

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВІСНИК 
ФАРМАЦІЇ

NEWS
OF PHARMACY

№2(54)2008

Харків
Видавництво НФаУ

Редакційна колегія:

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

П.О.Безуглий, В.В.Болотов, В.П.Георгієвський, В.А.Георгіянець,
І.С.Гриценко, Т.А.Грошовий, І.Л.Дикий, 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, В.М.Толочко

Редакційна рада:

С.А.Андронаті (Одеса), О.М.Біловол (Київ), Ю.Л.Волянський (Харків),
G.M.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), P.Szefer (Gdansk), В.В.Петренко (Запоріжжя),
В.І.Прокопшин (Кишинів), S.D.Nikolov (Sofia), М.М.Тимченко (Харків),
Z.Vincze (Budapest), Л.В.Яковлева (Харків), Т.Г.Ярних (Харків)

У черговому випуску журналу надані оригінальні роботи з синтезу біологічно активних речовин і аналізу рослинної лікарської сировини, розглянуті окремі напрямки досліджень організації та економіки фармації, представлені роботи з експериментальної фармакології, висвітлені питання технології лікарських препаратів.

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

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету
(протокол №10 від 23.04.2008 р.)

Журнал "Вісник фармації" включений до затвердженого ВАК України переліку фахових видань України для опублікування результатів дисертаційних робіт з фармацевтичних та медичних наук (Додаток №1 до Постанови Президії ВАК України від 09.06.1999 р. № 1-05/7)

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 54.057:547.298.61:547.831.9:616-002.5

СИНТЕЗ І ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНА АКТИВНІСТЬ 4'-ГІДРОКСИ-3'-МЕТОКСИБЕНЗИЛІДЕНГІДРАЗИДІВ 1-R-4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН- 3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Л.В.Сидоренко, О.С.Головченко, І.В.Українець, Т.В.Алексеева

Національний фармацевтичний університет

З метою визначення впливу окремих функціональних груп на протитуберкульозну активність здійснено синтез 4'-гідрокси-3'-метоксибензиліденгідрозидів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот. Проведений мікробіологічний скринінг дозволив встановити, що використання у синтезі цільових сполук замість бензальдегіду ваніліну значно посилює антимікобактеріальні властивості.

Сьогодні туберкульоз став найбільш розповсюдженим інфекційним захворюванням у світі. Останнім часом спостерігається така особливість цієї хвороби: ріст захворюваності в умовах патоморфозу та зростання тяжких, гостропрогресуючих, полірезистентних форм з одночасним зниженням результативності лікування. Всі ці фактори диктують необхідність створення нових високоефективних і безпечних антимікобактеріальних препаратів [1, 3].

Велику роль у боротьбі з туберкульозом відіграють гідрозиди, а також одержані на їх основі гідрозони [7, 14, 15]. І, як свідчить багато літературних джерел, саме наявність гідрозонної групи обумовлює досить високу антимікобактеріальну активність. Причому їх достатньо велика кількість вже давно відома і активно застосовується для лікування туберкульозу: наприклад, фтивазид, салюзид, рифампіцин, рифапентин [11, 12], тіоацетазон, флуренізид [2], веразид, саліназид і його сульфоаналог сульфоніазид та фуранозид. Як правило, при введенні в молекулу гідрозонного угруповування спостерігається зменшення токсичності при збереженні специфічної активності та посиленні біодоступності.

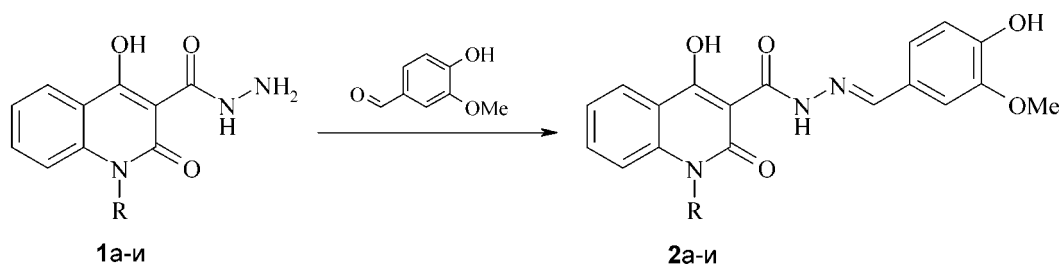
У процесі пошуку нових потенційних протитуберкульозних препаратів у ряду похідних гідра-

зидів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот нами було встановлено, що модифікація гідрозидних груп у бензиліденгідрозидні за рахунок простої у виконанні реакції з бензальдегідом призводить до значного підвищення активності [5]. Враховуючи дану обставину, видається доцільним та логічним замінити бензальдегід ваніліном, ефективність використання якого була переконливо підтверджена на прикладі створення фтивазиду.

Цільові 4'-гідрокси-3'-метоксибензиліденгідрозиди 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (2а-и) з високими виходами одержані взаємодією гідрозидів відповідних 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (1а-и) з ваніліном у середовищі киплячого етанолу (схема). Реакція проходить швидко і не потребує додаткового застосування каталізаторів — осадки кінцевих ацилгідрозонів 2а-и починають виділятися з реакційної суміші вже через декілька хвилин.

Усі одержані 4'-гідрокси-3'-метоксибензиліденгідрозиди 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (2а-и) являють собою жовті кристалічні речовини, при кімнатній температурі практично нерозчинні у воді та помірно розчинні в ДМСО та ДМФА (табл. 1). При нагріванні вище температури плавлення ацилгідрозони 2а-и розкладаються з виділенням вільного ваніліну, який визначається за своєрідним запахом.

Хімікам-синтетикам добре відомий той факт, що при одержанні ацилгідрозонів за рахунок утрудненого обертання навколо зв'язку C=N гідрозонного фрагмента зазвичай утворюються ізомерні суміші, в яких більш стійкий ізомер знаходиться у рівновазі зі своїм конфігураційним партнером. Аналіз таких сумішей — якісний та кількісний досить легко можна здійснити методом



1-2: а R = H; б R = CH₃; в R = C₂H₅; г R = CH₂CH=CH₂; д R = C₃H₇;
е R = C₄H₉; ж R = C₅H₁₁; з R = C₆H₁₃; и R = C₇H₁₅

Схема

спектроскопії ЯМР ¹H, оскільки ряд сигналів має по два компоненти [4]. Спектри ЯМР ¹H 4'-гідрокси-3'-метоксибензиліденгідразидів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (2а-и) дозволяють ідентифікувати абсолютно всі наявні в їх структурі протонвісні функціональні групи (табл. 2). Разом з тим, очікуваного подвоєння сигналів протонів, принаймні HC=N- та NH-груп, в експериментальних спектрах виявити так і не вдалося. Причиною виявленого ефекту, очевидно, є досить висока швидкість син↔анти-взаємоперетворень ацилгідрозонів 2а-и, внаслідок чого протонний обмін між геометричними ізомерами відбувається надто швидко.

Протитуберкульозні властивості синтезованих речовин вивчені в дослідях *in vitro* Національним інститутом алергії та інфекційних захворювань США радіометричним методом [6, 8-10, 13] у початковій концентрації 6,25 мкг/мл по відношенню до *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294. Результати первинного мікробіологічного скринінгу (перший рівень досліджень) показали, що для активності 4'-гідрокси-3'-метоксибензиліденгідразидів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (2а-и) характерні ті ж самі тенденції, які спостерігалися нами раніше [5] і для незаміщених у бензиліденовому фраг-

менті аналогів: 1Н-похідні та їх гомологи з нижчими алкільними замісниками протитуберкульозних властивостей практично не виявляють (табл. 3). І тільки починаючи з 1-N-бутилзаміщеного ацилгідрозону 2е спостерігається різке посилення антиміко-бактеріальної дії.

Визначення дійсної мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) згідно з прийнятими в ТААСФ критеріями проводиться тільки для тих речовин, які в концентрації 6,25 мкг/мл затримують розмноження мікобактерій туберкульозу не менше, ніж на 90% (другий рівень). Порівняльний аналіз цих показників свідчить про те, що заміна бензальдегіду на ванілін дійсно супроводжується суттєвим посиленням активності — після означеної модифікації МІК знижується в 16 разів і у найбільш активних сполук досягає 0,39 мкг/мл.

Крім того, одночасно з визначенням МІК на другому рівні відібрані сполуки піддаються випробуванням на цитотоксичність (IC₅₀) по відношенню до *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. При цьому використовуються концентрації 10 x МІК. Результати наводяться у вигляді індексу селективності (SI), що визначається як відношення цитотоксичності до МІК. Задовільними звичайно вважаються речовини, індекс селективності яких складає не менше 10. Представлені у табл. 3 дані

Таблиця 1

Характеристики 4'-гідрокси-3'-метоксибензиліденгідразидів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (2а-и)

Сполука	Емпірична формула	Т. пл., °С	Знайдено, %			Вираховано, %			Вихід, %
			С	Н	N	С	Н	N	
2а	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₅	302-304	61,28	4,39	11,76	61,19	4,28	11,89	99
2б	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₅	247-249	62,25	4,78	11,31	62,12	4,66	11,44	97
2в	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₅	146-148	63,13	5,16	11,15	62,99	5,02	11,02	94
2г	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₅	193-195	64,25	4,97	10,55	64,12	4,87	10,68	95
2д	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₅	185-187	63,66	5,24	10,72	63,79	5,35	10,63	92
2е	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₅	216-218	64,46	5,52	10,10	64,54	5,66	10,26	93
2ж	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₅	204-206	65,38	5,84	9,80	65,24	5,95	9,92	90
2з	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₅	189-191	65,77	6,06	9,51	65,89	6,22	9,60	92
2и	C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₅	130-132	66,62	6,59	9,20	66,50	6,47	9,31	94

Таблиця 2

Спектри ЯМР ^1H синтезованих сполук, δ , м.д.*

Сполука	4-OH (1H, c)	NHN (1H, c)	4'-OH (1H, c)	CH=N (1H, c)	Наром.бензиліденового залишку			3'-OMe (3H, c)	R
					2'-H (1H, c)	6'-H (1H, d)	5'-H (1H, d)		
2a	17,23	13,10	8,81	8,17	7,45	7,10	6,84	3,90	11,92 (1H, c, NH)
2б	17,18	13,22	8,79	8,15	7,40	7,07	6,80	3,89	3,64 (3H, c, Me)
2в	17,21	13,16	8,80	8,18	7,43	7,06	6,86	3,92	4,17 (2H, к, NCH ₂); 1,36 (3H, т, Me)
2г	17,10	13,14	8,77	8,14	7,42	7,08	6,81	3,93	5,95 (1H, м, CH=); 5,20 (2H, м, =CH ₂); 4,93 (2H, д, NCH ₂)
2д	17,14	13,17	8,75	8,15	7,42	7,11	6,83	3,91	4,28 (2H, т, NCH ₂); 1,74 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 1,01 (3H, т, Me)
2е	17,13	13,15	8,78	8,19	7,44	7,10	6,87	3,93	4,30 (2H, т, NCH ₂); 1,75 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,54 (2H, м, CH ₂ Me); 1,02 (3H, т, Me)
2ж	17,18	13,12	8,80	8,16	7,41	7,08	6,85	3,90	4,29 (2H, т, NCH ₂); 1,73 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,50 (4H, м, (CH ₂) ₂ Me); 0,98 (3H, т, Me)
2з	17,17	13,15	8,79	8,14	7,40	7,06	6,82	3,92	4,30 (2H, т, NCH ₂); 1,70 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,40 (6H, м, (CH ₂) ₃ Me); 0,95 (3H, т, Me)
2и	17,11	13,14	8,76	8,17	7,42	7,09	6,84	3,91	4,31 (2H, т, NCH ₂); 1,72 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,44 (8H, м, (CH ₂) ₄ Me); 0,93 (3H, т, Me)

* Сигнали ароматичних протонів хінолонового фрагмента мають вигляд: 5-H — дублет в області 8,22-8,15 м.д.; 7-H — триплет при 7,68-7,62 м.д.; 8-H — дублет при 7,50-7,45 м.д.; 6-H — триплет при 7,31-7,24 м.д.

показують, що випробування на цитотоксичність з переведених на другий етап 4'-гідрокси-3'-метоксибензиліденгідразидів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот успішно пройшли майже всі речовини. Лише для 1-N-бутильного похідного 2е, розчинність якого в водному ДМСО виявилась занадто низькою для даного дослідження, це випробування провести не вдалося.

Таким чином, проведені дослідження дають усі підстави для того, щоб беззаперечно констатувати — використання у синтезі бензиліденгідразидів

1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот замість бензальдегіду ваніліну є доцільним, оскільки призводить до значного посилення антимикобактеріальних властивостей при суттєвому зниженні цитотоксичності.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H синтезованих речовин зареєстровані на спектрометрі Bruker WM-360, робоча частота складає 360 МГц, в усіх випадках розчинник ДМСО- D_6 , внутрішній стандарт — ТМС. Вихідні гідразиди 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-ди-

Таблиця 3

Антимикробна активність і цитотоксичність 4'-гідрокси-3'-метоксибензиліденгідразидів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (2а-и)

Сполука	Затримка росту <i>M. Tuberculosis</i> в конц. 6,25 мкг/мл, %	МІК, мкг/мл	IC ₅₀ , мкг/мл	SI
2a	0	—	—	—
2б	0	—	—	—
2в	1	—	—	—
2г	1	—	—	—
2д	0	—	—	—
2е	96	0,78	Не розчинний	Не розчинний
2ж	100	0,39	> 10	> 25,6
2з	97	0,39	> 10	> 25,6

гідрохінолін-3-карбонових кислот одержані відомим способом [16]. У роботі використано комерційний ванілін фірми "Lancaster"

4'-Гідрокси-3'-метоксибензиліденгідразиди 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (2a-и). Загальна методика одержання. До розчину 0,01 Моль гідразиду відповідної 1R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (1) в 50 мл етилового спирту додають 1,67 г (0,011 Моль) ваніліну і кип'ячать зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджують, осад 4'-гідрокси-3'-метокси-заміщеного бензиліденгідразиду 2a-и відфільтровують, промивають етанолом, сушать. Кристалізують з ДМФА або його суміші з етанолом.

Автори щиро вдячні Національному інституту алергії та інфекційних захворювань США за про-

ведене згідно з програмою ТААСФ (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility) вивчення протитуберкульозних властивостей синтезованих нами речовин (контракт №01-AI-45246).

ВИСНОВКИ

1. Для виявлення закономірностей взаємозв'язку "хімічна будова — протитуберкульозна дія" здійснено синтез та вивчені мікробіологічні властивості 4'-гідрокси-3'-метокси-бензиліденгідразидів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот.

2. Експериментально доведено, що заміна бензальдегіду на ванілін у синтезі бензиліденгідразидів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот дійсно суттєво посилює протитуберкульозну активність при одночасному зниженні цитотоксичності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Корецкая Н.М. // *Проблемы туберкулеза*. — 1997. — №4. — С. 66-68.
2. Петрух Л.І., Коваленко М.М., Михалік О.І. // *Фармаком*. — 1999. — №2. — С. 9-13.
3. Савула М.М., Ладний О.Я. *Туберкульоз*. — Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. — 324 с.
4. Туров О.В., Воловченко Т.А., Туров О.О., Воловченко Ю.М. // *ЖОФХ*. — 2006. — Т. 4, вип. 2(14). — С. 30-36.
5. Українець І.В., Джарадат Нідаль Амін, Безуглий П.О. та ін. // *Вісник фармації*. — 2000. — №1 (21). — С. 13-15.
6. Collins K.S., Franzblau S.G. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 1997. — Vol. 41. — P. 1004-1009.
7. De Logu A., Onnis V., Saddi B. et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2002. — Vol. 49, №2. — P. 275-282.
8. Heifets L.B. *Drug susceptibility tests in the management of chemotherapy of tuberculosis*. In: *Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections* / Ed. L.B.Heifets. — Boca Raton: CRC Press, 1991. — P. 89-122.
9. Inderleid C.B., Nash K.A. *Antimycobacterial agents: in vitro susceptibility testing, spectra of activity, mechanisms of action and resistance, and assays for activity in biological fluids*. In: *Antibiotics in Laboratory Medicine / 4-th ed.* Ed. V.Lorian. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. — P. 127-175.
10. Inderleid C.B., Salfinger M. *Antimycobacterial agents and susceptibility tests: mycobacteria*. In: *Manual of Clinical Microbiology* / Ed. P.R.Murray, E.J.Baron, M.A.Pfaller, F.C.Tenover, R.H.Yolken — Washington D.C.: ASM Press, 1995. — P. 1385-1404.
11. Langdon G., Wilkins J.J., Smith P.J. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2004. — Vol. 8, №6. — P. 862-867.
12. Prasad B., Bhutani H., Singh S. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* — 2006. — Vol. 41, №4. — P. 1438-1441.
13. Siddiqui S.H. *Radiometric (BACTEC) tests for slowly growing mycobacteria*. In: *Clinical Microbiology Procedures Handbook* / Ed. H.D.Isenberg. — Washington D.C.: American Society for Microbiology, 1992. — Vol. 1. — P. 5.14.2-5.14.25.
14. Sriram D., Yogeewari P., Devakaram R.V. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 14, №9. — P. 3113-3118.
15. Sriram D., Yogeewari P., Dhakla P. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2007. — Vol. 17, №7. — P. 1888-1891.
16. Ukrainets I.V., Bezugly P.A., Treskach V.I. et al. // *Chem. Heterocycl. Comp.* — 1992. — Vol. 28, №8. — P. 912-916.

УДК 54.057:547.298.61:547.831.9:616-002.5

СИНТЕЗ І ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНА АКТИВНОСТЬ 4'-ГИДРОКСИ-3'-МЕТОКСИБЕНЗИЛИДЕНГИДРАЗИДОВ 1-R-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Л.В.Сидоренко, О.С.Головченко, І.В.Українець, Т.В.Алексеева

С целью определения влияния отдельных функциональных групп на противотуберкулезную активность осуществлен синтез 4'-гидрокси-3'-метоксибензиліденгідразидов 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот. Проведений мікробіологічний скринінг дозволив установити, що використання в синтезі цільових сполучень замість бензальдегіда ваніліну значительно усилює антимікобактеріальні властивості.

UDC 54.057:547.298.61:547.831.9:616-002.5

THE SYNTHESIS AND THE ANTITUBERCULOUS ACTIVITY OF 1-R-4-HYDROXY-2-OXO-1,2-DI-HYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACID 4'-HYDROXY-3'-METHOXYBENZYLIDENE-HYDRAZIDES

L.V.Sidorenko, O.S.Golovchenko, I.V.Ukrainets, T.V.Alexeeva

The synthesis of 1-R-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid 4'-hydroxy-3'-methoxybenzylidenehydrazides has been performed with the purpose of determination of the some functional groups influence on the antituberculous activity. The microbiological screening performed has allowed finding that the use of target substances in the synthesis instead of benzaldehyde vanillin increases considerably the antimycobacterial properties.

Рекомендована д.ф.н., професором В.С.Кисличенко

УДК 582.734.3:581.45:54.02:581.8

ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛИСТЯ *CRATAEGUS MAXIMOWICZII* Schneid

Н.В.Сидора, А.М.Ковальова, А.М.Комісаренко

Національний фармацевтичний університет

Проведено фітохімічне дослідження листя *Crataegus maximowiczii*. Вперше встановлено наявність 24 фенольних сполук. Вперше виділено та ідентифіковано 6 флавоноїдів: рутин, гіперозид, апігенін, кверцетин, вітексин, кемпферол та 2 гідроксикоричні кислоти: неохлорогенова та ферулова кислоти. Вперше проведено анатомічне дослідження листя *C. maximowiczii*. Встановлені основні анатомічні діагностичні ознаки сировини: епідерма з простими волосками; наявність по краю кінчиків 3-5 водяних продихів, що складають гідатоду; наявність у тканинах рослини клітин з кристалами оксалату кальцію та клітин з червоно-коричневим вмістом (флобафени).

Препарати глідів застосовують при захворюваннях серцево-судинної системи як засоби, що посилюють скорочувальну діяльність міокарда, нормалізують серцевий ритм, посилюють кровообіг у судинах, знижують вміст холестерину в крові, виявляють слабку діуретичну дію [6-11]. На фармацевтичних ринках багатьох країн світу представлені як індивідуальні, так і комбіновані препарати, що містять сировину глідів. Фармакопейною сировиною (ДФ XI) та за Європейською фармакопеею є плоди та квітки глоду [2, 5].

Поряд з цим відомо, що перспективною сировиною є листя глоду. Так, суму екстрактивних речовин "Кратегід" з листя глоду українського було запропоновано для лікування серцево-судинних захворювань [1].

У флорі України офіційальні види практично не представлені або не мають достатньої сировинної бази. Разом з тим культивують неофіційні види глоду, зокрема, далекосхідної групи. Таким видом є глід Максимовича — *Crataegus maximowiczii* Schneid., який характеризується широким, обернено-яйцеподібним, опушеним знизу листям з 4-6 парами неглибоко зубчастих лопатей з випуклими жилками та клиноподібною основою, яка поступово переходить у опушений крилатий черешок з багатоквітковими суцвіттями з опушеними квітконіжками і білими квітками 1,5 см у діаметрі з 20 тичинками з темно-рожевими пиляками, 3-4 стовб-

чиками, вузькими, трикутними чашелистками і пізніше з червоними плодами з мучнистою м'якоттю та 3-4 (5) кісточками, зморшкуватими з боків та гладенькими зверху і знизу [3].

За результатами нашого хемотаксономічного дослідження встановлено, що глід Максимовича входить в основні групи представників різних ботанічних секцій і формує їх хімічний профіль. У результаті морфолого-таксономічного дослідження встановлено, що глід Максимовича є посередником між східноєвропейськими та північноамериканськими видами [4].

Відомо, що до фармакопейної сировини "Flores Crataegi" (ГФ XI) та "Crataegi Flores" (Європейська фармакопея) допускається вміст листя 6% та 5% відповідно [2, 5]. Тому науковий інтерес представляє фітохімічне дослідження листя глоду Максимовича як джерела біологічно активних речовин (БАР) та встановлення анатомічних діагностичних ознак цієї сировини.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження було свіже та сухе листя *Crataegus maximowiczii*, зібране у червні 2007 р. у ботанічному саду Харківського національного університету ім. В.Н.Каразіна.

Дослідження БАР проводили з використанням якісних хімічних реакцій та хроматографічних методів аналізу. Для визначення фенольних сполук одержували спирто-водні витяжки з 5 г листя та хроматографували в одному та двох напрямках. Для ідентифікації фенольних сполук використовували паперову хроматографію (ПХ) на папері марки "Filtrak" №12 і системи розчинників: I напрямком — етилацетат-мурашина кислота-вода (10:2:3), II напрямком — 2% оцтова кислота. Результати хроматографування оцінювали в денному та УФ-світлі до та після обробки хроматограми парами амоніаку, а також за значеннями R_f у порівнянні з вірогідними зразками.

