯ РАЗВИТИЯ КОНЦЕНТРАЦИОННЫХ И ИНТЕГРАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ СЕКТОРЕ О.В.Посылкина, О.А.Яремчук, Д.В.Дегальцев	55
ОЦЕНКА СТРЕССПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ АДАПТОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ НА МОДЕЛИ ОСТРОГО ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА Л.В.Яковлева, О.Я.Мищенко	60
ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИН-4-ОНА И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ИХ ОСНОВЕ И.Л.Дикий, О.С.Крыськив, В.П.Черных, Л.А.Шемчук, Н.В.Дубинина	64
ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИПОФИЛЬНОГО КОМПЛЕКСА НА ОСНОВЕ СЕМЯН СОИ Р.Ф.Еременко, Л.Н.Малосштан, Хасан Хижazi, И.Г.Левашова	68
ИССЛЕДОВАНИЯ МЕДУЗОМИЦЕТА С ЦЕЛЬЮ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ ПЕРИОД ИНФАРКТА МИОКАРДА И.А.Егоров, В.В.Россихин, С.В.Ратушный, Р.В.Стецишин	71
ЭКСТРАКТ ПЫРЕЯ ПОЛЗУЧЕГО — ПЕРСПЕКТИВНОЕ АНАБОЛИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО Л.В.Яковлева, С.М.Марчишин	74

CONTENTS

THE REACTIVITY OF N-PHENYLANTHRANILIC ACID DERIVATIVES. XVI. KINETICS OF THE ALKALINE HYDROLYSIS REACTION OF METHYL ESTERS OF 3,5- DICHLOR-N-ARYLANTHRANILIC ACIDS IN BINARY DIOXANE — WATER SOLVENT Ye.N.Svechnikova, S.G.Isayev, I.A.Sorokina, Ye.M.Sergienko, A.I.Pavliy	3
DISTRUBUTION AND STORAGE ABILITY OF BROMHEXINE AND AMBROXOL IN THE BIOLOGICAL MATERIAL S.M.Poluyan, V.V.Bolotov, A.A.Buryan	8
CRATAEGUS FLABELLATA (BOSC.) KOCH. MACRO- AND MICROSCOPIC INVESTIGATIONS N.V.Sidora, A.M.Kovalyova, S.V.Kovalyov	12
THE STUDY OF ANTHRACENE DERIVATIVES OF FRANGULA ALNUS MILL SEEDS. T.N.Kryuchkova, N.S.Zhuravlev	15
RESEARCHES OF BIOAVAILABILITY OF OINTMENTS ON THE BASIS OF PHENOLIC HYDROPHOBIC PROPOLIS DRUG N.V.Khokhlenkova, A.I.Tikhonov, T.G.Yarnykh	19
THE RHEOLOGICAL STUDY OF THE COMBINED OINTMENT WITH KETOTIFEN FUMARATE V.D.Rybachuk, I.V.Trutaev, I.A.Yegorov	24
THE PHYSICO-CHEMICAL AND PHARMACO- TECHNOLOGICAL RESEARCH OF GLUCORIBIN Ye.A.Ruban	28
PROSPECTS OF USING BEE FLOWER DUST IN CREATING “FEPOLEN” CAPSULES A.I.Tikhonov, A.V.Sidorenko, T.G.Yarnykh	31
THEORY AND PRACTICE OF THE STATE MANAGEMENT IN PHARMACY IN THE CONDITIONS OF BRANCH REFORMATION V.M.Khomenko, A.S.Nemchenko, I.K.Yarmola	35
THE PUBLIC RELATIONS SERVICE IN THE PHARMACEUTICAL COMPANIES EFFECTIVE ACTIVITY A.P.Gudzenko, O.D.Nemyatykh, A.S.Babicheva	41
THE STUDY AND PREVENTION OF RISKS IN PHARMACIES PRODUCT DISTRIBUTION Ye.N.Yevtushenko, Z.N.Mnushko	46
ANALYSIS OF THE BASIC MISTAKES WHEN PRESCRIBING DRUGS BY DOCTORS OF THE TREATMENT AND PROPHYLACTIC ESTABLISHMENTS A.S.Nemchenko, O.P.Gudzenko, D.A.Tilchenko	52
THE STUDY OF THE LEVELS OF CONCENTRATION AND INTEGRATION PROCESSES DEVELOPMENT IN THE PHARMACEUTICAL SECTOR O.V.Posylkina, O.A.Yaremchuk, D.V.Degaltsev	55
THE ESTIMATION OF STRESS-PROTECTIVE ACTIVITY OF NEW PHARMACOLOGICAL ADAPTOGENIC SUBSTANCES ON THE MODEL OF ACUTE IMMOBILIZATION STRESS L.V.Yakovleva, O.Ya.Mishchenko	60
THE STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF QUINAZOLIN-4-ONES DERIVATIVES AND HETEROCYCLIC COMPOUNDS ON THEIR BASIS I.L.Dykiy, O.S.Kryskiv, V.P.Chernykh, L.A.Shemchuk, N.V.Dubinina	64
THE STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF THE LIPOPHILIC COMPLEX ON THE BASIS OF SOY SEEDS R.F.Yeremenko, L.N.Maloshtan, Hassan Hijazi, I.G.Levashova	68
THE STUDY OF MEDUSOMYCETUM FOR ITS USE IN THE MYOCARDIUM INFRACTION REABILITATION PERIOD I.A.Yegorov, V.V.Rossikhin, S.V.Ratushny, R.V.Stetsishin	71
COUCH-GRASS EXTRACT IS THE PROSPECTIVE ANABOLIC REMEDY L.V.Yakovleva, S.M.Marchishin	74