Дослідження анатомічної будови листя проводили за загально відомими методиками. Як консервант використовували суміш спирт-гліцерин-вода (1:1:1) як просвітлюючі рідини — розчин хлоралгідрату та 3% водний розчин гідроксиду натру. Діагностичні ознаки вивчали за допомогою

Таблиця 1

Результати хроматографічного дослідження
листя *S. Maximowiczii*

№ сполук	Значення R _F ·100		Флуоресценція в УФ-світлі	
	I система	II система	до обробки реактивом	після обробки парами амоніаку
1	8	10	Темна	Темна
2	42	10	Темна	Темно-оранжева
3	55	10	Блакитна	Блакитна
4	62	15	Темна	Оранжева
5	74	20	Темна	Жовто-зелена
6	90	35	Блакитна	Блакитна
7	99	40	Світло-коричнева	Світло-коричнева
8	95	7	Сіро-жовта	Сіро-жовта
9, 10, 13-17, 24	15-92	90-99	Блакитна	Блакитна
11	77	82	Блакитна	Бірюзова
12	85	70	Синя	Синя
18	43	85	Темна	Темна
19	43	73	Темно-блакитна	Темно-блакитна
20	53	43	Темна	Темно-зел.-коричнева
21	80	10	Темна	Темно-зелена
22	6	62	Блакитна	Блакитна
23	90	7	Жовта	Жовто-зелена

Таблиця 2

Фізико-хімічні властивості фенольних сполук
листя *S. Maximowiczii*

Шифр сполуки	Назва сполуки	УФ-спектри, λ тах, етанол	Т пл., °С	Значення R _F ·100	
				I	II
4	Гперозид	258, 269, 362	235-239	62	15
5	Вітексин	270, 335	255-257	74	20
8	Апігенін	267, 335	345-347	95	7
11	Неохлорогенова кислота	245, 300, 325	аморфн.	77	82
12	Ферулова кислота	235, 290, 320	168-170	85	70
20	Рутин	260, 266, 362	189-191	53	43
21	Кверцетин	256, 270, 370	316-318	80	10
23	Кемпферол	270, 372	279-280	90	7

мікроскопів МБР-1 та МБР-2 зі збільшенням 100 та 600. Зрізи фотографували цифровим фотоапаратом Nikon 5600 та Kodak Easy Shape 5.

Результати та їх обговорення

Фітохімічне дослідження

У результаті проведеного хроматографічного дослідження в листі глodu Максимовича ідентифіковано 24 сполуки фенольної природи. Результати хроматографічного визначення фенольних сполук наведені у табл. 1. Схема хроматограми фенольних сполук листя наведена на рис. 1.

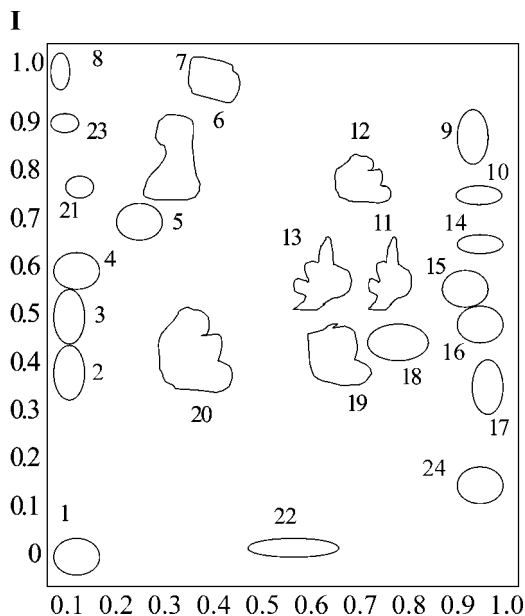
У листі досліджуваного виду встановлено наявність не менше 9 сполук флавоноїдної природи та 2 гідроксикоричні кислоти (табл. 1).

Ідентифікацію фенольних сполук проводили хроматографічним методом у порівнянні з вірогідними зразками. Природу флавоноїдів визначали ціанідиною реакцією за Бріантом, на основі якої встановлено, що в сировині містяться глікозиди та аглікони флавоноїдів. Із суми фенольних сполук листя методом препаративної хроматографії у тонкому шарі сорбенту (ТШХ) було виділено 8 сполук та встановлена їх структура методом УФ-спектрометрії. Сполуки ідентифіковані як флавоноїди: гіперозид, рутин, вітексин, апігенін, кверцетин, кемпферол та гідроксикоричні кислоти: неохлорогенова та хлорогенова кислоти. Фізико-хімічні властивості виділених фенольних сполук наведені у табл. 2.

Мікроскопічне дослідження

Черешок

Черешок підковоподібної форми, в нього від стебла відходять 3 провідні пучки, які зливаються у листовій подушечці в один пучок підковоподібної форми, який округляється з нижнього боку вище по черешку. Бороздка з верхнього боку зменшується, але зберігається на черешку до листової пластинки.



II

Рис. 1. Схема хроматограми фенольних сполук
листя глodu Максимовича.

Таблиця 3

Анатомічні діагностичні ознаки черешка листа *S. Maximowiczii*

Черешок		Епідерма черешка			Паренхіма		
форма	кількість провідних пучків	форма клітин	волоски	продихи	форма клітин	кристали оксалату кальцію та друзи	провідний пучок
Підково-подібна	3	Округлі, прямостінні	Прості, одноклітинні, довгі, тонкостінні, з клітинними розетками	Рідкі	Округлі, крупні	Численні	Обмежений шаром склеренхіми, який супроводжується кристалоносною паренхімою

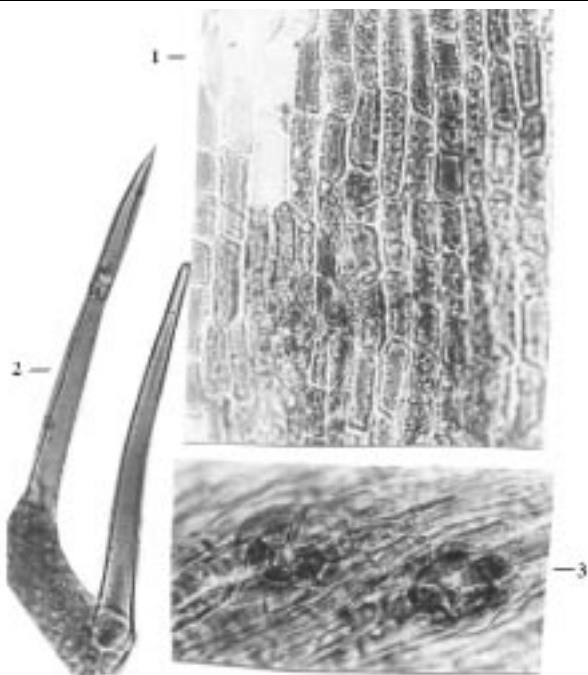


Рис. 2. Епідерма черешка. 1 — клітини епідерми; 2 — трихоми; 3 — розетки трихом.

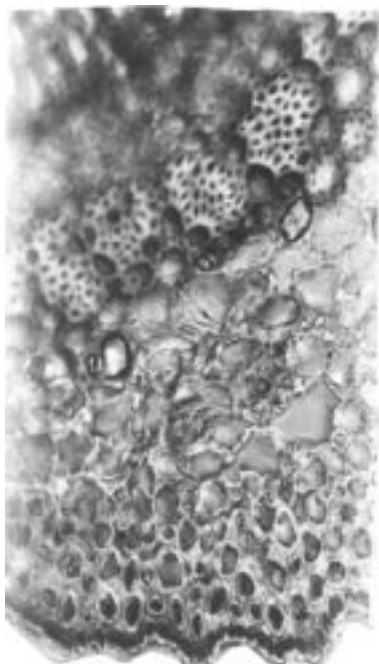


Рис. 3. Куточкова коленхіма.

Епідерма прямостінна з потовщеними зовнішніми оболонками та зернистим коричневим вмістом, з простими, одноклітинними, довгими, тонкостінними волосками з гострими кінчиками, навкруги яких добре виразні клітинні розетки з 5-7 клітин (рис. 2).

Продихи рідкі, розташовані переважно на бокових стінках черешка. Під епідермою розташоване кільце потовщеної куточкової коленхіми, яка складається з 3-6 шарів клітин (рис. 3).

Основна паренхіма складається з крупних клітин з потовщеними, щільно зімкнутими оболонками та дрібними, майже крапчастими міжклітинниками.

Клітини паренхіми містять велику кількість кристалів оксалату кальцію та друзів (рис. 4). Особливо багато їх у листовій подушечці, а вище по черешку їх кількість зменшується.

Провідний пучок знизу обмежений широким шаром склеренхіми, що супроводжується кристалоносною паренхімою. Клітини склеренхіми вузькі, багатогранні з невеликою порожниною.

Елементи флоєми пучка дрібноклітинні, тонкостінні. Ксилема мучниста, її судини переважно спіральні, розділені одно-, дворядними серцевинними променями, які складаються з дрібних клітин.

З верхнього боку провідний пучок супроводжується склерозифікованими клітинами паренхіми.

Основні анатомічні діагностичні ознаки черешка наведені у табл. 3.

Листова пластинка

Нижня епідерма багатогранна, злегка звивистостінна, зі складчастою кутикулою по жилках. Продихи крупні без визначеної орієнтації продихової щілини, продиховий апарат аномоцитного типу (рис. 5). Трихоми ідентичні з епідермою черешка, але розташовані переважно по жилках. Клітини верхньої епідерми прямостінні, багатогранні, крупніші за нижні зі складчастою кутикулою та рідкими волосками, розташованими вздовж жилок (рис. 6). Продихи відсутні, але по краю кінчиків зубчиків спостерігається 3-5 водяних продихів, які складають гідатоду (рис. 7). Стовбчаста паренхіма однорядна, її клітини дуже короткі, вузькі, щільно зімкнуті. Губчастий мезофіл складається з дрібних, рихло розташованих клітин,

Анатомічна характеристика листової пластинки *S. Maximowiczii*

Клітини епідерми		Волоски	Продихи	Жилки
верхня епідерма	нижня епідерма			
Прямостінні, багатогранні	Багатогранні, звивистостінні	Прості, одиничні, розташовані по жилках	Відсутні на верхній епідермі; крупні, численні, аномоцитного типу на нижній епідермі	Оточені склеренхімою, яка супроводжується крупними кристалами кальцію оксалату

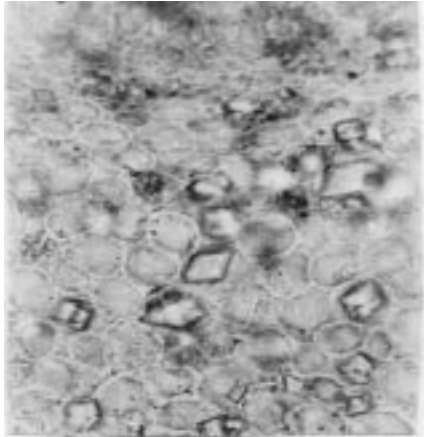


Рис. 4. Кристали та друзи у паренхімі черешка.

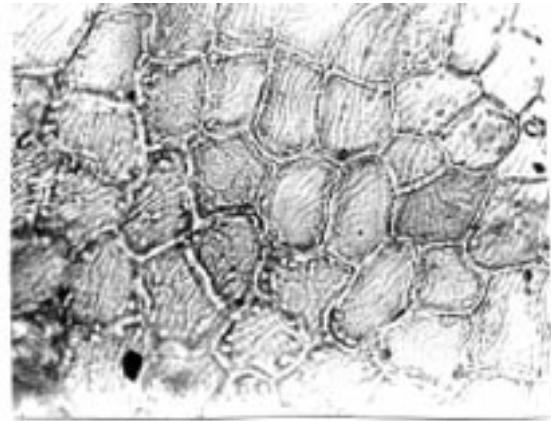


Рис. 6. Верхня епідерма листової пластинки.



Рис. 5. Нижня епідерма листової пластинки.

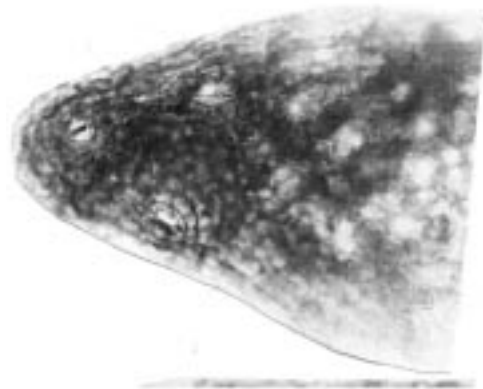


Рис. 7. Гідатода на кінчику зубчиків листка.

утворюючи великі міжклітинники. Усі жилки оточені склеренхімою, яка супроводжується кристалоносною паренхімою з крупними одиничними кристалами. Центральна, крупні та середні бокові жилки з обох боків листка супроводжуються коленхімою, в якій спостерігаються кристали кальцію оксалату. Край листової пластинки від основи до зубчиків злегка завернутий донизу та заламаний 2-3 шарами куточкової коленхіми. У деяких клітинах епідерми, коленхіми, у волосках та їх розетках спостерігається червоно-коричневий вміст.

При проведенні гістохімічної реакції з залізоамонійними галунами спостерігається темно-зелене забарвлення — наявність флорафенів. Анатомічна характеристика листової пластинки глоду Максимовича наведена у табл. 4.

ВИСНОВКИ

1. Проведено фітохімічне дослідження листя глоду Максимовича. Вперше виділено та ідентифіковано 6 флавоноїдів: гіперозид, рутин, вітексин, апігенін, кверцетин, кемпферол та 2 гідроксикоричні кислоти: неохлорогенова та хлорогенова кислоти.

2. Вперше встановлені анатомічні діагностичні ознаки листя глоду Максимовича: багатогранна верхня та нижня епідерма з простими одноклітинними волосками; відсутність продихів на верхній епідермі та наявність по краю кінчиків зубчиків 3-5 водяних продихів, що складають гідатоду; наявність у більшості тканин рослини клітин з кристалами оксалату кальцію та клітин з червоно-коричневим вмістом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Брук М.М., Красновская Е.А., Косенко П.И. Экспериментальное изучение суммарного препарата из листьев боярышника украинского — кратегиды // Тез. 7-й науч. конф. по применению и усовершенствованию современной аппаратуры, методов исследования, диагностики и лечения в практике здравоохранения. — X., 1965. — С. 17-19.
2. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1990. — 400 с.
3. Деревья и кустарники СССР. Т. 3. / Ред. С.И.Соколов. — М., 1954. — С. 873.
4. Сидора Н.В. Фармакогностичне дослідження видів роду *Crataegus* L. флори України: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — X., 2007. — 22 с.
5. *European Pharmacopoeia*. — 4th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2002. — 2416 p.
6. Hoffmann D.C. // *Alternative and Complementary Therapies*. — 1995. — Vol. 4, №8211. — 192 p.
7. Morelli G.C. // *Natura abp.* — 1998. — №3. — С. 31-34.
8. Nasa Y.H., Hashizume H.P., Ensanul A.N. // *Arzneimittel.-Forsch.* — 1993. — Vol. 43, №9. — P. 945-949.
9. Nikolov N.V., Wagner H.T., Chopin J.N. // *Chem. Abstr.* — 1982. — Vol. 97, №12. — P. 325-344.
10. Schussler M.C. // *Arzneimittel.-Forsch.* — 1995. — Vol. 45, №7. — 842 p.
11. Zanke F.T., Herben G.O., Morgan T.L. // *Oesterr. Forstztg.* — 1998. — Vol. 109, №6. — P. 32-33.

УДК 582.734.3:581.45:54.02:581.8

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛИСТЬЕВ CRATAEGUS MAXIMOWICZII Schneid

Н.В.Сидора, А.М.Ковалева, А.Н.Комиссаренко

Проведено фитохимическое исследование листьев *Crataegus maximowiczii*. Впервые установлено наличие 24 фенольных веществ. Впервые выделены и идентифицированы 6 флавоноидов: рутин, гиперозид, апигенин, кверцетин, витексин, кемпферол и 2 гидроксикоричные кислоты: неохлорогеновая и феруловая кислоты. Впервые проведено анатомическое исследование листьев *C. maximowiczii*. Установлены основные анатомические диагностические признаки сырья: эпидерма с простыми волосками; наличие по краю кончиков 3-5 водяных устьиц, формирующих гидатоду; наличие в тканях растения клеток с кристаллами оксалата кальция и клеток с красно-коричневым содержимым (флобафены).

UDC 582.734.3:581.45:54.02:581.8

THE PHARMACOGNOSTIC RESEARCH OF THE CRATAEGUS MAXIMOWICZII Schneid LEAVES

N.V.Sidora, A.M.Kovalyova, A.N.Komissarenko

The phytochemical investigation of the *Crataegus maximowiczii* leaves has been carried out. For the first time the presence of 24 phenolic compounds has been found. For the first time 6 flavonoids: rutin, hyperoside, apigenin, quercetin, vitexin, campferol and 2 hydroxycinnamomic acids - neochlorogenic and pherulic acids have been isolated and identified. For the first time the anatomic study of the *C. maximowiczii* leaves has been carried out. The basic anatomic diagnostic characteristics of the raw material have been found: epiderma with simple hairs; the presence of 3-5 aqueous stomata on the brim of the tips, which form hidathode; the presence of cells with the oxalate calcium crystals and cells with the red-brown content (flobaphens) in tissues of the plant.

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Рекомендована д.ф.н., професором Т.Г.Ярних

УДК 615.454.1:616.5-001/-002

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

В.О.Доровський, О.І.Тихонов

Національний фармацевтичний університет

Обґрунтовано склад і технологію комбінованої мазі, яка містить амікацину сульфат, німесулід, бензалконію хлорид та лідокаїну гідрохлорид у поліетиленоксидній мазевій основі. У результаті проведених досліджень складена технологічна схема виробництва мазі “Інфларакс”.

Сучасні медико-біологічні вимоги до препаратів, які застосовуються на першій фазі ранового процесу, полягають у наступному:

1. Широкий спектр антимікробної дії, що охоплює бактерії аеробів, факультативні і облигатні анаероби (спороутворюючі і аспорогенні); крім того, особливо для протиопікових мазей бажана наявність протикандидозної і віруліцидної дії. Ця вимога обумовлена багатокомпонентністю мікробних асоціацій в гнійних осередках, особливо за наявності анаеробної неклостридіальної інфекції, а також порівняно тривалими термінами ідентифікації збудників гнійно-запальних процесів і визначення їх чутливості до хіміопрепаратів [1-3, 8].

2. Препарати повинні проявляти антибактеріальну дію на госпітальні штами бактерій, володіючи полірезистентністю до антибіотиків. Протягом терміну вживання препарату до нього не повинна виникати стійкість мікрофлори [9-12].

3. Препарати слід виробляти на гідрофільних водорозчинних основах, які через осмотичні властивості здатні поглинати рановий ексудат протягом 20-24 год у масі не менше 400-600%. Незважаючи на високу осмотичну активність, вони не повинні викликати осмотичний шок здорових клітин, пригнічувати ріст грануляції, що зароджується, виявляти подразнюючу і алергізуючу дію [15-18].

4. Препарати повинні добре розтікатися по рановій поверхні, добре змочувати її і проникати в ранові порожнини і кишені. Мазі при цьому повинні плавитися на рані.

5. Препарат мусить забезпечувати тривале проникнення хіміотерапевтичних речовин у запалені

тканини, зони некрозів, під струп, створюючи там бактерицидні концентрації. При цьому їх всмоктування у кров повинно інгібуватися для зниження загальних токсичних ефектів. Ця вимога стає особливо важливою при аплікаціях лікарських засобів на обширні опіки і післяопераційні рани, наприклад, при анаеробній неклостридіальній інфекції.

6. Препарат повинен бути нешкідливим при аплікаціях на рани і опіки, особливо при необхідності його використання у великих дозах [13, 14].

7. Препарат при місцевому застосуванні повинен виявляти протизапальну дію та інгібувати ранове і перифокальне запалення у тканинах. При цьому протизапальний ефект може здійснюватися за рахунок двох чинників: дегідратуючої дії препарату і включення в його склад нестероїдних протизапальних засобів.

8. При необхідності препарат має володіти некролітичною дією.

9. Препарат повинен виявляти місцевоанестезуючу дію.

10. Рациональними властивостями препаратів для фази запалення також є наступні: підтримка життєздатності пошкоджених, але ще живих тканин; відновлення порушеної мікроциркуляції в рані; стабілізація клітинних біомембран пошкоджених тканин; профілактика розвитку імунодепресії в пошкоджених тканинах; інгібування активності власних протеолітичних і ліполітичних ферментів у стадії альтерації для запобігання вторинних некрозів.

Таким чином, вимоги до препаратів для місцевого лікування гнійних ран у першій фазі ранового процесу багатогранні, а їх дія повинна бути якомога більш поліфункціональною. При цьому препарат необхідно вибирати з врахуванням стану рани [19, 20].

В аспекті наведеного нами був розроблений склад і технологія мазі для використання на першій фазі ранового процесу, до складу якої були

Таблиця 1
Склад модельних мазевих основ

№ основи	Тип мазевої основи	Допоміжні речовини	Вміст речовин, г
1	Дифільна	Вазелін Ланолін	60,0 40,0
2	Емульсійна типу в/о Кутумової	Вазелін Емульгатор Т-2 Вода очищена	60,0 10,0 30,0
3	Емульсійна типу о/в (ХНІХФІ)	Масло вазелінове Твін-80 Спирт цитостерилловий ПЕО-400 Вода очищена	25,0 5,0 25,0 12,0 до 100,0
4	Емульсійна типу о/в	Масло вазелінове ПЕО-400 Емульгатор №1 Вода очищена	10,0 10,0 8,0 72,0
5	Емульсійна типу в/о (основа Грецького)	Вазелін Пентол Вода очищена	38,0 2,0 60,0
6	Гідрофільна	ПЕО-400 ПЕО-1500	80,0 20,0
7	Гідрофільна	Аеросил Вода очищена Пропіленгліколь	10,0 45,0 45,0
8	Гідрофільна	Вода очищена Гліцерин НаКМЦ	85,0 10,0 5,0

введені: антимікробні, протизапальні та знеболюючі засоби. Склад мазі захищений патентом України [4]. У попередніх дослідженнях [5-7] нами була обґрунтована раціональна мазева поліетиленоксидна основа, яка проявляє оптимальні структурно-механічні та осмотичні властивості, що підтверджено її резорбтивною дією, яка особливо важлива для проникнення діючих речовин безпосередньо в осередок запалення [20]. У зв'язку з цим метою нашої роботи було обґрунтування скла-

ду та технології комбінованої мазі для застосування у першій фазі ранового процесу.

Результати та їх обговорення

Виходячи з того, що мазь призначається для лікування інфекційно-алергічних дерматитів і ранового процесу, першим етапом наших досліджень було вивчення антимікробної активності зразків мазей, приготованих на різних за природою основах, до складу яких були введені амікацину сульфат (0,5%) і бензалконію хлорид (0,5%). Кількісний вміст діючих речовин вибраний на підставі даних літератури і рекомендацій дерматологів. Також важливим був вибір оптимальних допоміжних речовин, котрі при мінімальній концентрації діючих речовин забезпечували їх максимальну ефективність і прояв усього спектра фармакологічної дії. Сучасні біофармацевтичні дослідження лікарських препаратів для місцевого застосування довели, що при обґрунтованому виборі носія можна забезпечити виражену, а інколи і підсилену дію введених до його складу лікарських речовин. У світлі загальноприйнятих вимог допоміжні речовини для розробки складу мазей обирають з урахуванням призначення препарату, його ефективності та нешкідливості, біодоступності діючих речовин, сумісності компонентів препарату, технологічних та реологічних властивостей, фізико-хімічної, хімічної і мікробіологічної стабільності протягом терміну придатності.

Тому дослідження з метою розробки складу лікарської форми доцільно починати з вибору оптимального типу основи, а також її базових компонентів. Склад модельних мазевих основ наведений у табл. 1.

Визначення антимікробної активності зразків мазі проводили методом дифузії в агаровий гель. Результати досліджень наведені в табл. 2.

Як видно з представлених даних, якнайменшу антимікробну активність проявила мазь на гідрофобній вазелін-ланоліновій основі (зразок №1).

Таблиця 2

Результати визначення антимікробної активності зразків мазі

Зразок	Зона затримки росту мікробів (мм)				
	S. Aureus	E. Coli	Ps. Aeruginosa	B. Subtilis	C. Albicans
1	10,80±0,12	13,70±1,22	15,60±0,98	12,60±0,57	11,70±0,33
2	16,40±0,75	17,60±0,64	15,10±0,25	14,70±0,48	10,30±0,45
3	20,40±0,45	18,30±0,37	20,80±0,35	17,80±0,24	11,80±0,87
4	20,90±0,67	19,50±0,76	21,40±0,67	20,40±1,36	12,40±0,76
5	20,90±0,56	17,90±0,32	19,40±0,27	20,30±0,55	16,60±0,45
6	37,2±2,8	46,3±2,7	40,5±2,7	41,1±2,2	35,8±1,4
7	32,30±0,11	29,80±0,12	29,30±0,33	32,00±0,15	26,30±0,58
8	23,50±0,21	25,80±0,11	24,50±0,13	23,40±0,26	22,30±0,66

Примітка: n=5, P=95%

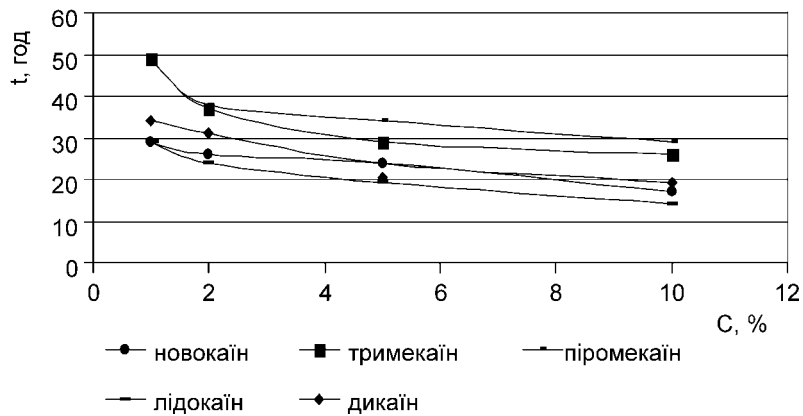


Рис. 1. Залежність часу початку анестезії від концентрації анестетиків.

Зразок №2 (емульсійна основа другого роду) мав помірну антимікробну здатність відносно *S. aureus*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *B. subtilis*, проте активність до *Z. albicans* була незначна.

Емульсійні основи першого і другого роду (№3, 4, 5) вивільняли діючі речовини дещо краще, але антимікробна активність відносно грибів роду *Candida* була недостатньою. Найбільшу антимікробну активність проявили зразки, приготовані на гідрофільних основах, особливо поліетиленоксидна. Зразки №6 у 2-3 рази більш активні в порівнянні з гідрофобною основою і в 1,5 рази — в порівнянні з емульсійними основами.

Таким чином, на підставі проведених досліджень встановлено, що найбільшу антимікробну здатність мають зразки мазей на поліетиленоксидній основі (№6).

Узагальнюючи результати проведених мікробіологічних досліджень, слід зазначити, що мазь з амікацином сульфатом і бензалконію хлоридом відрізняється широким спектром мікробіцидних властивостей по відношенню до основних збудників гнійно-запальних захворювань шкіри. При цьому привертає увагу виражена антимікробна здатність по відношенню до *S. aureus* і *Ps. aeruginosa*, які самостійно та асоціативно визначають екологічну структуру даних захворювань. Наяв-

ність мікробіцидних властивостей мазі по відношенню до цих мікроорганізмів мікробіологічно прогнозує попередження розвитку лікарськостійких форм цих і інших збудників.

З метою вибору анестетика у складі мазі проведено порівняльне вивчення знеболювальної дії місцевих анестетиків.

Для досліджень були взяті найбільш поширені вітчизняні анестетики: новокаїн, дикаїн, лідокаїн, тримекаїн та піромекаїн. З метою вибору найбільш раціонального з них визначено час настання, тривалість та глибина анестезії. Результати наведені на рис. 1-2.

Аналіз даних табл. 2 і рисунків показав, що зі зростанням концентрації анестетиків від 1 до 10% час настання анестезії скорочується на 40-60%, тривалість анестезії збільшується від 10 до 30 хв, а глибина — на 0,3-0,5 мм.

Час початку поверхневої анестезії при аплікації анестетиків був неоднаковим. При застосуванні новокаїну, лідокаїну, дикаїну анестезія настає швидше на 5-20 хв у порівнянні з розчинами тримекаїну і піромекаїну в тих самих концентраціях.

Відносно тривалості анестезії, то розчини лідокаїну, піромекаїну, совкаїну і дикаїну викликали більш тривалий знеболювальний ефект, ніж розчини новокаїну незалежно від застосовуваної

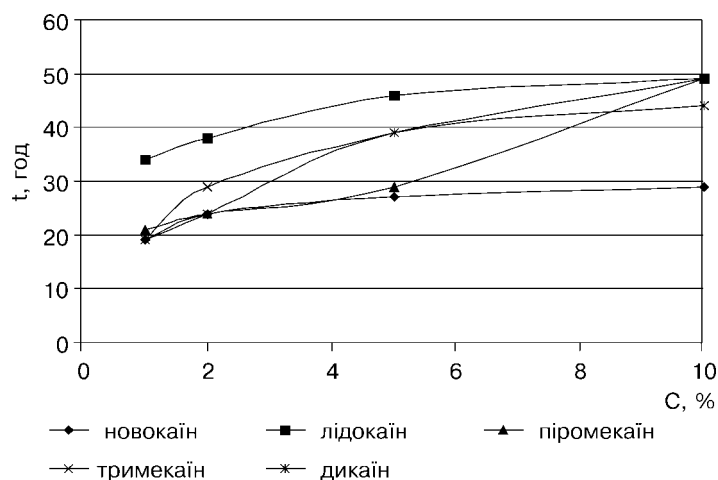


Рис. 2. Залежність тривалості анестезії від концентрації анестетиків.



Рис. 3. Технологічна схема виробництва мазі.

концентрації. Так, зі збільшенням концентрації від 1 до 10% тривалість анестезії збільшується від 20 до 50 хв і є найбільшою у лідокаїну і піромекаїну.

Слабкий анестезуючий ефект новокаїну виявився і при визначенні глибини анестезії. У момент максимуму анестезії глибина її не перевищує 0,15-0,4 мм, в той час як при застосуванні інших анестетиків вона досягає 0,4-0,7 мм і є найбільшою у лідокаїну і піромекаїну.

Зважаючи на те, що за такими параметрами як тривалість та глибина анестезії серед інших анестетиків позитивно відрізняється лідокаїн, він і був відібраний для створення лікарського засобу.

На підставі даних рис. 1-2 видно, що в концентраціях від 1 до 4% відбувається збільшення глибини і тривалості анестезії, помітно зменшується час її настання. Подальше підвищення вмісту лідокаїну (від 4 до 10%) незначно впливає на місцевоанестезуючий ефект.

На підставі цього можна зробити висновок, що найбільш раціональною концентрацією для лідокаїну є 4%.

Концентрація німесуліду була вибрана на підставі літературних даних і склала 1,0%.

На підставі проведених досліджень нами був розроблений склад та опрацьована технологія виробництва комбінованої мазі.

Терапевтична активність препарату, якість, стабільність у значній мірі залежать від технології його виготовлення. Тому при створенні нових лікарських препаратів технології їх виготовлення приділяють особливу увагу.

У зв'язку з тим, що одним з основних технологічних факторів є температурний режим виробництва мазі, з метою визначення оптимальної технології виготовлення мазі нами було проведено дослідження температурних режимів уведення діючих речовин до складу мазі за допомогою термогравіметричного аналізу і встановлено, що амікацину сульфат є термолабільною речовиною, яку необхідно вводити у мазеву основу при температурі не вище 50-55°C.

У зв'язку з тим, що амікацину сульфат не розчиняється в компонентах мазевої основи, нами

був проведений пошук найбільш раціонального способу його введення до складу мазі.

Технологічна схема виробництва мазі наведена на рис. 3.

ВИСНОВКИ

1. За результатами мікробіологічних досліджень обрано оптимальну концентрацію амікацину сульфату та бензалконію хлориду у складі мазі та встановлена їх синергідна дія у відношенні основних збудників гнійних уражень шкіри.

2. Розроблена технологія мазі комбінованої дії під умовною назвою "Інфларакс". На підставі термогравіметричного аналізу вибрана оптимальна температура введення компонентів мазі.

3. На підставі проведених експериментальних досліджень розроблена технологічна та апаратурна схеми виробництва комбінованої мазі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воцата В., Гици М. // *Косметика и медицина*. — 2000. — №2. — С. 33-38.
2. Гузев К., Гузева А. // *Ремедиум*. — 2004. — №12 (94). — С. 85-87.
3. Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Загорий Г.В., Гупоров С.А. // *Провизор*. — 2002. — №1. — С. 20-22.
4. Декларацийний патент на корисну модель 10054 Україна, 7 А 61 К 9/06, А 61 Р 17/02 / В.О.Доровський, О.В.Доровський, Г.Г.Хорунжий, О.І.Тихонов, Є.В.Гладух, Т.М.Зубченко — Заявл.: 17.08.2005. Опубл.: 17.10.2005. — Бюл. №10.
5. Доровський В.О., Тихонов О.І. // *Вісник фармації*. — 2005. — №4 (44). — С. 31-34.
6. Доровський В.О., Тихонов О.І. // *Вісник фармації*. — 2006. — №1 (45). — С. 29-32.
7. Доровський В.О., Тихонов О.І., Гладух Є.В. // *Зб. наук. ст. Запорізького державного мед. університету "Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики"*. — 2006. — Т. 2, Вип. XV. — С. 343-346.
8. Ляпунов А.Н., Воловик Н.В. // *Фармаком*. — 2001. — №2. — С. 52-61.
9. Перцев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В., Халеєва Е.Л. *Фармацевтические и биологические аспекты мазей* / Под ред. проф. И.М.Перцева. — Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. — 288 с.
10. Резников А. // *Еженедельник Аптека*. — 2001. — №49. — С. 6.
11. *Теория и практика местного лечения гнойных ран* / Е.П.Безуглая, С.Г.Белов, В.Г.Гулько и др.; Под ред. Б.М.Даценко — К.: Здоров'я, 1995. — 384 с.
12. Beltrani V.S. // *Dermatol. Nurs.* — 1999. — Vol. 11, №3. — P. 171-187.
13. Chiang C.H., Chen J.L., Liu Y.T., Wang D.P. // *Drug Dev. Ind. Pharm.* — 1998. — Vol. 24, №3. — P. 213-217.
14. Corrales C.E., Walker C., Murphy L., Craig T.J. // *Fam. Physician.* — 1999. — Vol. 60, №4. — P. 1191-1210.
15. Ganir E.M., Capulong M.C., Tahara K. // *Acta Paediatr. Jpn.* — 1996. — Vol. 38, №6. — P. 702-704.
16. Iuvone T., Den Bossche R.V., D'Acqisto F. // *Br. J. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 128, №3. — P. 700-704.
17. Negro J.M., Sarrío E., Miralles J.C. // *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. — 1995. — Vol. 23, №3. — P. 137-144.
18. Rudikoff D., Leibold M. // *Lancet*. — 1998. — Vol. 351, №6. — P. 1715-1721.
19. Taskapan O., Harmanyeri Y. // *Arch. Dermatol.* — 1998. — Vol. 134, №2. — P. 240-241.
20. Vena G.A., D'Argento V., Cassano N., Mastrodonardo M. // *Acta Derm. Venerol.* — 1998. — Vol. 78, №4. — P. 304-305.
21. *Zur Auswahl von o/w-Emulgatoren für den Einsatz in Hautpflegeprodukten bei sensibler Haut* / G.Kutz, P.Biehl, M.Waldmann-Laue, B.Jackwerth // *Seifen-Ole-Fette-Wachse J.* — 1997. — №123. — P. 145-149.

УДК 615.454.1:616.5-001/-002

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КОМБИНИРОВАННОЙ МАЗИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

В.А.Доровской, А.И.Тихонов

Обоснованы состав и технология комбинированной мази, содержащей амикацина сульфат, нимесулид, бензалкония хлорид и лидокаина гидрохлорид в полиэтиленоксидной мазевой основе. В результате проведенных исследований разработана технологическая схема производства мази "Инфларакс".

UDC 615.454.1:616.5-001/-002

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF THE COMBINED OINTMENT FOR MEDICAL TREATMENT OF RANEOVOGO PROCESS

V.A.Dorovskoy, A.I.Tikhonov

The composition and formulation of the combined ointment containing an ampicillin sulfate, nimesulid, benzalkonium chloride and lidocaine hydrochloride in the polyethylene oxide ointment base have been grounded. As a result of the research conducted the technological chart of production of the "Inflarax ointment" has been developed.

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

УДК 615.32: 66.022.4

ВИВЧЕННЯ КІНЕТИКИ ПОГЛИНАННЯ ЕКСТРАГЕНТУ ПІД ЧАС ПРОЦЕСУ ЕКСТРАКЦІЇ З ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

М.М.Бойко, О.І.Зайцев

Національний фармацевтичний університет

Обговорена можливість теоретичного описання процесу просякнення лікарської рослинної сировини (ЛРС) екстрагентом за допомогою кінетичного рівняння реакції другого порядку. Наведена методика вивчення кінетики просякнення, визначені константа швидкості просякнення ЛРС та його граничні значення для трави хвоща польового та листя берези.

Екстрагування біологічно активних речовин з лікарської рослинної сировини одна з найважливіших технологічних стадій отримання будь-якого фітопрепарату, яка залежить від багатьох факторів і на теперішній час є маловивченою [5, 6, 9, 10]. Серед технологічних факторів, які потрібні для визначення витратних норм сировини та екстрагенту, а також оптимізації процесу, слід виділити такі основні з них: насипну масу сировини, подрібнення сировини, вологість, вміст екстрактивних та діючих речовин у сировині, ємкість сировини по екстрагенту (тобто величину поглинання сировиною екстрагенту) та коефіцієнт поглинання. Але навіть на даний час все ще дуже мало приділяється уваги кінетиці просякнення сировини екстрагентом та як наслідок часу просякнення сировини та потрібної кількості екстрагенту для цього. Тому вивчення цього питання є актуальним.

Процес екстрагування супроводжується поглинанням сировиною екстрагенту, а іноді якщо передбачається щільне укладання сировини в екстрактори для уникнення її запресовування внаслідок збільшення об'єму сировини, вводять окрему операцію для просякнення ЛРС. У цьому випадку потрібно виявити час для необхідного ступеня просякнення сировини і регламентування технологічного часу на цю операцію. Більше того, процес просякнення сировини екстрагентом може викривити кінетику процесу екстракції на першій стадії екстрагування. Тому вивчення та виявлення кінетичної моделі процесу просякнення може допомогти у подальших розрахунках кінетики процесу екстракції. Мета роботи — з'ясувати

кінетичні закономірності процесу просякнення ЛРС.

У літературі є епізодичні роботи на цю тематику [2, 3, 7, 8], автори яких виходять з припущення, що процес просочування ЛРС описується як і процес обмеженого набухання високомолекулярних речовин (ВМР) диференціальним рівнянням реакції першого порядку (за утворюваною речовиною) [4]:

$$\frac{dm}{dt} = k_1 \cdot (m_p - m), \quad (1)$$

де: k_1 — константа швидкості реакції першого порядку, час⁻¹;

m_p , m — гранична та поточна маса екстрагенту у наважці набухлої сировини, од.маси.

Величини m_p , m знаходять за рівняннями:

$$m_p = M_p - M_0,$$

$$m = M_t - M_0,$$

де: M_p — гранична маса набухлої наважки ВМР;

M_t — поточна маса набухлої наважки ВМР;

M_0 — маса сухої наважки ВМР.

Інтегральною формою рівняння (1) [1, 4] є:

$$m = m_p \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t}). \quad (2)$$

Як стверджують автори [2], першим наближенням до рівняння (2) (при розкладанні його в ряд) є таке рівняння:

$$m = \frac{1}{\frac{1}{m_p} + \frac{1}{m_p \cdot k_1 \cdot t}} \rightarrow \frac{1}{m} = \frac{1}{m_p} + \frac{1}{m_p \cdot k_1 \cdot t}, \quad (3)$$

яке можна використати для знаходження m_p (але знайдене по ньому k_1 не відповідає дійсності); дійсне k_1 знаходять з перетвореного рівняння (2):

$$\ln \left(1 - \frac{m}{m_p} \right) = -k_1 \cdot t. \quad (4)$$

Нижче наводиться методика вивчення кінетичного процесу поглинання екстрагенту ЛРС.

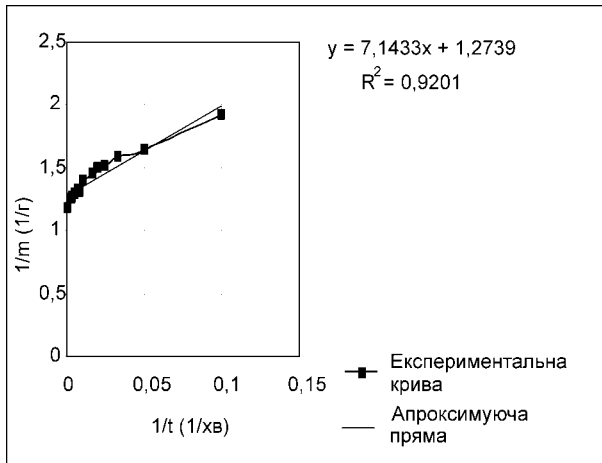


Рис. 1. Залежність оберненої маси екстрагенту від оберненого часу просякнення для листя берези.

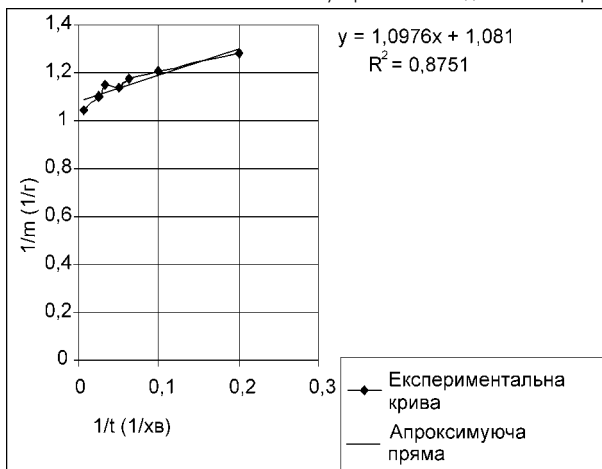


Рис. 2. Залежність оберненої маси екстрагенту від оберненого часу просякнення для трави хвоща.

Експериментальна частина

Кінетику просякнення ЛРС (в якості якої були обрані такі об'єкти як різане листя берези бородавчастої з діаметром часток 5–6 мм та подрібнена трава хвоща польового з діаметром часток 2–3 мм) екстрагентом (спиртові розчини спирту етилового) проводили при 25°C за наступних умов. У декілька пластикових шприців об'ємом 10 мл, які попередньо були зважені, поміщали 1,00 г сировини та заливали екстрагентом через задані проміжки часу (10, 20, 30, 45, 60, 120, 180, 300 хв), після чого витяжку швидко зливали, а шприци з просякнутим ЛРС поміщали в центрифужні стакани та центрифугували при 1000 об/хв на протязі 5 хв, а потім зважували.

Результати та їх обговорення

На рис. 1, 2 відображені експериментальні лінійні функції

$$\frac{1}{m} = f\left(\frac{1}{t}\right),$$

з яких розраховувалась константа m_p для рівнянь (2) та (4) для листя берези та трави хвоща відповідно.

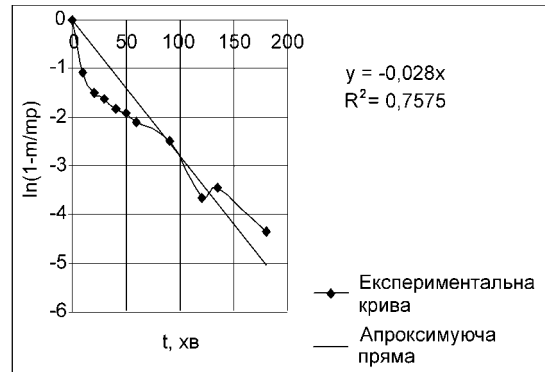


Рис. 3. Напівлогарифмічна залежність маси екстрагенту у сировині від часу для листя берези.

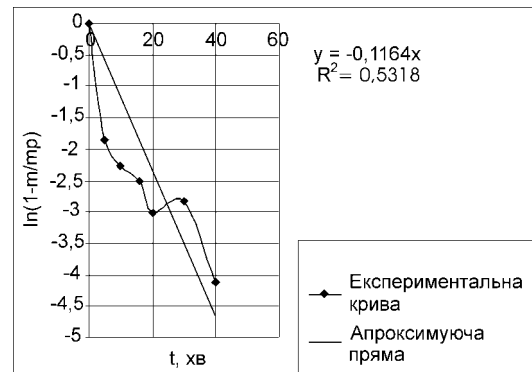


Рис. 4. Напівлогарифмічна залежність маси екстрагенту у сировині від часу для трави хвоща.

На рис. 3, 4 відображені графіки, з яких визначають константу k_1 за рівнянням (4) як для листя берези, так і для трави хвоща відповідно.

Відображення експериментальних даних і теоретичної кривої за знайденими константами m_p та k_1 , спираючись на рівняння (2), показано на рис. 5, 6.

Як видно з графіків на рис. 3, 4, експериментальні дані в напівлогарифмічних координатах

$$\ln\left(1 - \frac{m}{m_p}\right) = f(t)$$

сильно розкидані від апроксимуючої прямої, хоча за рівнянням (4) повинні розташовуватись близько до неї. Це та той факт, що теоретична крива побудована за рівнянням (2) не відповідає експериментальним даним (див. рис. 5, 6), принаймні у першій період просякнення сировини, наштовхує на думку, що погляд на процес просякнення ЛРС екстрагентом тільки як на процес набухання ВМР є некоректним.

Можна припустити, що процес просочування ЛРС — це комплексний процес: змочування ЛРС, проникнення екстрагенту по капілярах у частинки за допомогою капілярних та осмотичних сил і нарешті набухання ВМР (целюлози), як на це частково вказує [3], тому можна припустити, що цей процес описується іншим диференціальним рівнянням. Як буде показано нижче, кінетика просякнення ЛРС екстрагентом більш адекватно опи-

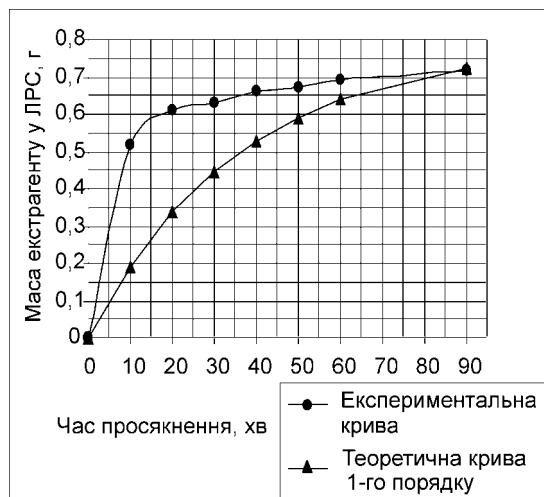


Рис. 5. Експериментальна та теоретична крива 1-го порядку накопичення маси екстрагенту у ЛРС від часу просякнення для листа берези.

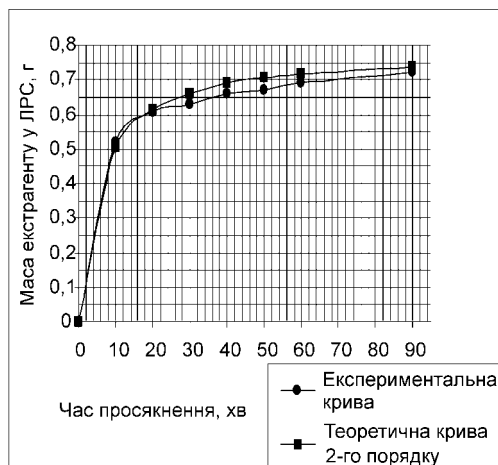


Рис. 7. Залежність маси екстрагенту від часу просякнення для листа берези.

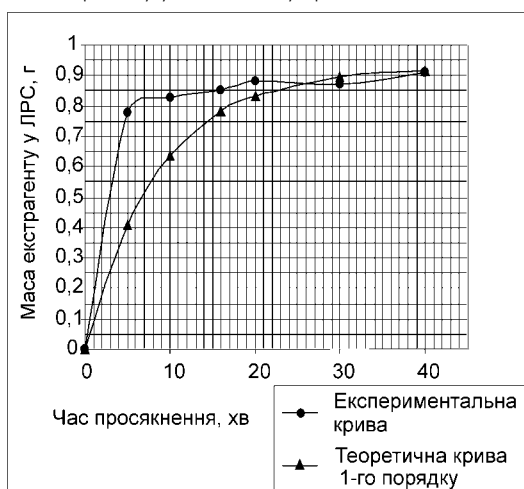


Рис. 6. Експериментальна та теоретична крива 1-го порядку накопичення маси екстрагенту у ЛРС від часу просякнення для трави хвоща.

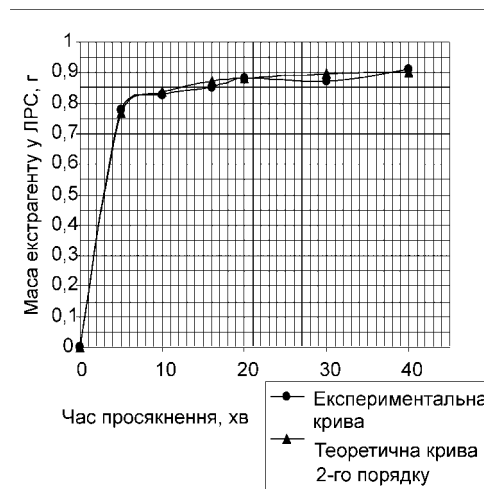


Рис. 8. Залежність маси екстрагенту від часу просякнення для трави хвоща.

сується диференційним рівнянням реакції другого порядку (за утворюваною речовиною):

$$\frac{dm}{dt} = k_2 \cdot (m_{1p} - m) \cdot (m_{2p} - m) \quad (5)$$

або якщо $m_{1p} = m_{2p} = m_p$:

$$\frac{dm}{dt} = k_2 \cdot (m_p - m)^2, \quad (6)$$

де: k_2 — константа швидкості реакції другого порядку, (од. маси час)⁻¹;

m_p, m — гранична та поточна маса екстрагенту у наважці просоченої сировини, од. маси.

Величини m_p, m знаходять за рівняннями:

$$\begin{aligned} m_p &= M'_p - M'_o, \\ m &= M'_t - M'_o, \end{aligned}$$

де: M'_p — гранична маса просоченої наважки ЛРС;

M'_t — поточна маса просоченої наважки ЛРС;

M'_o — маса сухої наважки ЛРС.

Інтегральною формою рівняння (6) [1] є:

$$m = \frac{t}{\frac{1}{k_2 \cdot m_p^2} + \frac{t}{m_p}} \quad (7)$$

Або після перетворення воно набуває такого вигляду:

$$\frac{1}{m} = \frac{1}{m_p} + \frac{1}{k_2 \cdot m_p^2 \cdot t} \quad (8)$$

Як видно, рівняння (8) теж описує пряму лінію у зворотних координатах

$$\frac{1}{m} = f\left(\frac{1}{t}\right),$$

яка відсікає відрізок від осі ординат, який дорівнює $1/m_p$ (це використовують для знаходження m_p), але з кутом нахилу не $1/(k_1 \cdot m_p)$ як у рівняння (3), а $1/(k_2 \cdot m_p^2)$ (цю величину використовують для обчислення k_2). Необхідні константи m_p та k_2 знаходять з експериментальних даних, підставляючи їх у рівняння (8), значення яких наводяться у таблиці.

Експериментально знайдені константи для ЛРС

Тип ЛРС	Розмір часток, мм	Гранична маса екстрагенту у 1,00 г ЛРС: m_p , г	Кінетична константа процесу просякнення: k_2 , (г · хв) ⁻¹
Листя берези	5-6	0,78	0,24
Трава хвоща	2-3	0,92	1,09

На рис. 7, 8 відображені графіки експериментальної кривої та теоретичної за рівнянням (7). Як видно, ці графіки майже ідентичні, з чого можна зробити висновок, що процес просякнення найшвидше для листа берези та трави хвоща краще описується кінетичним рівнянням другого порядку на експериментальному часовому інтервалі.

Таким чином, визначивши необхідні параметри (k_2 , m_p) з експерименту та задавши необхідний ступінь просякнення сировини (ϕ , мас. частка) від граничного (m_p), тобто $m = \phi \cdot m_p$, можна прогнозувати час просякнення ЛРС з рівняння (7) при перетворенні його на таке рівняння:

$$t = \frac{m}{k_2 \cdot m_p \cdot (m_p - m)} = \frac{1}{k_2 \cdot m_p \cdot \left(\frac{1}{\phi} - 1\right)} \cdot (9)$$

Або використовувати рівняння (7) для розрахунку процесу екстракції на першій стадії, коли

система ЛРС / екстрагент змінює свій об'єм у процесі просякнення сировини і викривлює кінетику накопичення речовин у витяжці.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено кінетику просякнення листа берези бородавчастої і трави хвоща польового спиртовими розчинами.

2. Одержано кінетичне рівняння та виявлено, що процес просякнення ЛРС екстрагентом йде за механізмом реакції другого порядку.

3. Розраховані константи швидкості процесу просякнення ЛРС, що можна використовувати у подальших розрахунках процесу екстракції з цієї ЛРС.

4. Константу швидкості просякнення ЛРС екстрагентом (k_2) можна використовувати в якості нового кінетичного фактора, який характеризує кінетику процесу просякнення ЛРС та за яким можна розраховувати його час при заданому ступені просякнення сировини, визначеній граничній масі екстрагенту у просякнутій сировині.

ЛІТЕРАТУРА

1. Панченков Г.М., Лебедев В.П. *Химическая кинетика и катализ*. — М.: Химия, 1974. — 592 с.
2. Плюснин А.Н., Тихонова Л.А. // *Хим.-фарм. журн.* — 1996. — №2. — С. 39-42.
3. Пономарев В.Д. *Экстрагирование лекарственного сырья*. — М.: Медицина, 1976. — 202 с.
4. Фролов Ю.Г. *Курс коллоидной химии. Поверхностные явления и дисперсные системы*. — М.: Химия, 1988. — 464 с.
5. Bauer R. // *Zeitschr. Phytotherapie*. — 1997. — Bd. 18. — S. 207-214.
6. Calapsi G., Cupci A., Firenzuoli F. et al. // *J. Pharm. and Pharmacol.* — 1999. — Vol. 51, №6. — P. 723-728.
7. Gowen A., Abu-Ghannam N., Frias J., Oliveira J. // *J. of Food Engineering*. — 2007. — Vol. 78, Issue 3. — P. 810-819.
8. Gowen A., Abu-Ghannam N., Frias J., Oliveira J. // *J. of Food Engineering*. — 2007. — Vol. 78, Issue 3. — P. 965-971.
9. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. — Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1994. — 566 p.
10. Matsujama K., Nakachima M., Nakaboh Y. et al. // *Pharm. Res.* — 1994. — Vol. 11. — P. 684-686.

УДК 615.32: 66.022.4

ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ ПОГЛОЩЕНИЯ ЭКСТРАГЕНТА ВО ВРЕМЯ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Н.Н.Бойко, А.И.Зайцев

Обсуждена возможность теоретического описания процесса пропитки лекарственного растительного сырья (ЛРС) экстрагентом с помощью кинетического уравнения реакции второго порядка. Приведена методика изучения кинетики пропитки, определены константа скорости пропитки ЛРС и ее предельные значения для травы хвоща полевого и листа березы.

UDC 615.32: 66.022.4

THE STUDY OF THE EXTRAGENT ABSORPTION KINETICS IN THE EXTRACTION PROCESS FROM THE PLANT RAW MATERIAL

N.N.Boyko, A.I.Zaytsev

The possibility of theoretical description of the soaking process of medicinal plant raw material (MPRM) with the extragent by means of the kinetic equation of the second order reaction has been discussed in the article. The procedure of studying the kinetic process of soaking has been given. The rate constant for MPRM soaking and the saturation of soaking for Equisetum herb and Betula leaf has been determined.

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

УДК 615.014.24:615.451.2:547.42:638.135

ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ СОРБІТУ, ВОДНОГО РОЗЧИНУ ПРОПОЛІСУ ТА МЕДУ НАТУРАЛЬНОГО ПОРОШКОПОДІБНОГО У ТЕХНОЛОГІЇ СИРОПІВ

О.І.Тихонов, Л.М.Унгурян

Національний фармацевтичний університет
Одеський державний медичний університет

Проведені дослідження з визначення складу розроблюваного нового лікарського препарату-імуномодулятора. Вивчені показники стандартності нових вихідних субстанцій продуктів бджільництва та порошкоподібного сорбіту з метою їх подальшого використання у розробці технології лікарського засобу для застосування у широкій медичній практиці, включаючи педіатрію та геріатрію. Визначені фізико-хімічні, мікробіологічні показники їх якості, а також розроблені методики кількісного визначення фенольних сполук, цукрів у меді ліофілізованому, водній в'язкій прополісу та сорбіті.

Згідно з останніми маркетинговими дослідженнями з'ясовано, що саме пероральні лікарські засоби є найбільш поширеними та популярними в медицині.

Аналізуючи переваги та недоліки всього різновиду ентеральних лікарських форм, можна відмітити, що лікарські препарати у формі сиропів і гранул найбільш придатні в медичній практиці, особливо у геріатрії та педіатрії. Саме такі лікарські форми дозволяють стабілізувати дію біологічно активних компонентів, корегувати дози, і, головне, покращувати органолептичні властивості препарату, що, в свою чергу, суттєво підвищує психоемоційний статус хворого.

Цей фактор особливо важливий у вирішенні питань поліпшення стану імунної системи організму та його репродуктивної функції. Зниження імунологічного захисту відбувається негативним чином шляхом загострення запальних процесів та їх наступної хронізації.

У зв'язку з наступним існує проблема створення складу та технології нового ефективного природного лікарського засобу, який підвищить рівень імунної системи організму за рахунок оптимізації метаболічних процесів і функцій регуляторних систем, стимуляції його життєвих функцій, пригнічених впливом фізіологічних навантажень і наявністю патологічних процесів.

В аспекті вищевикладеного метою наших досліджень стало теоретичне та експериментальне обґрунтування та створення нового лікарського препарату сиропу на основі сорбіту, що, на наш погляд, вирішить проблему лікування і профілактики імунодефіциту хворого і розширить сферу застосування його в медицині.

Виготовлення такого сиропу вимагає обґрунтованого добору комплексу біологічно активних речовин (БАР), допоміжних речовин (коригентів, стабілізаторів, консервантів тощо) і відповідних технологічних рішень у зв'язку з тим, що цукровмісні сиропи можуть створювати середовище для розвитку карієсу, появи кандидозів, дерматитів, а також впливати на мікробну контамінацію лікарських засобів.

Сорбіт має великі переваги перед іншими вуглеводами у фармакологічному, технологічному та мікробіологічному аспектах [2, 4].

Ця допоміжна речовина дозволена до застосування як харчова добавка, застосовується як замісник сахарози і відноситься до підсолоджуючих речовин, а монографії на розчини сорбіту різних

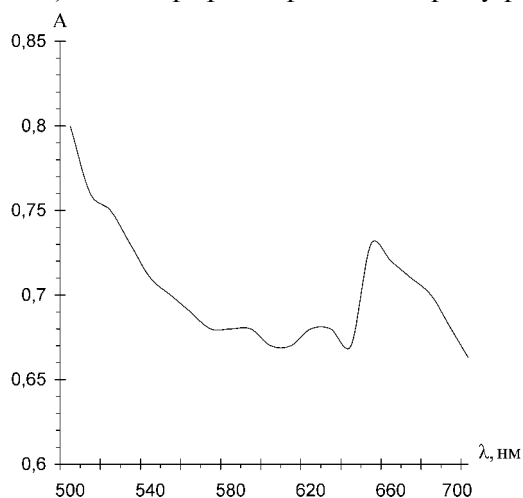


Рис. УФ-спектр поглинання розчину сорбіту 64%.

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості деяких зразків сорбіту (х.ч. та х.п.)

Показник	Метод	Норма		Сорбіт "х.ч."	Сорбіт "х.п."
		European Pharmacopoeia, 4 ed., 2002	сертифікат якості		
Описання	Візуальний органолептичний	Білий гранульований порошок (р. 2794-2795)	—	Білий гранульований порошок	
Ідентифікація	Якісна реакція	—	—	На фільтрувальному папері з розчином міді сульфату та розчином натру їдкового синь-фіолетове забарвлення	
Прозорість розчину	ДФУ, вид. 1, с. 15	—	—	Розчин у воді очищений (1:5) витримує порівняння з еталонним розчином II	
Забарвлення	ДФУ, вид. 1, с. 15	—	—	Розчин у воді очищений (1:5) безбарвний	
Показник заломлення	ДФУ, вид. 1, с. 21 (потенціометричний)	—	—	1,339±0,001	1,339±0,001
Розмір часток, мкм	ДФУ, вид. 1, с. 162	—	200,0-600,0	200,0-450,0±2,0	200,0-450,0±2,0
Тонкошарова хроматографія, (ТШХ)	ДФУ, вид. 1, с. 41	—	—	Rf = 0,53±0,01, пляма жовтого кольору	Rf = 0,51±0,01, пляма жовтого кольору
Втрата в масі при висушуванні, %	ДФУ, вид. 1, с. 49	—	≤1,2	0,60±0,05	0,60±0,05
pH	ДФУ, вид. 1, с. 17	—	—	5,74±0,02	5,90±0,02
Плинність, с	ДФУ, вид. 1, с. 163	—	—	3,82±0,05	3,85±0,05
Кут відкосу	ДФУ, вид. 1, с. 163	—	—	15,0°±1,0	15,0°±1,0
Насипний об'єм, мл	ДФУ, вид. 1, с. 162	—	—	50,0±2,0	47,0±2,0
Об'єм після усадки, мл	ДФУ, вид. 1, с. 162	—	—	43,0±1,0	43,0±1,0
Здатність до усадки, мл	ДФУ, вид. 1, с. 162	—	—	5,0±0,1	3,0±0,1
Насипна густина, г/мл	ДФУ, вид. 1, с. 162	—	—	0,6021±0,0002	0,6397±0,0002
Густина після усадки, г/мл	ДФУ, вид. 1, с. 162	—	—	0,7007±0,0002	0,6961±0,0002
Коефіцієнт збільшення об'єму, мл/г	Розрахунковий (за різницею об'ємів води очищеної та розчину, отриманого після розчинення 1,0 г субстанції)	—	—	0,67±0,01	0,63±0,01
Розчинність	ДФУ, вид. 1, с. 525	Добре розчинний у воді, практично нерозчинний у спирті (р. 2794-2795)	—	Добре розчинний у воді, практично нерозчинний у спирті	

концентрацій мають закордонні Фармакопеї [1, 8, 9, 10]. Зі статті ДФ XI [3] сорбіт дозволений для використання у якості допоміжної речовини у технології ряду лікарських форм для внутрішнього застосування.

У зв'язку з вищенаведеним нами вивчені фізико-хімічні показники якості деяких зразків субстанції сорбіту (табл. 1) та розчинів на їх основі (табл. 2) з метою подальшого використання як дисперсійного середовища для розробки лікарських препаратів для гериатричної та педіатричної практики з урахуванням їх мікробіологічної чистоти.

У табл. 1 наведені показники фізико-хімічних властивостей деяких зразків сорбіту (х.ч. та х.п. — порошкоподібного).

Таким чином, як видно з даних табл. 1, 2 та рис., якість субстанцій сорбіту, отриманих за різними технологіями, відповідає вимогам їх сертифікатів і кожен з них може використовуватися у приготуванні сиропів як основного дисперсійного середовища.

Визначення фізико-хімічних характеристик розчину сорбіту 64% проводили згідно з відповідними методиками ДФУ (вид. 1, 2001): густина — за допомогою пікнометра, в'язкість — на віскози-

Таблиця 2

Фізико-хімічні показники розчину сорбіту в інтервалі концентрацій від 10 до 64%

Показник	Метод	Розчин сорбіту в інтервалі концентрацій						
		10%	20%	30%	40%	50%	60%	64%
Описання (зовнішній вигляд, колір, запах, смак)	Візуальний органолептичний	Безбарвна прозора в'язка рідина без запаху з солодким смаком						
Ідентичність	Якісна реакція	Якісна реакція на сорбіт (на фільтрувальному папері з розчином міді сульфату і розчином їдкого натру—синьо-фіолетове забарвлення)						
Значення рН середовища	ДФУ, вид. 1, с. 17 (потенціометричний)	5,0±0,2	5,4±0,2	5,5±0,2	6,0±0,2	6,2±0,2	6,4±0,2	6,5±0,2
Густина, г/см ³	ДФУ, вид. 1, с. 19	1,2300±0,0001	1,2440±0,0001	1,2560±0,0001	1,2660±0,0001	1,2740±0,0001	1,2800±0,0001	1,2840±0,0001
В'язкість (при 20 об/хв), мПа	ДФУ, вид. 1, с. 23	60,0±1,0	70,0±1,0	90,0±1,0	110,0±1,0	130,0±1,0	150,0±1,0	160,0±1,0
Показник заломлення	ДФУ, вид. 1, с. 21	1,3568±0,0001	1,3682±0,0001	1,3812±0,0001	1,3891±0,0001	1,3943±0,0001	1,4125±0,0001	1,4198±0,0001
Оптична густина (при довжині хвилі 650 нм)	ДФУ, вид. 1, с. 36	0,39±0,02	0,40±0,02	0,43±0,02	0,55±0,02	0,66±0,02	0,70±0,02	0,73±0,02
Тонкошарова хроматографія (ТШХ), R _f	ДФУ, вид. 1, с. 41	0,53±0,01	0,52±0,01	0,53±0,01	0,54±0,01	0,53±0,01	0,55±0,01	0,55±0,01

Таблиця 3

Фізико-хімічні та мікробіологічні показники якості водної витяжки прополісу (КОД СПЦ-СР-95) версія: 01
 Специфікація (сертифікат якості водної витяжки прополісу)

Перелік показників якості	Нормативний показник	Метод визначення
Зовнішній вигляд	Мутно-опалесцююча рідина темно-сірого кольору з зеленувато-коричневим відтінком та запахом прополісу	Водна витяжка прополісу являє собою мутно-опалесцюючу рідину темно-сірого кольору з зеленувато-коричневим відтінком і запахом прополісу
Ідентифікація	Ультрафіолетовий спектр поглинання розчину препарату, приготованого для кількісного визначення, в області від 220 нм до 320 нм має максимум при довжині хвилі (290±2) нм (фенольні сполуки)	(ДФУ, 4.1.1, код 1049500, код 1048400, код 1043500). Додавання до 2 мл фільтрату досліджуваного розчину А 0,25 мл розчину свинцю (III) ацетату основного Р, випадає осад зеленувато-жовтого кольору (фенольні сполуки). Додавання до 5 мл фільтрату досліджуваного розчину А 0,1 г Магнію Р та по краплях додають 0,05 мл кислоти хлористоводневої концентрованої Р, викликає поступову появу злегка рожевого забарвлення (реакція на флавоноїди)
Рн	Від 3,0 до 5,0	ДФУ 1.1, 2.2.3
Сухий залишок	Не менше 1,0%	ДФУ 1.1, с. 490
Кількісне визначення (вміст фенольних сполук)	Не менше 0,5%	Визначення проводять методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ-області (ДФУ I вид., 2.2.25)
Мікробіологічна чистота	Категорія 2. У препараті допускається загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10 ² (бактерій та грибів сумарно) в 1 мл. Не допускається наявність ентеробактерій та деяких інших грамнегативних бактерій в 1 мл. Не допускається наявність Pseudomonas aeruginosa в 1 мл. Не допускається наявність Staphylococcus aureus в 1 мл	ДФУ 1.1, 2.6.12, 2.6.13. Випробування на мікробіологічну чистоту. Досліджуваний зразок А. 10 мл середньої проби субстанції поміщають у мірний посуд, доводять об'єм до 100 мл стерильним фосфатним буферним розчином з натрію хлоридом та пептоном рН 7,0 і перемішують. Досліджуваний зразок Б. 10 мл середньої проби препарату поміщають у 100 мл лактозного бульйону, перемішують та інкубують при температурі від 35°C до 37°C на протязі від 2 до 5 год. Визначення загального числа бактерій. По 1 мл досліджуваного зразка А висівають двошаровим методом у кожну з двох чашок Петрі зі щільним поживним середовищем для вирощування бактерій (В, №1). Визначення загального числа грибів. По 1 мл досліджуваного зразка А висівають двошаровим методом у кожну з двох чашок Петрі зі щільним поживним середовищем для вирощування бактерій (С, №2). Визначення присутності ентеробактерій та деяких інших грамнегативних бактерій. Визначення на присутність бактерій роду Enterobacteriaceae. 10 мл досліджуваного зразка Б вносять у 100 мл поживного середовища для бактерій роду Enterobacteriaceae. (Е, №3). Визначення присутності Pseudomonas aeruginosa та Staphylococcus aureus. 10 мл досліджуваного зразка А вносять у 100 мл поживного середовища для вирощування бактерій (А, №8). Категорія 2. У препараті допускається загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10 ² (бактерій та грибів сумарно) в 1 мл. Не допускається наявність ентеробактерій та деяких інших грамнегативних бактерій в 1 мл. Не допускається наявність Pseudomonas aeruginosa в 1 мл. Не допускається наявність Staphylococcus aureus в 1 мл.
	Категорія 3А. У препараті допускається загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10 ³ бактерій і не більше 10 ² грибів в 1 мл. Не допускається наявність бактерій роду Enterobacteriaceae в 1 мл. Не допускається наявність Pseudomonas aeruginosa в 1 мл. Не допускається наявність Staphylococcus aureus в 1 мл	ДФУ 1.1, 2.6.12, 2.6.13. Категорія 3А. У препараті допускається загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10 ³ бактерій і не більше 10 ² грибів в 1 мл. Не допускається наявність бактерій роду Enterobacteriaceae в 1 мл. Не допускається наявність Pseudomonas aeruginosa в 1 мл. Не допускається наявність Staphylococcus aureus в 1 мл
Періодичність контролю	Кожну серію (операцію)	

Таблиця 4

Фізико-хімічні та мікробіологічні показники якості меду натурального порошкоподібного (ТУ У 15.8-02010936-001:2007), зареєстровані 31.08.2007 у книзі обліку за №04725906/011315. Специфікація (сертифікат якості меду натурального порошкоподібного)

Перелік показників якості	Нормативний показник	Метод визначення
Зовнішній вигляд	Однорідний порошок без сторонніх включень. Допускається наявність невеликих грудочок, що розпилюються при легкій механічній дії	Визначення зовнішнього вигляду проводять візуально. При цьому МНП розміщують на білому папері та роздвляються його при денному освітленні. Колір, смак, запах визначають згідно з ДСТУ 4497
Колір	Світло-жовтий	Згідно з ДСТУ 4497
Смак	Солодкий, приємний, без стороннього прикусу	Згідно з ДСТУ 4497
Запах	Приємний, від слабкого до сильного, без стороннього запаху	Згідно з ДСТУ 4497
Механічні домішки	Не допускаються	5,00 г МНП поміщують у мірну колбу місткістю 50 см ³ та розчиняють у воді очищеній. Доводять об'єм розчину до мітки водою очищеною. Видимі механічні домішки осідають на дно колби або спливають на поверхню
Масова частка води та летких речовин	Не більше 8%	Згідно з ДФУ, 1 вид., стор. 49. п. 2.2.32
Масова частка відновних вуглеводів (до безводної речовини)	Не менше 70%	Згідно з ДСТУ 4497
Масова частка сахарози (до безводної речовини)	Не більше 6%	Згідно з ДСТУ 4497
Діастазне число до безводної речовини, од. Готе	Не менше 7	Згідно з ДСТУ 4497
Вміст гідроксиметилфурфуролу, мг/кг	Не більше 25	Згідно з ДСТУ 4497
Кислотність, міліеквівалент натрію гідроксиду (0,1 моль/дм ³) на 1 кг	Не більше 50	Згідно з ДСТУ 4497
Токсичні елементи		
Вміст проліну, мг/1 кг	Не менше 300	Згідно з ДСТУ 4497
Арсен	Не більше 0,5 мг/кг	ГОСТ 26930
Свинець	Не більше 1,0 мг/кг	ГОСТ 26932 ГОСТ 30178
Кадмій	Не більше 0,05 мг/кг	ГОСТ 26933 ГОСТ 30178
Пестициди		
Гексахлоран (сума ізомерів)	Не більше 0,005 мг/кг	МУ №4120
ДДТ (сума ізомерів)	Не більше 0,005 мг/кг	МУ №4120
Антибіотики		
Тетрациклін, од/г	Не допускається	МВ №15-14/318
Стрептоміцин, од/г	Не допускається	МВ №15-14/344
Левоміцетин (хлорамфенікол), мкг/кг	0,3	МВ №15-14/320
Нітрофуран (АОЗ), мкг/кг	0,6	МВ №34
Нітрофуран (АМОЗ), мкг/кг	0,6	МВ №34
Кількість мезофільних аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів, КУО/г, не більше	2,5 · 10 ⁴	СанПин 42-123-4940
БГКП (колі форми) в 1,0 г	Не допускаються	СанПин 42-123-4940
Staphylococcus aureus, в 1,0 г	Не допускаються	СанПин 42-123-4940
Патогенні мікроорганізми, у т.ч. бактерії роду Сальмонела, в 50 г	Не допускаються	СанПин 42-123-4940
Цвільові гриби сумарно, КУО/г, не більше	1 · 10 ²	СанПин 42-123-4940
Дріжджі сумарно, КУО/г, не більше	50	СанПин 42-123-4940
Найменування радіонуклідів		
137 Cs	Не більше, 200 Бк/кг	Згідно з методиками, затвердженими у встановленому порядку

метрі BROOKFIELD DV — 11 + PRO (США) з циркуляційною банею, показник заломлення — на рефрактометрі ІРФ 454Б, значення рН середовища — на потенціометрі, оптичну густину розчину — на спектрофотометрі, ТШХ проводили в системі розчинників: концентрований розчин аміаку — етанол — вода (2:40:10) на пластинках “Сорбфіл”, проявник плям — розчин калію перманганату.

Кількісне визначення розчину сорбіту проводили спектрофотометричним методом. У результаті проведених досліджень була встановлена лінійна залежність показника заломлення розчину сорбіту в інтервалі концентрацій від 10 до 64%.

Спектрофотометричне визначення базується на утворенні забарвленого у синій колір комплексу сорбіту з міді сульфатом у лужному середовищі і присутності характерного максимуму поглинання

при довжині хвилі 650 нм (розчин сорбіту в інтервалі концентрацій від 10 до 64%) (рис.).

Наступним етапом досліджень було вивчення фізико-хімічних властивостей другої субстанції — водного розчину прополісу [6], яка у подальшому буде нами використана у розробці лікарського препарату-сиропу як лікарської форми, завдяки тому, що вона має протівірусну, антимікробну, репаративну, протизапальну, протипроменеу дію.

Враховуючи вищезазначене, ми провели експериментальні дослідження з розробки та створення “Специфікації водної витяжки прополісу” [5], як стандарту заводу-переробника продукту бджільництва — прополісу (табл. 3) і одного з основних складових біологічно активних компонентів розроблюваного нами імуномодулюючого лікарського препарату.

Враховуючи той факт, що препарат буде застосовуватися як імуномодулюючий лікарський засіб, ми також до його складу включили нову субстанцію порошкоподібний мед [7], вперше

одержану у НФаУ на кафедрі аптечної технології ліків, яка ідентична за складом вихідній сировині — натуральному меду і володіє актопротекторною, протизапальною дією.

У табл. 4 наведені фізико-хімічні та мікробіологічні властивості даної біологічно активної субстанції.

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження по стандартизації якості субстанцій і розчинів сорбіту, водної витяжки прополісу та меду натурального порошкоподібного.

2. Доведена можливість створення нового лікарського препарату імуномодулюючої дії на основі біологічно активних речовин продуктів бджільництва та розчину сорбіту в якості дисперсійного середовища.

3. Вивчені мікробіологічні властивості біологічно активних субстанцій прополісу та меду натурального.

ЛІТЕРАТУРА

1. Булдаков А.С. *Пищевые добавки: Справочник.* — С.Пб., 1996. — С. 68-69.
2. Вереникина С.Г., Заруцкий В.В. *Химико-фармацевтическое производство: Обзорная информация,* — ВНИИСЭНТИ Минмедпрома СССР. — Вып. 1 — М., 1991.
3. *Государственная фармакопея СССР.* — М.: Медицина. — Вып. 1, 1987. — С. 24, 33, 87, 102, 113, 199. — Вып. 2, 1990. — С. 20, 23, 155, 160, 187, 193.
4. Синева Т.Д., Потехина Т.С., Витенберг И.Г. // *Хим.-фармац. журн.* — №12. — С. 26-29.
5. Тихонов О.И., Унгуриян Л.М., Тимченко А.Ю. *Специфікація водної витяжки прополісу.* — X. — Код СПЦ-СР-95, Версія: 01, 15.02.2007. — 12 с.
6. Тихонов О.И., Ярних Т.Г., Тихонова С.О. *Безвідходний спосіб одержання біологічно активних сполук прополісу. Патент на винахід №5509 (Україна). Заявл.: 19.06.2002 р. №2002065083 А61К35/64.* — Бюл. №1, 17.01.2005 р.
7. Тихонов А.И., Ярних Т.Г., Унгуриян Л.М. *Мед натуральный порошкообразный. ТУ У 15.8-02010936-001:2007 от 31.08.2007.* — 21 с.
8. *British Pharmacopoeia (2004), Addendum 2005, Art. Syrups — Electronic complete, Ed. CD, London, The stationary office copyright.* — 2005.
9. *European Pharmacopoeia, 4-th TD. (2004) (version 4.8 CD).* — P. 4800-4801.
10. *United States Pharmacopoeia, 28,23 The National Formulary, Twinbrook Parkway, Rochville (2005).* — P. 1795, 3085, 3086, 3097.

УДК 615.014.24:615.451.2:547.42:638.135

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОРБИТА, ВОДНОГО РАСТВОРА ПРОПОЛИСА И МЕДА НАТУРАЛЬНОГО ПОРОШКООБРАЗНОГО В ТЕХНОЛОГИИ СИРОПОВ

А.И.Тихонов, Л.М.Унгуриян

Проведены исследования по определению состава разрабатываемого нового лекарственного препарата-иммуномодулятора. Изучены показатели стандартности исходных новых субстанций продуктов пчеловодства и порошкообразного сорбита с целью их дальнейшего использования в разработке технологии лекарственного средства для применения в широкой медицинской практике, включая педиатрию и гериатрию. Определены физико-химические, микробиологические показатели их качеств, а также разработаны методики количественного определения фенольных соединений, сахаров в меде лиофилизированном, водном извлечении прополиса и сорбите.

UDC 615.014.24:615.451.2:547.42:638.135

THE STUDY OF POSSIBILITIES OF USING SORBITE, PROPOLIS AQUEOUS EXTRACT AND POWDERED NATURAL HONEY IN THE FORMULATION OF SYRUPS

A.I.Tikhonov, L.M.Unguryan

The research in determining the composition of the new medicine — immunomodulator developed has been conducted. The standardization parameters of initial new substances of apiculture products and powdered sorbite have been studied with the purpose of their further use in the development of the medicine's formulation for a wide application in medical practice, including pediatrics and geriatrics. The physical and chemical, microbiological parameters of their properties have been determined, as well as the methods of quantitative determination of phenolic compounds, sugars in lyophilized honey, propolis aqueous extract and sorbite have been developed.

Рекомендована д.ф.н., професором В.Г.Дем'яненком

УДК 615.322: 615.451.16: 615.014.2: 616.233-002

ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ ТЕХНОЛОГІЇ НОВОГО ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ “БРОНХОФІТ”

Л.І.Вишневська, Ю.Г.Пісковацький, С.В.Гарна, В.А.Георгіянц

Національний фармацевтичний університет

Проведено технологічні дослідження екстракції комплексу лікарських рослин методами мацерації, перколяції та прискореної дробової мацерації і одержано настойку складну “Бронхофіт”. Як екстрагент використовували спирт етиловий 30%, 40%, 50%, 60% та 70%. На основі проведеного аналізу за вмістом екстрактивних речовин і сумою флавоноїдів та полісахаридів вибрано оптимальний екстрагент і раціональний метод екстрагування. Встановлено, що оптимальним за повнотою вилучення активно діючих речовин є метод перколяції; оптимальним екстрагентом — спирт етиловий 40%. Розроблено технологію настойки складної “Бронхофіт” для лікування бронхолегеневих захворювань і блок-схему її виробництва у промислових умовах.

Захворювання верхніх дихальних шляхів є важливою медико-соціальною проблемою через високий рівень розповсюдженості, інвалідності та смертності пацієнтів. У цих умовах першочергового значення набуває удосконалення вже існуючих та розробка нових методів діагностики і попередження цих хвороб, пошук нових нешкідливих засобів, які б нормалізували різноманітні адаптогенні розлади, тобто препаратів, які мають багатопрофільну дію та стабілізують стійкість фізіологічних реакцій організму і були б придатні як для лікування захворювань, так і їх прийому з профілактичною метою.

Від ускладнень лікарської терапії, за даними експертів ВООЗ, щороку гине біля 1% населення планети. Значно більше розвивається ускладнень, які знижують якість життя, ініціюють інші патологічні процеси.

Вивчення цілого ряду лікарських рослин показало, що витяжки з них при низькій токсичності проявляють лікувальні властивості, зіставлені із загальноприйнятою терапією. У теперішній час через дороговизну лікарських засобів фітотерапія стає предметом свідомого вибору, завдяки відносній нешкідливості, м'якій дії, доступності, ефективності [6, 7, 8, 9, 10, 11].

Метою нашої роботи стали дослідження з розробки складу та технології настойки складної

“Бронхофіт” для лікування захворювань бронхолегеневої системи: гострих і хронічних запальних захворювань дихальних шляхів, які супроводжуються кашлем з утворенням в'язкого мокротиння; бронхоспазмів, бронхоектатичної хвороби; гострого та хронічного бронхіту; пневмонії.

Експериментальна частина

На попередньому етапі роботи у якості вихідних субстанцій нами були вивчені лікарські рослини, які за даними літератури та у народній медицині найчастіше використовуються при лікуванні органів дихання. Ми використовували кореневища аїру; корені алтеї та солодки; кореневища та корені оману; квітки липи, нагідок, ромашки і бузини чорної; листя кропиви, м'яти перцевої та шавлії; траву чебрецю плазкого.

Враховуючи доброякісність лікарської сировини (ЛРС), яку ми визначали за ДФ України, ДФ України Доповнення 1, ДФ XI вид., ч. 1 загальна стаття “Сбори” та ч. 2 власні статті, ми розробили багатоконпонентний збір “Бронхофіт”, склад якого наведений у табл. 1 [1, 2, 3].

Враховуючи деякі недоліки зборів як лікарської форми (необхідність їх дозування хворими вдома, частіше за допомогою ложки, що призводить до значного коливання дози; неможливість через це вводити до їх складу рослини, які містять отруйні та сильнодіючі речовини; нестійкість при зберіганні водної витяжки, тобто необхідність систематичного їх приготування при тривалому лікуванні), ми вирішили отримати настойку з уже визначеним складом [4, 5].

Наступним етапом нашої роботи було проведення досліджень по вибору оптимальних параметрів екстрагування лікарської рослинної сировини.

Екстрагування є найважливішим технологічним процесом, визначальним для техніко-економічних показників виробництва в цілому. Нарівні із загальними закономірностями, характерними для масообмінних процесів, у процесах переносу речовини в твердому тілі істотну роль відіграють структура цього тіла, його фізико-хімічні властивості, їх зміна у процесі екстрагування та інші фактори.

Таблиця 1
Склад збору “Бронхофіт”

Лікарська рослинна сировина	Кількість ЛРС, г
Кореневища айру <i>Radix Calami</i>	9,0
Корені алтеї <i>Radix Althaeae</i>	9,0
Кореневища з коренями оману <i>Radix et radices Inulae</i>	7,0
Квітки липи <i>Flores Tiliae</i>	9,0
Квітки бузини чорної <i>Flores Sambuc</i>	8,0
Корені солодки <i>Radix Glycyrrhizae</i>	9,0
Квітки нагідок <i>Flores Calendulae</i>	9,0
Листя кропиви <i>Folium Urticae</i>	8,0
Листя м'яти перцевої <i>Folium Menthae piperitae</i>	8,0
Квітки ромашки <i>Flores Chamomillae</i>	7,0
Трава чебрецю плазкого <i>Herba Thymi</i>	8,0
Листя шавлії <i>Folium Salviae</i>	9,0

Огляд даних літератури з екстракції лікарської рослинної сировини різними розчинниками показав, що для одержання настоек частіше за все використовують водно-спиртові суміші різної концентрації. Екстрагент підбирають у кожному конкретному випадку з урахуванням розчинності цільових біологічно активних речовин.

Рослини, які входять до складу збору “Бронхофіт”, такі як корені алтеї, корені девясилу, корені солодки та інші містять високомолекулярні вуглеводи: пектини, слизи, полісахариди, прості цукри, які дуже добре екстрагуються водою. Інші

компоненти збору, такі як трава чебрецю, трава м'яти, листя шавлії, листя кропиви, квітки ромашки, квітки нагідків, квітки бузини та корені айру містять ефірну олію, феноли, флавоноїди, які краще екстрагуються 70% етиловим спиртом. Оскільки для збору препарату “Бронхофіт” потрібні усі зазначені вище біологічно активні речовини, доцільно априорі припустити, що різні за полярністю речовини будуть екстрагуватися 40% спиртом.

Для одержання настойки необхідно було вибрати оптимальний екстрагент та раціональний метод екстрагування суміші лікарської рослинної сировини фармакопейного подрібнення. При виборі оптимального екстрагенту враховували наступні чинники: здатність екстрагенту максимально вилучати весь комплекс біологічно активних речовин, бути при цьому придатним для прийому всередину, а також чинити мінімальний негативний вплив на організм. З метою підтвердження вище сказаного нами були проведені дослідження по екстрагуванню біологічно активних речовин збору етиловим спиртом різних концентрацій. Як екстрагент використовували спирт етиловий 30%, 40%, 50%, 60% та 70%. Результати досліджень наведені у табл. 2.

Як видно з даних табл. 2, зниження концентрації спирту до 30% призводить до недостатнього вилучення флавоноїдів у формі агліконів, глікозидів, терпеноїдів і ефірної олії, а концентрація спирту вище 40% не дозволяє вилучити у достатній кількості полісахаридний комплекс, пектини та інші флавоноїди. Отже, в якості екстракту для вилучення біологічно активних речовин із суміші лікарської рослинної сировини збору “Брон-

Таблиця 2
Залежність вилучення екстрактивних речовин від концентрації екстрагенту

Зразок	Концентрація спирту етилового, %	Сухий залишок, %	Флавоноїди, %	Полісахариди, %
1	30	2,05	0,0186	0,255
2	40	1,97	0,0235	0,241
3	50	1,82	0,0205	0,179
4	60	1,55	0,0192	0,148
5	70	1,41	0,0176	0,088

Примітка: наведені дані є середніми значеннями п'яти визначень.

Таблиця 3
Характеристика об'єктів дослідження за кількісним вмістом БАР

№ п/п	Метод одержання настойки	Вміст екстрактивних речовин, %	Вміст флавоноїдів, %	Вміст полісахаридів, %
1	Мацерація	1,525	0,0248	0,214
3	Перколяція	1,823	0,0270	0,255
5	Прискорена дробова мацерація	1,721	0,0280	0,241

Примітка: наведені дані є середніми значеннями п'яти визначень.

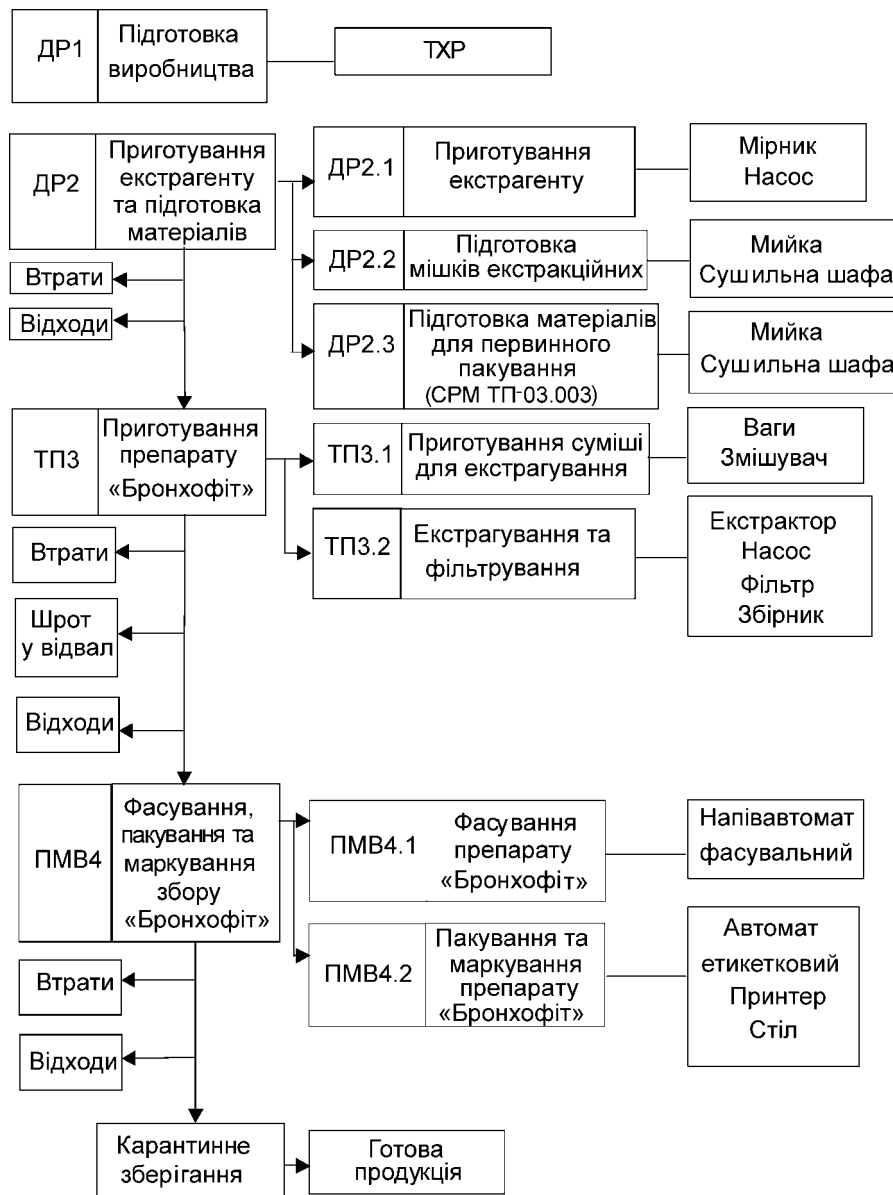


Рис. Блок-схема процесу одержання настойки "Бронхофіт"

хофіт" доцільно використовувати 40% етиловий спирт.

Результати експерименту наведені в табл. 2 і підтверджують теоретичні припущення, зроблені до проведення дослідів.

Однією з умов максимального виснаження природної сировини є також співвідношення сировина : екстрагент. У лабораторних умовах нами були приготовані витяжки у традиційному для настоек співвідношенні 1:5 із використанням спирту етилового 40%. Для суміші лікарської рослинної сировини збору "Бронхофіт" з розмірами часток від 0,5 мм до 5 мм ми проводили мацерацію, перколяцію та прискорену дробову мацерацію протягом 24 год за відомими методиками. В отриманих настоянках визначали вміст екстрактивних речовин, флавоноїдів та полісахаридів згідно з методиками, описаними у ДФ України та АНД

на настойку "Бронхофіт". Результати досліджень наведені у табл. 3.

За результатами табл. 3 можна зробити висновок, що усі зразки отриманих настоек у співвідношенні сировина:екстрагент 1:5 відповідають нормативам АНД за вмістом екстрактивних речовин, флавоноїдів і полісахаридів. Дещо більший вміст БАР був у настоянках, отриманих методами перколяції та прискореної дробової мацерації. Отже, для подальшої розробки промислової технології виробництва настойки "Бронхофіт" слід дотримуватися співвідношення сировини до екстрагенту 1:5 згідно з ДФУ для настоек без вмісту сильнодіючих речовин методом дробової мацерації або перколяції.

Таким чином, у результаті проведення досліджень нами були визначені оптимальні технологічні параметри одержання настойки складної "Бронхофіт". Концентрація спирту етилового ста-

новить 40%; співвідношення сировини до екстрагенту 1:5; метод екстрагування — дробова мацерація або перколяція. Вміст екстрактивних речовин — не менше 1,525%-1,970%; суми флавоноїдів — 0,0235%-0,0270% та полісахаридів — 0,241%-0,255%.

На підставі отриманих даних нами була розроблена технологічна схема процесу одержання настойки складної “Бронхофіт”, яка представлена на рис.

ВИСНОВКИ

1. Нами були визначені оптимальні технологічні параметри одержання настойки складної “Бронхофіт”.

2. Концентрація спирту етилового становить 40%; співвідношення сировини до екстрагенту 1:5; метод екстрагування — дробова мацерація або перколяція. Вміст екстрактивних речовин — не менше 1,525%-1,970%; суми флавоноїдів — 0,0235%-0,0270% та полісахаридів — 0,241%-0,255%.

3. У результаті досліджень та враховуючи можливість існуючого промислового обладнання розроблена технологія настойки складної “Бронхофіт”.

4. Розроблена технологічна схема отримання настойки складної “Бронхофіт” у промислових умовах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. XI изд. Вып. 1. — М.: Медицина, 1987. — 334 с.
2. Государственная фармакопея СССР. XI изд. Вып. 2. — М.: Медицина, 1990. — 398 с.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: PIPEP, 2001. — 556 с.
4. Писковацький Ю.Г., Вишневська Л.І., Георгіяниці В.А. // Вісник фармації. — 2007. — №1 (49). — С. 17-19.
5. Писковацький Ю.Г., Вишневська Л.І., Георгіяниці В.А. // Укр. вісник психоневрол. — 2006. — Т. 14, вип. 2 (47), додаток. — С. 92-96.
6. Турищев С.Н. Фитотерапия. — М.: ACADEMIA, 2003. — 301 с.
7. Bringmann G., Messer K., Wolf K. // M. Phytochemistry. — 2002. — Vol. 60. — P. 389-397.
8. Bringmann G., Rubenacker M., Geuder T. Ake' Assi // L. Phytochemistry. — 1991. — Vol. 30. — P. 3845-3847.
9. Bringmann G., Holzgrabe U., Hoerr V., Stich G. // Pharmazie. — 2003. — Vol. 58. — P. 343-346.
10. Clayden J., Greeves N., Warren S., Wothers P. Organic Chemistry: Oxford University Press. — Oxford, 2001. — 450 p.
11. Jussi-Pekka Rauha. The search for biological activity in Finnish plant extracts containing phenolic compounds: Acad. diss. — Helsinki, 2001. — 72 p.

УДК 615.322: 615.451.16: 615.014.2: 616.233-002

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ ТЕХНОЛОГИИ НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА “БРОНХОФИТ”
Л.И.Вишневская, Ю.Г.Писковацкий, С.В.Гарная, В.А.Георгияниці

Проведены технологические исследования экстракции комплекса лекарственных растений методами мацерации, перколяции и ускоренной дробной мацерации, а также получена настойка сложная “Бронхофит”. В качестве экстрагента использовали спирт этиловый 30%, 40%, 50%, 60% и 70%. На основе проведенного анализа по содержанию экстрактивных веществ и сумме флавоноидов и полисахаридов выбран оптимальный экстрагент и рациональный метод экстрагирования. Установлено, что оптимальным по полноте извлечения активно действующих веществ является метод перколяции; оптимальным экстрагентом — спирт этиловый 40%. Разработана технология настоек сложной “Бронхофит” для лечения бронхолегочных заболеваний и блок-схема ее производства в промышленных условиях.

UDC 615.322: 615.451.16: 615.014.2: 616.233-002

THE RESEARCH IN THE FORMULATION DEVELOPMENT OF A NEW DRUG “BRONCHOPHYT”
L.I.Vishnevskaya, Yu.G.Piskovatsky, S.V.Garnaya, V.A.Georgiyants

The technological research of the extraction of the medicinal plants complex by maceration, percolation and forced fine maceration methods has been performed and as a result “Bronchophyt” complex tincture has been obtained. Ethyl alcohol of 30%, 40%, 50%, 60% and 70% has been used as an extractant. On the basis of the analysis conducted by the content of extracting substances, sum of flavonoids and polysaccharides the optimal extractant and the efficient method of extraction have been chosen. It has been determined that percolation is the optimal method of the tincture production by the complete extraction of the active substances, and 40% ethyl alcohol is the optimal extractant. The formulation of the “Bronchophyt” complex tincture for treating bronchial and pulmonary diseases and the flow chart of its industrial production have been developed.

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

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

УДК 615.1 (075.8)

ОРГАНІЗАЦІЙНІ ЗАСАДИ ДЕРЖАВНОГО ТА РЕГІОНАЛЬНОГО УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЮ ГАЛУЗЗЮ: АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТЕОРІЇ ТА ПРАКТИКИ

А.С.Немченко, В.М.Хоменко, І.К.Ярмола

Національний фармацевтичний університет
Донецький медичний університет

Проведене дослідження зарубіжного досвіду ефективних систем державного управління охорони здоров'я та фармацевтичної галузі Великої Британії та Німеччини показало, що можливим джерелом фінансування регуляторних органів і науково-дослідних інститутів є сама фармацевтична галузь економіки. Визначені основні теоретичні положення організаційних засад державного управління галуззю по "горизонталі" та по "вертикалі". З урахуванням нормативно-правових протиріч, що склалися щодо статусу урядового органу, запропоновано концептуальну модель державного та регіонального управління фармацевтичною галуззю.

Фармація України історично має лідируючі позиції в освіті, науці та на практиці: зокрема щодо високого рівня розвитку фармацевтичної промисловості та аптечної мережі. Разом з цим на початку ХХІ століття у світовій практиці відбувається зміна тенденцій та пріоритетів: фармацевтична індустрія набуває рівноправного положення з охороною здоров'я, що повною мірою відноситься і до вітчизняної фармацевтичної галузі. Слід вважати, що саме ці об'єктивні обставини стали серйозним приводом для появи актуальної та гострої проблеми створення в Україні єдиного регуляторного органу державного управління фармацевтичною галуззю. Переважна більшість учасників фармацевтичного ринку як учених, так і практиків сходиться на тому, що в даній проблемі мова не йде про ідею такого регуляторного органу, а про організаційні засади її реалізації на основі сучасних науково-правових методів [4, 5].

Метою даної статті є теоретико-практичне обґрунтування сучасних організаційних засад державного управління фармацевтичною галуззю згідно з міжнародними нормами.

В умовах проголошеної інтеграції України до ЄС потрібен досвід країн-членів ЄС, які мають

розвинений фармацевтичний сектор економіки. Такими країнами є Великобританія та Німеччина, які входять до п'ятірки світових лідерів з продажу ліків, мають розвинену фармацевтичну промисловість та систему обігу лікарських засобів, а головне — ефективну структуру державного та суспільного регулювання галуззю.

Великобританія. Фармацевтична галузь є значною за потенціалом, у т.ч. за науковими дослідженнями (охоплює 10% світових та 50% європейських капіталовкладень), а також є прибутковою та конкурентоспроможною [3, 7].

Національна служба охорони здоров'я (National Health Service-NHS) та Агентство з регулювання обігу лікарських засобів і медичної продукції (UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency — MHRA) є головними регуляторними органами, що не мають звичної для нас ієрархії управління та підпорядкованості. До основних обов'язків MHRA як національного регуляторного органу входить забезпечення безпечного використання ЛЗ та підтримка ефективного розвитку галузі. У структурі MHRA є три управління, а саме ліцензування, постліцензування, інспекцій та санкцій, в яких працюють близько 750 співробітників.

MHRA є одним з небагатьох регуляторних органів в Європі, який повністю фінансується шляхом обслуговування організацій галузі: 60% коштів надходять за подання заявок на маркетинг, а 40% — щорічні збори, що вносяться за період дії дозволу на проведення клінічних випробувань. Таким чином, джерелом фінансування MHRA стала фармацевтична галузь, а сам регуляторний орган одержав фінансову незалежність від уряду. На думку фахівців, це укріпило систему цінностей та довіру до органів влади [8].

Взаємовідносини між MHRA та галуззю є досить тісними: виробляються загальні цілі, процес узгодження рішень, практикуються взаємний об-

мін кадрами, постійні консультації. Багато керівників МНРА раніше працювали в організаціях галузі. Співробітники регуляторного органу та учасники галузі стали єдиним співтовариством. Цьому сприяє діяльність асоціації фармацевтичної промисловості та інших професійних організацій, які здійснюють суспільне регулювання, наприклад, атестацію фармацевтичних кадрів.

Більшу частину інформації компанії представляють МНРА на основі суворої конфіденційності. Розголошення цієї інформації загрожує МНРА судовими позовами, тому цей орган управління дуже рідко виступає як обвинувач. Багаторічна спільна робота МНРА з організаціями галузі сприяла формуванню взаємної довіри. Разом з цим відмічається недостатня публічність у діяльності регуляторних органів та стверджується необхідність більш жорсткої позиції з приводу проблеми “медикалізації” надмірного споживання ліків [8].

Німеччина. Державна політика у сфері фармації спрямована на рівновагу цілей розвитку охорони здоров'я та промисловості. Фармацевтична промисловість (понад 1100 компаній) є однією з найбільш потужних та розвинених у світі, її продукція складає значну частину експорту [6]. Для системи державного управління фармацевтичною галуззю характерне поєднання сильної “вертикалі” управління (обов'язковість рішень вищого органу для нижчих) з ефективною “горизонталлю” (колегіальне прийняття рішень та укладання договорів між суб'єктами).

У охороні здоров'я та фармації Німеччини три рівні управління: федеральний, регіональний та корпоративний. Основою німецької страхової медицини є лікарняні каси, об'єднані в квазідержавні корпорації. Ці корпоративні організації затверджують саморегулюючі структури управління та їх фінансування. Діяльність цих організацій заснована на принципах обов'язкового членства та внутрішньої демократії.

Федеральне Міністерство охорони здоров'я та соціального забезпечення (далі Міністерство) у 2002 році було реорганізовано відповідно до вісьмох напрямків, кожний з яких розділено на 2-3 більш вузькі області, а саме: управління; загальноєвропейська і міжнародна політика в сфері охорони здоров'я, фармацевтичного забезпечення та ін. У Міністерстві працюють федеральні інспектори з питань обігу наркотичних лікарських засобів.

У реалізації контрольно-дозвільних функцій, науково-консультативної діяльності, інформаційному обслуговуванні населення, вчених та практиків Міністерству допомагають підпорядковані федеральні інститути, в т.ч. Федеральний інститут лікарських засобів та медичної техніки (BfArM). Це національний регуляторний орган фармацевтичної галузі, в якому працюють понад 1000 співробітників і який має такі основні функції: реєстрація ЛЗ, виробів медичного призначення та медичної техніки; видача ліцензій на ЛЗ; здійсне-

ння експертизи нормативно-технічної документації, а також фармацевтичний нагляд за безпекою ліків та медичної техніки. Відповідно до німецького законодавства про ЛЗ проводиться робота трьох видів експертів: **внутрішні**, виключно спеціалісти Федерального інституту — BfArM, які мають доступ до конфіденційної інформації фармацевтичних компаній та приймають рішення про реєстрацію препарату; **зовнішні** (проводять експертизу клінічних даних), які працюють за контрактом, не мають доступу до конфіденційної інформації, а також не беруть участі у процесі реєстрації препаратів; **незалежні**, як правило, науковці з університетів, які на договірній основі готують матеріали до офіційної експертизи препаратів.

Фінансування Федерального інституту здійснюється за рахунок госпрозрахункової діяльності, а саме проведення експертизи нормативно-технічної документації, реєстрації лікарських препаратів та інших зборів. Аналогічна процедура експертизи нормативної документації передбачена й українським законодавством про ЛЗ, але, на жаль, вона не застосовується через неефективну систему державного управління.

На регіональному рівні згідно з вертикаллю управління галуззю у структурі земельних міністерств працюють функціонують департаменти охорони здоров'я, до яких входять відділи лікарських засобів та нагляду за діяльністю фармацевтів та їх професійних організацій.

У німецькій моделі регуляторної політики у фармації раціонально поєднуються державне та суспільне регулювання. Найбільш впливовою організацією фармацевтів є Асоціація німецьких фармацевтів, яка представляє інтереси приватних фармацевтів. Разом з Палатою фармацевтів вона утворює Союз фармацевтичних асоціацій. У системі суспільного управління Німеччини діють ще чотири професійних об'єднання: Асоціація дослідницьких фармацевтичних компаній (42 компанії — 2/3 ринку ліків); Федеральна асоціація фармацевтичної промисловості (близько 300 невеликих компаній); Федеральна асоціація виробників безрецептурних ЛЗ (320 членів); Німецька асоціація виробників непатентованих ЛЗ (27 членів).

Україна. Маючи високий науковий і промисловий потенціал та об'єктивні галузеві ознаки (освіта, наука, виробництво, контроль якості ЛЗ, система їх реалізації, інформаційне поле), вітчизняна фармація як за радянських часів, так і за роки незалежності характеризувалась постійною зміною підходів, принципів та органів державного управління, цей процес був хаотичним та авторитарним щодо пошуку ефективних принципів управління, їх співвідношення: системних та галузевих, організаційних та структурно-функціональних, централізації і децентралізації. Як свідчить історичний аналіз змін у центральних, урядових та інших органах державного управління галуззю, ще з самого початку в їх організації був закладе-

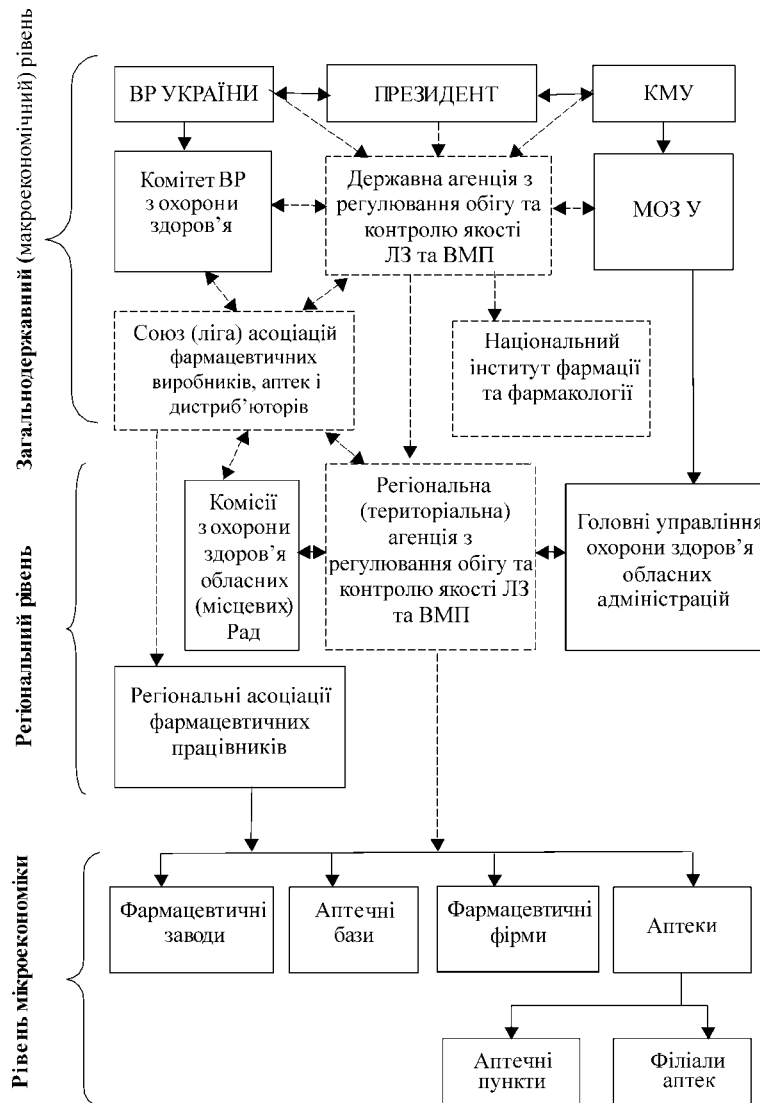


Рис. Концептуальна модель державного та регіонального управління фармацевтичною галуззю.

ний принцип множинності державницьких засад та дублювання окремих повноважень різними державними структурами управління галуззю [5, 7]. Аналіз нормативно-правових актів (НПА) свідчить про спроби створення центрального органу державного управління галуззю, який би мав автономне положення, певну структурно-функціональну незалежність по відношенню до МОЗ України: наприклад, організація центрального органу виконавчої влади — Національного агентства з контролю за якістю та безпекою продуктів харчування, лікарських засобів та виробів медичного призначення (Національного агентства) (1998 р.). Загалом це було прогресивним кроком до європейської інтеграції, так як Національне агентство, одержавши статус регуляторного органу, мало повноваження розробляти та приймати НПА з питань, що входили до його компетенції. Проте були й певні протиріччя: Національне агентство як центральний орган управління було підпорядковане іншому центральному органу — МОЗ України; одночасно в 1999 році діяло два органи

державного управління — Національне агентство та Держкоммедбіопром, які дублювали певні повноваження та завдання. Така реорганізація призвела до необґрунтованого збільшення державного апарату та нерационального використання бюджетних коштів на його утримання. Загалом проблема фінансування як державних, так і регіональних органів управління фармацевтичною галуззю є найважливішою та ключовою у процесі реформування.

Аналіз нової редакції Закону України “Про Кабінет Міністрів України”, статей 1 та 23, показав відсутність поняття урядовий орган, яким є Державна служба лікарських засобів [2]. Це нормативно-правове протиріччя потребує гармонізації українського законодавства до норм фармацевтичного законодавства ЄС, потрібне чітке визначення, що необхідно створювати в подальшому як єдиний регуляторний орган: чергове Міністерство фармацевтичної промисловості чи Агенцію лікарських засобів європейського типу [1]. Основні положення таких агенцій закладені в останніх зако-

нопроектах “Про структуру органів виконавчої влади”, “Про центральний орган виконавчої влади”. На часі можуть з’явитись й нові проекти щодо реформування системи державного управління.

Проведений нами аналіз закордонного та вітчизняного досвіду державного і регіонального управління фармацією дозволив сформулювати основні теоретичні положення організаційних засад управління галуззю: *I. Ефективне співвідношення централізації та децентралізації, оптимізація управлінських рішень по “горизонталі” та “вертикалі”.* *II. Раціональне фінансування за рахунок скорочення бюджетних коштів на утримання органів управління галуззю, а також максимальне залучення та легалізація коштів підприємств і організацій за виконання процедур реєстрації ЛЗ, ліцензування виробництва, оптової та роздрібною реалізації ЛЗ.* *III. Розвиток суспільного управління у фармації через громадські професійні асоціації, базуючись на Етичному кодексі фармацевтичних працівників.*

Виходячи із зазначених положень, у процесі реформування вітчизняної фармації, на наш погляд, доцільно запровадити модель державного та регіонального управління (представлена на рисунку). Запропонована модель передбачає створення Державної агенції з регулювання обігу та контролю якості ЛЗ та ВМП (можливий варіант назви) — далі Державна агенція як єдиний центральний орган виконавчої влади, що об’єднує діючі урядові та інші органи щодо обігу ЛЗ та контролю їх якості, по “горизонталі” управління

галуззю, а також відповідні Регіональні агенції по “вертикалі” управління на базі діючих Державних інспекцій з контролю якості ЛЗ. Основна функція Державної агенції — регуляторна, яка передбачає розробку та видачу законодавчих і нормативно-правових актів, гармонізованих до міжнародних вимог і стандартів належних практик. На загальнодержавному рівні управління галуззю нами запропоновано організувати підпорядкований Державній агенції Національний інститут фармації та фармакології (на базі одного з діючих), який повинен працювати виключно на потреби галузі щодо внутрішньої експертизи з реєстрації ЛЗ, ліцензування, сертифікації та ін. На вимогу сьогодні доцільною є ідея об’єднання діючих асоціацій в Союз (лігу) асоціацій фармацевтичних працівників.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз зарубіжного досвіду державного управління галуззю у Великобританії та Німеччині свідчить, що фармація як розвинена галузь економіки може бути джерелом фінансування регуляторних органів та галузевих науково-дослідних інститутів, які працюють виключно на їх замовлення.

2. На основі запропонованих основних теоретичних положень організаційних засад управління галуззю з урахуванням нормативно-правових протиріч, що склалися, запропонована концептуальна модель державного та регіонального управління фармацією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гудзенко О. // *Аптека*. — №30 (608). — 2007. — С. 2.
2. Закон України “Про Кабінет Міністрів України” // *Відомості Верховної Ради України (ВВР)*. — 2007. — №11. — С. 94-100.
3. Полякова Д.С. // *Укр. мед. часопис*. — 2005. — №6 (50). — С. 7-21.
4. Хоменко В.М., Немченко А.С., Ярмола І.К. // *Вісник фармації*. — 2006. — №2 (46). — С. 35-40.
5. Чумак В.Т. // *Аптека*. — 2006. — №42 (563). — С. 97.
6. Busse R., Riesberg A. *Health care systems in transition: Germany Copenhagen. WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and policies, 2004-2005.*
7. *Great Britain Department of Health (2005) Government Response to the Health Committee’s Report on the Influence of Pharmaceutical Industry. Presented to Parliament by the Secretary of State for Health by Command of Her Majesty. — September 2005 (<http://www.tso.co.uk/bookshop>).*
8. *House of Commons Health Committee. The Influence of the Pharmaceuticals Industry. Fourth Report of session 2004-2005 (<http://www.publications.parliament.uk/pa/cm/cmhealth.htm>).*

УДК 615.1 (075.8)

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ПРИНЦИПЫ ГОСУДАРСТВЕННОГО И РЕГИОНАЛЬНОГО УПРАВЛЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛЮ: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ

А.С.Немченко, В.Н.Хоменко, И.К.Ярмола

Проведенное исследование зарубежного опыта государственного управления здравоохранением и фармацевтикой Великобритании и Германии показало, что возможным источником финансирования регуляторных органов и научно-исследовательских институтов является сама фармацевтика как развитая отрасль экономики. Определены основные теоретические положения организационных принципов государственного управления отраслью по “горизонталю” и “вертикали”. С учетом нормативно-правовых противоречий, сложившихся относительно статуса правительственного органа, предложена концептуальная модель государственного и регионального управления фармацевтикой.

UDC 615.1 (075.8)

THE ORGANIZATIONAL PRINCIPLES OF THE STATE AND REGIONAL MANAGEMENT IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY: ACTUAL PROBLEMS OF THEORY AND PRACTICE

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

The research of the foreign experience of the state management of health care and pharmacy in Great Britain and Germany conducted has shown that as developed branch of economy pharmacy itself can be a possible source of financing the regulator organs and scientific institutions. The basic theoretical statements of the organizational principles of the state management of the pharmaceutical industry on the horizontal and vertical lines have been determined. Taking into account the normative and legal contradictions in relation to the governmental organ status the conceptual model of the state and regional management of pharmacy has been offered.

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

УДК 615.12:339.138

ОЦІНКА ВПЛИВУ ФАКТОРІВ МАКРОСЕРЕДОВИЩА НА РОБОТУ АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДІВ

З.М.Мнушко, І.В.Підліснюк, І.В.Пестун

Національний фармацевтичний університет

Вивчені характеристики факторів маркетингового середовища фармацевтичних організацій. Науково обгрунтована модель кількісної оцінки впливу факторів маркетингового макросередовища на роботу фармацевтичних організацій на прикладі аптек. Виділені сфери макросередовища фармацевтичної організації, які чинять вплив на її функціонування. Розраховані коефіцієнти успішності та стабільності діяльності аптек. Визначено резерви розвитку фармацевтичної організації для кожної сфери макросередовища. Показана необхідність відстеження змін, які відбуваються в макросередовищі, та адаптації до цих змін діяльності фармацевтичних організацій.

На даному етапі середовище функціонування українських фармацевтичних підприємств характеризується підвищенням рівня динамічності та невизначеності. Нестабільність економічної кон'юнктури, жорсткість конкуренції, зміни в соціально-демографічному складі, підвищення вимог споживачів до виробленого продукту, скорочення життєвого циклу товару значною мірою ускладнюють управлінський процес, а перспективи розвитку стають усе менш передбачуваними. Щоб зберегти і посилити своє положення на ринку, фармацевтичному чи аптечному підприємству важливо вчасно помітити зміни, які впливають на його діяльність, визначити та реалізувати заходи, спрямовані на адаптацію підприємства до нових реалій.

Загальні питання вивчення маркетингового середовища розглядаються у працях багатьох авторів [1, 4-12], але низка проблем методичного і практичного характеру у сфері аналізу впливу маркетингового середовища на роботу фармацевтичних організацій розглянута недостатньо.

Метою даної роботи є обгрунтування моделі оцінки впливу факторів маркетингового середовища на роботу фармацевтичних організацій. Серед методів, які були використані в ході роботи, — опитування та моделювання.

Фармацевтична організація, яка згідно з системним підходом до управління є відкритою системою, функціонує у взаємозв'язку з середови-

щем, що її оточує, так званим маркетинговим середовищем. Маркетингове середовище складається з мікро- та макросередовища, які, у свою чергу, формують великі групи факторів. Зміни в макрооточенні підприємство не може контролювати, тому воно змушене швидко адаптуватися до цих змін у своїй діяльності. При оцінці факторів маркетингового середовища необхідно враховувати їх наступні характеристики:

- *взаємозалежність* усіх факторів маркетингового середовища, коли зміна одного з них призводить до зміни інших;
- *складність* маркетингового середовища, що характеризується значною кількістю, різноманітністю та значимістю факторів, які впливають на це середовище;
- *рухомість і динамічність* маркетингового середовища, тобто швидкість зміни оточення фармацевтичного підприємства;
- *невизначеність* маркетингового середовища, яка полягає в обмеженості інформації і невпевненості в її достовірності;
- *непередбачуваність* середовища маркетингу — неможливість (важкість) прогнозування розвитку, окремих змін середовища в якісному, кількісному та часовому вимірах;
- *контрольованість* середовища маркетингу, тобто можливість чи неможливість контролювати це середовище фармацевтичною фірмою, впливати на нього у бажаному напрямку [3, 4].

Однією з основних умов успішної діяльності фармацевтичних підприємств є необхідність використання сучасних підходів до дослідження їх маркетингового середовища, що потребує розробки і впровадження моделі кількісної оцінки впливу факторів маркетингового середовища на роботу фармацевтичних організацій. Наукове обгрунтування моделі, зображеної на рис. 1, дозволить визначити ступінь успіху функціонування фармацевтичної організації при відомих сферах оточення. По-перше, слід виділити сфери макросередовища фармацевтичної організації, які чинять вплив на її функціонування, для якісної характеристики яких виділяють певні ознаки, представлені в табл. 1.

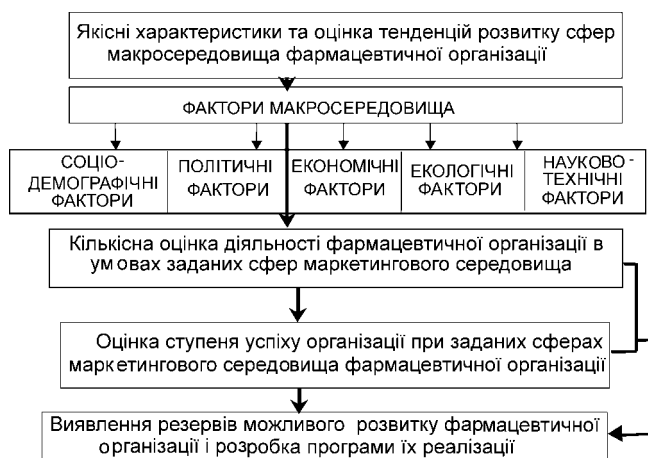


Рис. 1. Модель кількісної оцінки впливу факторів макросередовища на роботу фармацевтичної організації.

Наступний етап полягає в диференційованій кількісній оцінці діяльності фармацевтичної організації в умовах певної сфери макросередовища.

Аналіз моделі кількісної оцінки впливу факторів маркетингового середовища на роботу фармацевтичних організацій здійснено нами на прикладі роботи спеціалізованої аптеки гормональних ліків (умовне позначення аптека А) і на прикладі міжлікарняної аптеки (умовне позначення аптека Б).

Для реалізації третього етапу нами були отримані експертні оцінки керівників виділених аптек, які кількісно оцінили характеристики діяльності аптеки А і Б за кожною сферою макросередовища за 9-бальною шкалою (табл. 2). Після цього побудовано профіль оцінок діяльності аптек А і Б для кожної сфери макросередовища організації. Встановлено, що середні оцінки діяльності виділених аптек розташовані на межі зони слабких боків і зони рівноваги. Для визначення ступеня успіху функціонування фармацевтичної організації при відомих сферах макросередовища були побудовані радіальні діаграми сфер оточення організацій для

аптек А і Б, на яких виділені три зони: перша — радіус оцінки до 3 балів — зона невдач організації; друга — 3–6 балів — зона рівноваги організації; третя — 6–9 балів — зона успіху організації [4].

На радіальній діаграмі, представлений на рис. 2, відзначені середні значення кількісних оцінок діяльності аптеки А для кожної сфери оточення, при цьому ОА (політична сфера) складає 4,5; ОВ (економічна сфера) — 4,2; ОС (екологічна сфера) — 3,5; ОD (науково-технічна сфера) — 4,3; ОЕ (соціо-демографічна сфера) — 4, відповідно для аптеки Б середні значення кількісних оцінок складають 3,7; 3,7; 3,8; 3,8; 3,8. Отримані результати свідчать про нестабільне положення виділених аптек, проте остаточні висновки можна зробити після розрахунку коефіцієнтів стабільності та успішності. Для цього було визначено площу S отриманої фігури ABCDE для аптек А і Б, розраховано коефіцієнти стабільності та успішності аптек.

$$S_{ABCDE} = S_{OAB} + S_{OBC} + S_{OCD} + S_{ODE} + S_{OEA}$$

При цьому площу кожного з трикутників обчислено за формулою Герона:

$$S = \sqrt{p(p-a)(p-b)(p-c)},$$

де: $p = 1/2$ периметра трикутника;
 a, b, c — сторони трикутника.

Дві сторони кожного трикутника a і b — величини відомі: середні оцінки діяльності фармацевтичної організації в умовах даного оточення. Третю сторону визначають за виразом:

$$c = \sqrt{a^2 + b^2 - 2ab \cdot \cos 72^\circ}.$$

Коефіцієнт стабільності організації розраховується як співвідношення S_{ABCDE} до $S_{A_2B_2C_2D_2E_2}$. Коефіцієнт стабільності аптеки А складає 0,47; аптеки Б — 0,41 при оптимальній величині 1,0.

Коефіцієнт успішності організації розраховується як співвідношення S_{ABCDE} до $S_{A_3B_3C_3D_3E_3}$.

Таблиця 1

Якісні характеристики сфер макросередовища фармацевтичної організації

Сфера макросередовища організації	Ознаки сфери макросередовища фармацевтичної організації
ПОЛІТИЧНА	Вплив законів на діяльність фармацевтичних організацій; обмеження діяльності фармацевтичних організацій з боку держави
ЕКОНОМІЧНА	Доходи населення; рівень інфляції; введення ПДВ на фармацевтичні товари; ріст рівня цін; умови надання (або отримання) кредиту
ЕКОЛОГІЧНА	Збільшення забрудненості навколишнього середовища; підвищення вартості енергетичних та природних ресурсів
НАУКОВО-ТЕХНІЧНА	Поява нових технологій виробництва ЛП; поява оригінальних ЛП, "суперліків"; удосконалення технології виробництва ЛП; розвиток комп'ютеризації організації; удосконалення інформаційної системи; збільшення питомої ваги висококваліфікованих працівників у кадровому складі організації; розширення співробітництва з НДІ та вищими навчальними закладами; жорсткість державного контролю за доброякісністю і безпекою ЛП та ВМП
СОЦІО-ДЕМОГРАФІЧНА	Демографічна структура населення; захворюваність; доступність інформації; рекламні кампанії; каціональні традиції у лікуванні; рівень самолікування; зниження рівня народжуваності; міграція населення; старіння населення

Таблиця 2

Кількісна оцінка діяльності аптек в умовах визначеної сфери макросередовища

Сфера макросередовища аптеки	Характеристики аптеки	Бальна шкала								
		зона слабких боків аптеки			зона стабільності			зона сильних боків аптеки		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
ПОЛІТИЧНА	Виробництво Фінанси Кадри Управління Інновація Маркетинг									
ЕКОНОМІЧНА	Виробництво Фінанси Кадри Управління Інновація Маркетинг									
ЕКОЛОГІЧНА	Виробництво Фінанси Кадри Управління Інновація Маркетинг									
НАУКОВО-ТЕХНІЧНА	Виробництво Фінанси Кадри Управління Інновація Маркетинг									
СОЦІО-ДЕМОГРАФІЧНА	Виробництво Фінанси Кадри Управління Інновація Маркетинг									

Для аптеки А він складає 0,21; для аптеки Б — 0,18. Як свідчать отримані дані, коефіцієнти успішності виділених аптек надзвичайно низькі (0,18 і 0,21 відповідно). Робота цих аптек є також нестабільною, що свідчить про слабкі позиції цих аптек на фармацевтичному ринку в умовах виділених сфер макросередовища.

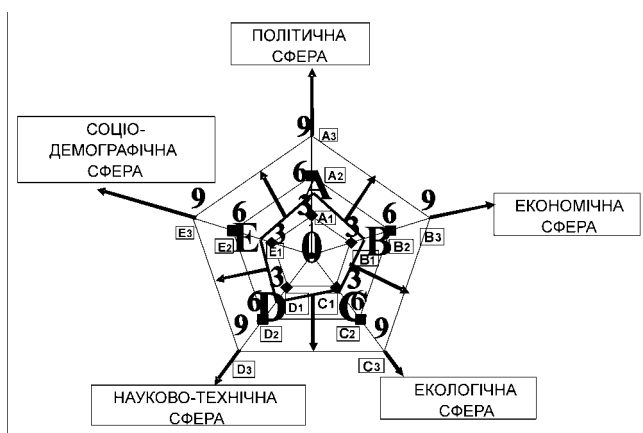


Рис. 2. Радіальна діаграма інтегрованої оцінки діяльності аптеки А при заданому макросередовищі.

У подальшому було виявлено резерви можливого розвитку організації. Резерви розвитку організації визначаємо для кожної сфери макросередовища організації, у якій середні значення показників оцінки діяльності розташовані в “зоні невдач” і “зоні рівноваги” (рис. 2). Встановлено, що всі середні значення оцінки діяльності аптек розташовані на межі “зони рівноваги” і “зони невдач”, що свідчить про те, що аптеки не відстежують усі зміни, які відбуваються в макросередовищі, та не пристосовують у повній мірі свою діяльність до цих змін або не мають такої можливості. Показники аптеки А дещо кращі, ніж аптеки Б, про що свідчать коефіцієнти стабільності та успіху аптек. Проте для досягнення “зони успіху” аптекам необхідно відстежувати зміни маркетингового середовища і пристосовувати свою діяльність до цих змін. Резервами розвитку аптек А і Б є невикористані можливості поліпшення тих характеристик діяльності підприємства, кількісні значення яких розташовані в “зоні рівноваги” організації. Зокрема, це екологічна (вплив якої на діяльність аптеки відзначаємо через захворюваність споживачів) і соціо-демографічна сфери, а

також економічна, науково-технічна і політична сфери діяльності. Розкриття резервів розвитку аптек в усіх сферах при подальшій їх реалізації дозволить досягти “зони успіху” аптек.

ВИСНОВКИ

1. Науково обгрунтована модель кількісної оцінки впливу факторів маркетингового макросередовища на роботу фармацевтичних організацій на прикладі аптек.

2. На прикладі двох аптек розраховані коефіцієнти успішності. Визначено, що вони є надзви-

чайно низькими (0,21 і 0,18 відповідно). Встановлено, що робота цих аптек є також нестабільною (коефіцієнт стабільності аптеки А складає 0,47; аптеки Б — 0,41), що свідчить про слабкі позиції аптек на фармацевтичному ринку в умовах виділених сфер макросередовища.

3. Показано, що для розкриття резервів розвитку в усіх сферах аптекам необхідно відстежувати зміни, які відбуваються в макросередовищі, та пристосовувати у повній мірі свою діяльність до цих змін, що дозволить досягти “зони успіху” аптек.

ЛІТЕРАТУРА

1. Громовик Б.П., Борищук В.О., Мокрянин С.М., Кухар О.О. // *Фармац. журн.* — 2006. — №6. — С. 3-8.
2. Закотей М. // *Провизор.* — 2004. — №4. — С. 3-6.
3. Мнушко З.Н., Дихтярева Н.М. *Менеджмент и маркетинг в фармации. Ч.І. Менеджмент в фармации: Учеб. для фармац. вузов и факультетов / Под ред. З.Н.Мнушко.* — Х.: “Основа”; Изд-во УкрФа, 1998. — 255 с.
4. Наумова Л.М. *Прикладной маркетинг в деятельности фирмы: Учеб. пособие.* — М.: Элит, 2004. — 208 с.
5. Шемаєва Л.Г. // *Економіка розвитку.* — 2004. — №1 (29). — С. 99-106.
6. Brandon Ch., Drtina R. *Management accounting: strategy and control.* — New York: McGraw-Hill, 1997. — 906 p.
7. Doucette W. // *J. of Pharm. Marketing and Management.* — 1997. — Vol. 11, №3. — P. 3-23.
8. Lehmann D., Winer R. *Analysis for marketing planning.* — Homewood: IRWIN, 1988. — 175 p.
9. Malhotra S., Kondal A., Shafiq N., Sidnu S. // *J. of Pharm. Marketing and Management.* — 2004. — Vol. 16, №4. — P. 97-106.
10. Pritchard L., Perri M. // *J. of Pharm. Marketing and Management.* — 1997. — Vol. 11, №3. — P. 41-62.
11. Trombetta W., Cavanagh J. // *J. of Pharm. Marketing and Management.* — 1997. — Vol. 11, №4. — P. 3-20.
12. Velitchka D., Weitz B. // *J. of Marketing.* — 2006. — Vol. 70, №1. — P.17-19.

УДК 615.12:339.138

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ МАКРОСРЕДЫ НА РАБОТУ АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

З.Н.Мнушко, И.В.Подлеснюк, И.В.Пестун

Изучены характеристики факторов маркетинговой среды фармацевтических организаций. Научно обоснована модель количественной оценки влияния факторов маркетинговой макросреды на работу фармацевтических организаций на примере аптек. Выделены сферы макросреды фармацевтической организации, оказывающие влияние на ее функционирование. Рассчитаны коэффициенты успешности и стабильности деятельности аптек. Определены резервы развития фармацевтической организации для каждой сферы макросреды. Показана необходимость отслеживания изменений, происходящих в макросреде, и адаптации к этим изменениям деятельности фармацевтических организаций.

UDC 615.12:339.138

THE ESTIMATION OF INFLUENCE OF THE MACROENVIRONMENT FACTORS ON THE WORK OF PHARMACY INSTITUTIONS

Z.N.Mnushko, I.V.Podlesnyuk, I.V.Pestun

The characteristics of factors of the marketing environment of pharmaceutical organizations have been studied. The model of the quantitative estimation of influence of the marketing macroenvironment factors on the work of pharmaceutical organizations on the example of pharmacies has been scientifically grounded. The spheres of the pharmaceutical organization macroenvironment, which affect its functioning, have been selected. The coefficients of progress and stability of the pharmacies activity have been calculated. The development reserves of a pharmaceutical organization for every sphere of the macroenvironment have been determined. The necessity of monitoring the changes taken place in the macroenvironment and adaptation of pharmaceutical organizations activity to these changes has been shown.

Рекомендована д.х.н, професором О.І.Гризодубом

УДК 658.62.018.012

ПОБУДОВА ІНТЕГРОВАНОЇ СИСТЕМИ ЯКОСТІ НА СУЧАСНОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ ПОВІДОМЛЕННЯ 1. АНАЛІЗ СТАНДАРТІВ ТА РОЗРОБКА НАСТАНОВИ З ЯКОСТІ

О.А.Шестопал, Ю.В.Підпружников

Національний фармацевтичний університет
ЗАТ НВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод”

Проаналізовані та систематизовані вимоги міжнародних стандартів, які дозволяють організації логічно і послідовно об'єднати основні принципи загального менеджменту та менеджменту якості, охоплюють усі процеси та можуть бути використані у регулюванні діяльності сучасного фармацевтичного підприємства. Наведено підходи щодо побудови інтегрованої системи якості. Графічно встановлені межі дії стандартів у рамках інтегрованої системи управління якістю та визначено їх вплив на роботу всіх структурних підрозділів підприємства. Визначені та проаналізовані вимоги стандартів щодо розробки Настанови з якості в рамках інтегрованої системи управління якістю фармацевтичного підприємства. Запропонована оптимальна модель структури Настанови з якості для інтегрованої системи управління якістю фармацевтичного підприємства на прикладі ЗАТ НВЦ “Борщагівський ХФЗ”.

Концепції загальної якості є основою для постійного перетворення сучасних фармацевтичних компаній України на шляху інтеграції до європейських і світових економічних структур. Це забезпечує належну якість лікарських засобів на користь споживачів, сприяє подоланню технічних бар'єрів у сфері міжнародної торгівлі і виходу вітчизняних виробників на ринки інших країн та є необхідною передумовою вступу України у Всесвітню торгову організацію і Європейський Союз [3, 10].

Як правило, побудова системи управління підприємством починається з розробки системи управління якістю. Сучасні вимоги, пов'язані з побудовою систем якості на фармацевтичних підприємствах, однозначно демонструють необхідність узагальнення вимог різних стандартів [1, 12, 13]. При цьому найважливішим сенсом діяльності є задоволення всіх зацікавлених сторін.

Постановка завдання

Поповнення системи управління підприємством новими елементами дозволяє більш повно

охопити діяльність підприємства, упорядкувати її, створити новий потенціал для розвитку з метою глибшого задоволення зацікавлених сторін. Можна стверджувати, що сучасні системи управління є комплексними і включають декілька елементів. Тому впровадження якоїсь однієї вузько направленої системи або елемента (наприклад, тільки GMP) не вирішує проблеми ефективного і результативного функціонування підприємства в цілому.

Таким чином, актуальним є завдання зі створення на підприємствах фармацевтичної галузі інтегрованих систем управління якістю. У зв'язку з цим виникає проблема стиковки принципів управління якістю, що діють у різних регіонах, викладених у різних стандартах та поширених на різні продукти.

Ця публікація присвячена аналізу підходів до розробки інтегрованих систем якості з метою обґрунтування, розробки та впровадження оптимальної моделі структури Настанови з якості для інтегрованої системи управління якістю фармацевтичного підприємства на прикладі ЗАТ НВЦ “Борщагівський ХФЗ”.

Розробка та впровадження інтегрованої системи

Моделі стандартів ISO серії 9000, ISO 14000, галузевих стандартів, а також моделі премій на основі самооцінки є сильними пропозиціями для реформ систем менеджменту якості. Однак базовою основою системного менеджменту є міжнародні стандарти ISO серії 9000, які дозволяють організації логічно і послідовно об'єднати основні принципи загального менеджменту та менеджменту якості [2, 4, 8].

Загальноприйнятим початком побудови системи менеджменту організації є розробка вищим керівництвом політики, місії, бачення та стратегії розвитку, а також створення Настанови управління якістю. Зазвичай при створенні інтегрованої системи необхідно вирішити, якою має бути така Настанова. Чи це має бути єдиний документ, у якому буде викладений узагальнений опис всіх

Таблиця

Взаємозв'язок розділів стандартів щодо процесів, визначених на фармацевтичному підприємстві

Процес	Взаємозв'язок розділів стандартів	
	ДСТУ ISO 9001-2001	Настанова 42-01-2001 (GMP)
Управління з боку вищого керівництва	4.1, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 6.1, 8.1	5.1, 5.2.1, 5.2.2, 5.2.3, 5.2.4, 5.2.5, 5.2.6, 5.2.7
Управління документацією	4.2	5.4
Управління записами	4.2.4	5.4
Управління кадрами	6.2, 6.2.1	5.2, 5.2.1-5.2.7
Аналіз та вдосконалення	8.2.1, 8.2.3, 8.4, 8.5	5.8.3, 5.8.4, 5.9.3
Внутрішні аудита (самоінспекції)	8.2.2	5.9
Маркетинг	7.2, 7.3.2, 8.2.1	-
Розробка нових видів продукції	7.1, 7.3, 7.5.2	Додаток L
Оперативне планування	7.1	-
Закупівля	7.1, 7.4, 8.2.4, 8.3	5.5.25 — 5.5.34
Виробництво лікарських засобів	7.5, 8.2.4, 8.3	5.5
Контроль якості та управління невідповідною продукцією	7.4.2, 7.4.3, 8.2.4, 8.3	5.5.64, 5.6, 5.7
Оптова реалізація продукції	7.2.2, 7.2.3, 7.5.5	5.1.2 (з), 5.1.3.(з), 5.3.18-5.3.21, 5.3.23, 5.3.24
Рекламації та відкликання продукції	7.2.3, 8.2.1, 8.3	5.8
Фармакологічний нагляд	7.2.3, 8.3	5.8
Управління інфраструктурою	6.3	5.3.3, 5.1.0, 5.3.30-5.3.33
Управління відходами	6.4	5.5.43, 5.5.57, 5.5.61, 5.5.65
Управління метрологічним забезпеченням	7.6	5.3.12, 5.3.28, 5.3.40, 5.3.41
Управління приміщеннями та обладнанням	6.3, 6.4	5.3
Навчання та розвиток персоналу	6.2, 6.2.2	5.1.3, 5.2.8-5.2.20

систем менеджменту. Чи Настанова загального менеджменту організації та окремі Настанови для кожної системи. Чи взагалі окремі Настанови. Розглянемо детальніше ці питання.

Як зазначалося вище, як базову основу при побудові системи менеджменту доцільно використовувати стандарти ISO серії 9000. У той же час для сучасного фармацевтичного підприємства створення системи якості передбачає врахування як вимог Належної виробничої практики [9, 14], так і стандартів ISO серії 9000 [6, 7]. То ж при розробці Настанови управління якістю як основного документа, що описуватиме систему, виникає проблема врахування вимог вказаних стандартів, можливості та доцільності їх об'єднання.

Аналіз досвіду підприємств показує, що при створенні окремих Настанов, які описуватимуть дві системи якості, існує ризик створення паралельних систем. При цьому частина документів та робіт може дублюватися або бути неохопленою, що може призвести до конфліктних ситуацій [11].

Якщо ж говорити про створення Настанови загального менеджменту організації та окремих Настанов для кожної системи, то очевидно, що у

цьому випадку існує менше ймовірності дублювання робіт чи їх невиконання. У той же час виключити дублювання частини документів, зберігаючи при цьому загальну структуру Настанов, майже неможливо.

Таким чином, враховуючи загальну направленість стандартів ISO серії 9000 та Належної виробничої практики на якість продукції, доцільним бачиться створення єдиної Настанови, що в значній мірі спростить сприйняття інтегрованої системи якості та роботу з документацією і дозволить узагальнити вимоги вказаних документів.

Як же виглядатиме структура такої Настанови?

Проаналізуємо основні вимоги стандартів GMP [4] та ДСТУ ISO 9001-2001 [7]. Кожен з цих стандартів передбачає необхідність документування системи управління якістю (п.п. 5.1 та 4.1 відповідно). Однак більш детальні вимоги щодо структури і навіть назви такого документа у Настанові 42-01-2001 відсутні. У якості рекомендації пропонується використовувати відповідні стандарти ДСТУ ISO, наведені у додатку Q "Бібліографія". Розглянемо їх.

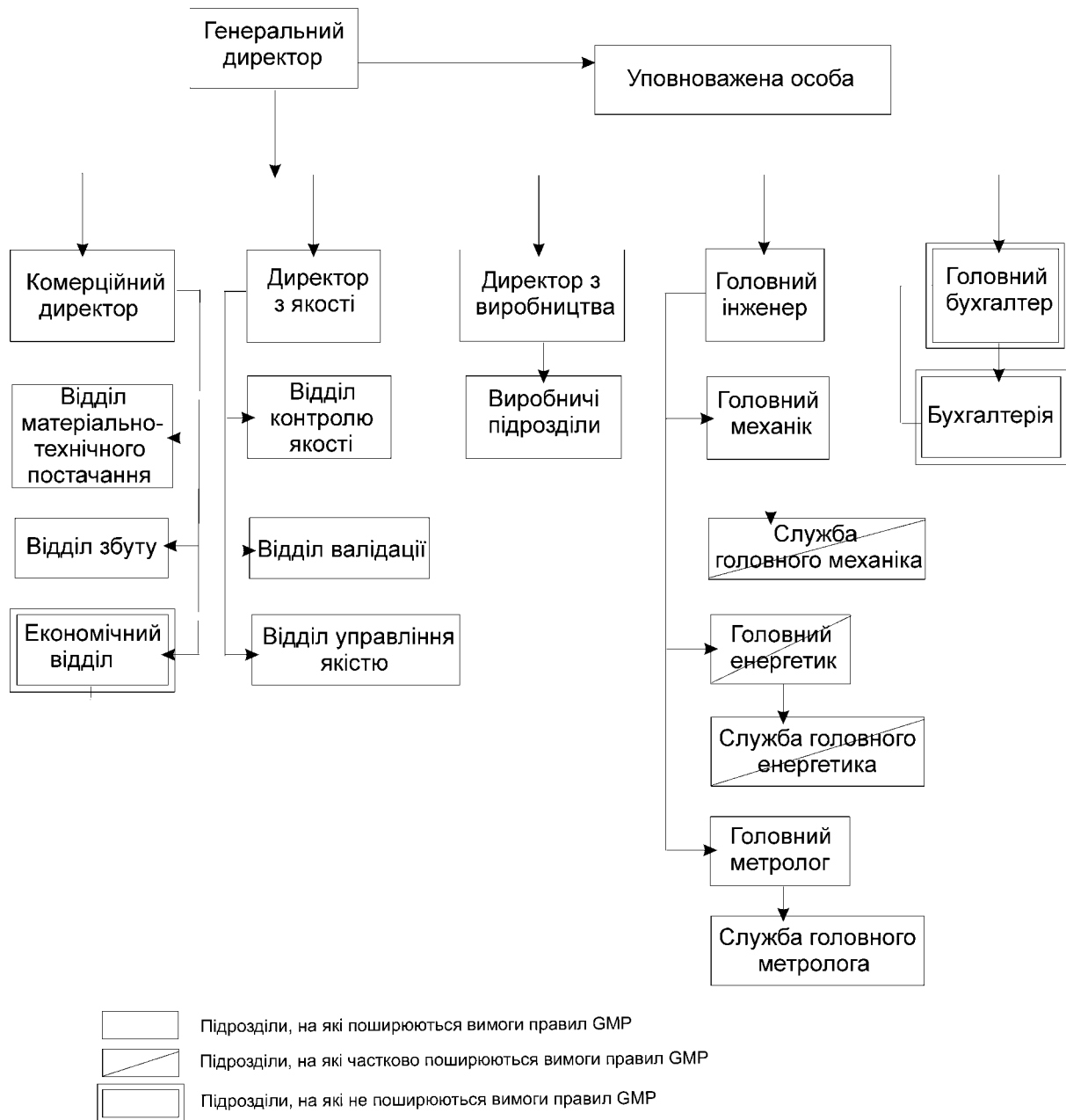


Рис. Схема організаційної структури фармацевтичного підприємства із зазначенням області поширення вимог GMP на структурні підрозділи.

П. 4.2.1 ДСТУ ISO 9001-2001 визначає необхідність розробки саме Настанови з якості, а у п. 4.2.2 наведені основні елементи, які вона повинна охопити, однак також без регламентації чіткої структури та змісту документа.

Звернемося до ДСТУ ISO/TR 10013:2003 [3]. П. 4.4.1 даного стандарту містить ті ж вимоги, що і п. 4.4.2 ДСТУ ISO 9001-2001, але крім того там наведено опис основних елементів, які повинна включати Настанова з якості системи управління якістю. Таким чином, можна зробити висновок, що при розробці Настанови з якості системи управління якістю фармацевтичного підприємства доцільно керуватись саме цим стандартом як найбільш детальним. При цьому важливим акцен-

том є право кожного підприємства будувати власну "специфічну" Настанову з якості, яка найбільш повно відповідатиме його структурі та його бізнес-процесам.

Проведемо порівняння основних вимог стандартів з огляду типових для сучасного фармацевтичного підприємства процесів (табл.).

Очевидно, що наведена таблиця містить усі елементи вимог стандартів. То ж важливим кроком для кожного підприємства (з урахуванням його діяльності, процесів та бізнес-структури) має бути визначення області поширення стандартів, а потім і її офіційна декларація в Настанові управління якістю. З метою спрощення сприйняття та для кращої візуалізації область поширення кожного

стандарту доцільно зазначати на схемі організаційної структури підприємства (рис.). Таким чином, більш наглядно демонструється вирішення поставленого завдання — графічно встановлено адміністративні межі дії стандартів та визначено їх вплив на роботу всіх структурних підрозділів підприємства.

Таким чином, нами запропонована наступна модель структури Настанови з якості для інтегрованої системи управління якістю фармацевтичного підприємства:

Вступ

1. Сфера застосування
2. Нормативні посилання
3. Визначення
4. Позначення і скорочення
5. Опис діяльності підприємства
 - 5.1. Загальна інформація про підприємство
 - 5.2. Історія розвитку
 - 5.3. Продукція підприємства
 - 5.4. Політика підприємства
 - 5.5. Організаційна схема

Додаток 1 до Організаційної схеми, в якому зазначено поширення вимог ДСТУ ISO 9001-2001 на структурні підрозділи

Додаток 2 до Організаційної схеми, в якому зазначено поширення вимог правил GMP на структурні підрозділи

6. Система управління якістю
 - 6.1. Загальні положення
 - 6.1.1. Управління якістю
 - 6.2. Процеси системи управління якістю
 - 6.2.1. Структура процесів системи управління якістю

- 6.3. Матриця відповідальності за процеси
 7. Опис процесів системи управління якістю
 - 7.1. Загальні положення
 - 7.2. Процес “Управління з боку вищого керівництва”
 - 7.3. Процес “Аналіз та вдосконалення”
 - 7.4. Процес “Управління документацією”
 -
 - 7.20. Процес “Навчання та розвиток персоналу”
- Історія створення Настанови
- Практичне застосування**

Розроблена інтегрована система, яка впроваджена на ЗАТ НВЦ “Борщагівський ХФЗ”. Вона забезпечує взаємодію усіх зацікавлених структур підприємства, стимулює вивчення їх потреб і ступеня задоволення, а також націлена на надання кінцевим користувачам продукції високої якості.

ВИСНОВКИ

1. Проблема створення інтегрованих систем управління якістю є актуальною для сучасних фармацевтичних підприємств.

2. Визначені та проаналізовані вимоги стандартів щодо розробки Настанови з якості в рамках інтегрованої системи якості фармацевтичного підприємства та показано їхній взаємозв'язок у відповідності до процесів, що здійснюються на фармацевтичному підприємстві.

3. Розроблено оптимальну модель структури Настанови з якості для інтегрованої системи управління якістю фармацевтичного підприємства.

4. Зазначений підхід до побудови інтегрованої системи якості впроваджений на ЗАТ НВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод”.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аронов И.З., Версан В.Г. // *Методы менеджмента качества*. — 2003. — №2. — С. 10-12.
2. Гаффорова Е. // *Стандарты и качество*. — 2005. — № 8. — С. 82-84.
3. Георгиевский В.П., Ляпунов Н.А. // *Еженедельник АПТЕКА*. — 2004. — №32 (453). — С. 7-8.
4. Гугелев А. // *Стандарты и качество*. — 2005. — №8. — С. 70-73.
5. ДСТУ ISO/TR 10013:2003. *Настанови з розробки документації системи управління якістю*. — К.: Держспоживстандарт України, 2004. — 11 с.
6. ДСТУ ISO 9004-2001. *Системи управління якістю. Настанови щодо поліпшення діяльності*. — К.: Держстандарт України, 2001. — 44 с.
7. ДСТУ ISO 9001-2001. *Системи управління якістю. Вимоги*. — К.: Держстандарт України, 2001. — 23 с.
8. Липидус В.А. *Всеобщее качество (TQM) в российских компаниях*. — М.: ОАО “Типография Новости”, 2002. — 432 с.
9. Лікарські засоби. *Належна виробнича практика. Настанова 42-01-2001*. — К.: МОЗ України, 2001. — 82 с.
10. Селезнев Н. // *Стандарты и качество*. — 2006. — №11. — С. 24-25.
11. Трошин В. // *Стандарты и качество*. — 2002. — №11. — С. 10-11.
12. *Draft Guidance for Industry Concerning Quality Systems Approach to Pharmaceutical current Good Manufacturing Practice Regulations*. — US FDA, September 2004. — <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
13. *Final Concept Paper. Q 10: Pharmaceutical Quality Systems dated 9 September 2005*. — ICH SC, 10 November 2005. — <http://www.ich.org>.
14. *Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products: Main Principles*. — World Health Organization Technical Report Series. — 2003. — №908. — <http://www.who.int>.

УДК 658.62.018.012

ПОСТРОЕНИЕ ИНТЕГРИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА НА СОВРЕМЕННОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ

О.А.Шестопад, Ю.В.Подпружников

Проанализированы и систематизированы требования международных стандартов, которые позволяют организации логично и последовательно объединить основные принципы общего менеджмента и менеджмента качества, охватывают все процессы и могут быть использованы в регулировании деятельности современного фармацевтического предприятия. Приведены подходы к построению интегрированной системы качества. Графически установлены области действия стандартов в рамках интегрированной системы управления качеством и определено их влияние на работу всех структурных подразделений предприятия. Определены и проанализированы требования стандартов по разработке Руководства по качеству в рамках интегрированной системы управления качеством фармацевтического предприятия. Предложена оптимальная модель структуры Руководства по качеству для интегрированной системы управления качеством фармацевтического предприятия на примере ЗАО НПЦ "Борщаговский ХФЗ".

UDC 658.62.018.012

DEVELOPMENT OF THE INTEGRATED QUALITY SYSTEM AT THE MODERN PHARMACEUTICAL ENTERPRISE

O.A.Shestopal, Yu.V.Pidpruzhnikov

The requirements of international standards, which allow the organization to combine the main principles of general and quality management in logic and consistent way, to cover all processes and can be used in regulating activities of a modern pharmaceutical enterprise, have been analyzed and systematized. The approaches to construction of the integrated quality system have been given. The areas of the standards application in the range of the integrated quality management system have been presented in graphic form where their influence on activities of every subunits and department of the enterprise are shown. The requirements of standards regarded the Guidance in Quality have been determined and analyzed in the range of the Integrated Quality Management System in pharmaceutical industry. The optimal structural model of the Guidance in Quality as a part of Integrated Quality Management System at the pharmaceutical enterprise has been proposed on the basis of SIC "Borshchahivsky Chemical Pharmaceutical Plant" CJSC used as an example.

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

УДК 331.108.2:615.1

МЕТОДИКА ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ТРУДОВОГО ПОТЕНЦІАЛУ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

Ю.С.Братішко

Національний фармацевтичний університет

Актуальність проблематики полягає у необхідності дослідження ефективності використання трудового потенціалу та його впливу на кінцеві результати функціонування фармацевтичних підприємств в умовах ринкової конкуренції. Визначена сутність і основні складові трудового потенціалу на фармацевтичних підприємствах. Запропонована методика оцінки ефективності використання та віддачі трудового потенціалу підприємств фармацевтичної галузі.

Ефективність впровадження сучасних систем управління якістю на українських фармацевтичних підприємствах (ФП) значною мірою залежить від рівня наявних трудових ресурсів (ТР) і досконалості управління ними.

Актуальними проблемами управління ТР на вітчизняних ФП сьогодні є високий рівень плинності кадрів, недоліки у сфері управління рівнем професійно-кваліфікаційних характеристик персоналу, відсутність ефективних механізмів організації праці, недостатньо високий рівень соціального забезпечення та мотивації працівників тощо. Ці проблеми можна вирішити шляхом створення ефективної системи управління трудовим потенціалом (ТП) [2, 3]. У системі управління ТП ФП існує багато функцій, але однією з основних є оцінка рівня та ефективності використання ТП [4, 5, 8]. Це передбачає необхідність створення адекватної сучасним вимогам та науково обґрунтованої методики цієї оцінки. Загальний вигляд системи управління ТП ФП представлено на рис. 1. Як

видно з наведеного рисунка, ТП ФП являє собою складну відкриту систему, яка є сукупністю кількох підсистем, що тісно взаємодіють між собою та з зовнішнім середовищем. Структуру ТП ФП утворюють кадровий, організаційний, мотиваційний, творчо-інтелектуальний потенціал та потенціал соціальної забезпеченості та захищеності. Всі ці підсистеми, входячи до складу ТП як рівноправні елементи, обумовлюють рівень економічної результативності його використання.

Результати та їх обговорення

За методикою інтегральної оцінки ТП [2, 3] розраховані інтегральний та комплексні показники за складовими ТП. Результати розрахунку на прикладі ФП ЗАТ “Біолік”, ТОВ “ФК “Здоров’я” та ХДФП “Здоров’я народу” наведені у табл. 1.

Як видно з наведеної таблиці, станом на 2007 рік найвищий рівень ТП має ТОВ “ФК “Здоров’я”, середній рівень — ЗАТ “Біолік”, а найнижчий серед досліджуваних ФП — ХДФП “Здоров’я народу”.

У процесі дослідження були визначені максимальні значення інтегрального та комплексних показників за складовими ТП за аналізований період (табл. 2).

Для оцінки збалансованості складових ТП на ФП було використано метод побудови радару ТП. Він дозволяє виділити складові, які мають найнижчий рівень, та спрямувати заходи по удосконаленню ТП, в першу чергу, на підвищення їх рівня. Радари ТП побудовано на прикладі трьох досліджуваних ФП, наведених на рис. 2, 3, 4.

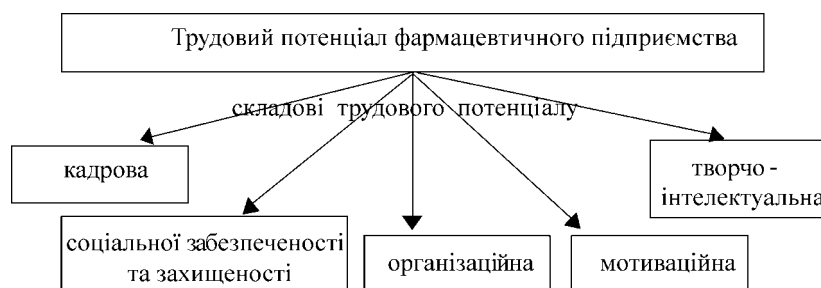


Рис. 1. Структура трудового потенціалу фармацевтичних підприємств.

Таблиця 1

Характеристика трудового потенціалу досліджуваних фармацевтичних підприємств станом на 2007 рік

Досліджувані ФП	Комплексний показник, що характеризує кадрову складову ТП ФП ($K_{\text{кадр}}$)	Комплексний показник, що характеризує складову соціальної захищеності ТП ФП ($K_{\text{соц.з.з.}}$)	Комплексний показник, що характеризує організаційну складову ТП ФП ($K_{\text{орг}}$)	Комплексний показник, що характеризує мотиваційну складову ТП ФП ($K_{\text{мот}}$)	Комплексний показник, що характеризує творчо-інтелектуальну складову ТП ФП ($K_{\text{т-і}}$)	Інтегральний показник ТП ФП ($I_{\text{тп}}$)
ЗАТ "Біолік"	0,255	0,026	0,537	0,463	0,035	0,552
ТОВ "ФК "Здоров'я"	0,223	0,051	0,155	0,674	0,003	0,711
ХДФП "Здоров'я народу"	0,180	0,055	0,316	0,463	0,001	0,028

Таблиця 2

Характеристика максимальних значень показників трудового потенціалу досліджуваних фармацевтичних підприємств за період з 2002 до 2007 рр.

Досліджувані ФП	Комплексний показник, що характеризує кадрову складову ТП ФП ($K_{\text{кадр}}$)	Комплексний показник, що характеризує складову соціальної захищеності ТП ФП ($K_{\text{соц.з.з.}}$)	Комплексний показник, що характеризує організаційну складову ТП ФП ($K_{\text{орг}}$)	Комплексний показник, що характеризує мотиваційну складову ТП ФП ($K_{\text{мот}}$)	Комплексний показник, що характеризує творчо-інтелектуальну складову ТП ФП ($K_{\text{т-і}}$)	Інтегральний показник ТП ФП ($I_{\text{тп}}$)
ЗАТ "Біолік"	0,255	0,026	0,537	0,494	0,040	0,683
ТОВ "ФК "Здоров'я"	0,223	0,054	0,521	0,674	0,004	0,711
ХДФП "Здоров'я народу"	0,180	0,094	0,580	0,614	0,002	0,484

Еталонні радары ТП для кожного підприємства побудовано на підставі визначення максимального значення комплексних показників за даними

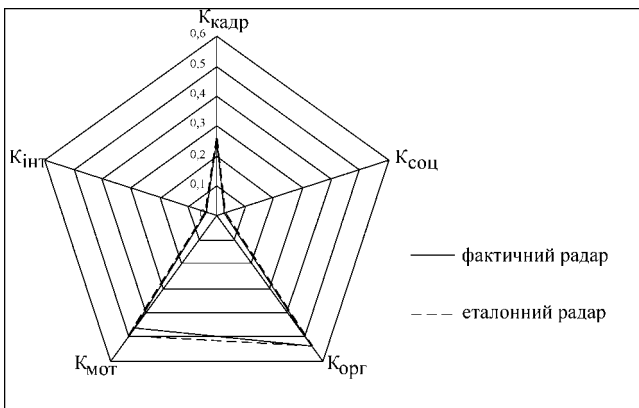


Рис. 2. Фактичний та еталонний радары трудового потенціалу ЗАТ "Біолік" станом на 2007 рік.

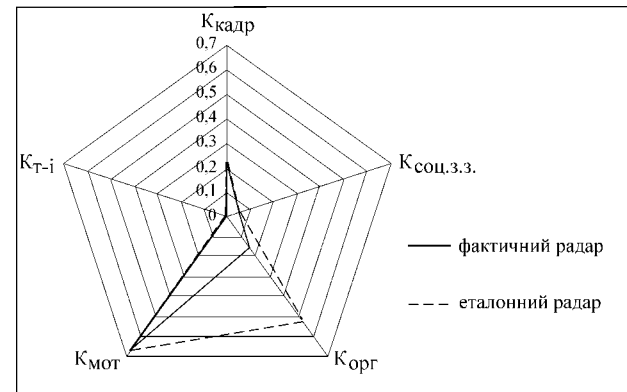


Рис. 3. Фактичний та еталонний радары трудового потенціалу ТОВ "ФК "Здоров'я" станом на 2007 рік.

табл. 2. На рисунках еталонні радары зображено пунктирною лінією.

Як видно з наведених рисунків, найбільш збалансованим є ТП ЗАТ "Біолік", що свідчить про більш високий рівень ефективності формування та управління ТП на цьому підприємстві у порівнянні з іншими досліджуваними ФП.

Важливим етапом діагностики ефективності використання ТП є розрахунок відповідного показника:

$$K_{\text{эф}}^{\text{ТП}} = \frac{S_p}{S},$$

де: $K_{\text{эф}}^{\text{ТП}}$ — коефіцієнт ефективності використання ТП ФП; S_p — площа фактичного радару ТП досліджуваного ФП, см^2 ; S — площа еталонного радару ТП, см^2 .

Площа фактичного радару розраховується за формулою:

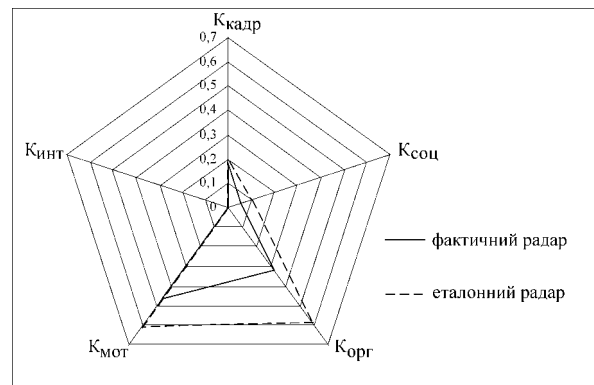


Рис. 4. Фактичний та еталонний радары трудового потенціалу ХДФП "Здоров'я народу" станом на 2007 рік.

Таблиця 3

Характеристика показників ефективності використання трудового потенціалу досліджуваних фармацевтичних підприємств

Досліджувані ФП	Фактична площа радару трудового потенціалу (S_p)	Еталонна площа радару трудового потенціалу (S)	Коефіцієнт ефективності використання трудового потенціалу ($K_{\text{в.тп}}$)
ЗАТ "Біолік"	0,140	0,150	0,933
ТОВ "ФК "Здоров'я"	0,060	0,188	0,320
ХДФП "Здоров'я народу"	0,083	0,204	0,406

$$S_p = \frac{1}{2} \times \text{Sin} \alpha \times (a_1 \times a_2 + a_2 \times a_n + a_n \times a_1),$$

де: α — кут між двома найближчими осями комплексних показників ТП; a_1, a_2, a_n — значення комплексних показників ТП.

Площа еталонного радару розраховується за формулою:

$$S = \frac{1}{2} \times \text{Sin} \alpha \times (a_1' \times a_2' + a_2' \times a_n' + a_n' \times a_1'),$$

де: α — кут між двома найближчими осями комплексних показників ТП; a_1', a_2', a_n' — еталонні значення комплексних показників ТП.

Значення показника ефективності використання ТП знаходиться у межах від 0 до 1. Його рівень, розрахований для певного ФП, свідчить про те, на скільки відсотків використовується наявний ТП. Зростання показника $K_{\text{в.тп}}$ оцінюється як позитивна тенденція (табл. 3).

Коефіцієнт віддачі ТП ($K_{\text{в}}$) розраховується за формулою:

$$K_{\text{в}} = \text{ВР}_{\text{факт}} / S_p,$$

де $\text{ВР}_{\text{факт}}$ — фактична виручка від реалізації за звітний період, грн.

З даних табл. 3 видно, що найвищий рівень ефективності використання ТП є на ЗАТ "Біолік"; найнижчий — на ТОВ "ФК "Здоров'я". Підвищення ефективності використання ТП ФП пов'язано з досягненням збалансованості складових ТП при одночасній їх максимізації.

ВИСНОВКИ

Використання запропонованої методики визначення рівня ефективності використання ТП та оцінки його впливу на фінансово-господарські результати діяльності надасть ФП можливість визначити розміри економічних вигід від вдосконалення системи управління наявними ТР, що сприятиме визначенню пріоритетів у реалізації заходів щодо удосконалення системи управління персоналом, сприятиме зменшенню витрат, пов'язаних з наднормативною плінністю кадрів на ФП, підвищенню продуктивності їх праці, зростанню творчо-інтелектуальної активності персоналу тощо.

ЛІТЕРАТУРА

1. Одегов Ю.Г., Никонова Т.В. Аудит и контроллинг персонала: Учеб. пособ. — 2-е изд. — М.: Изд-во "Экзамен", 2004. — 544 с.
2. Посилкіна О.В., Яремчук О.А., Братішко Ю.С. // Фармац. журн. — 2006. — №5. — С. 3-9.
3. Посилкіна О.В., Яремчук О.А., Братішко Ю.С. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. статей ЗДМУ. — Вип. XV. — Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2006. — Т. 2. — С. 366-369.
4. Технология кадрового менеджмента / Под ред. И.В.Мишуровой. — М.: ИКЦ "МарТ"; Ростов н/Д: Изд. центр "МарТ", 2004. — 368 с.
5. Управление трудовым потенциалом: Наук. вид. / В.С.Пономаренко, В.М.Гриньова, М.М.Салун та ін. — Х.: Вид-во ХНЕУ, 2006. — 348 с.
6. Myrphy K.R. Understanding Performance Appraisal. Social and Organizational Perspectives. — London: SAGE Publications, 1995. — 403 p.
7. Peretti J.-M. Ressources Management. Mc Graw. — Hill Ryerson Limited, 1990. — 693 p.
8. Sholz C. Personalmanagement. — Vol. 2. — Muenchen: Verlag F. Vahlen, 2001. — 424 p.
9. Schnorrenberg U. Die Gestaltung von Informationssystemen fuer das Management, Habilitationsschrift, Uni. — Bremen, 1996. — 548 p.
10. Varhol Peter D. Enterprisewide Reengineering and Restructuring. CTR Corp. — Charleston, 1994. — 322 p.

УДК 331.108.2:615.1

МЕТОДИКА ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРУДОВОГО ПОТЕНЦИАЛА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ

Ю.С.Братишко

Актуальность проблематики состоит в необходимости исследования эффективности использования трудового потенциала и его влияния на конечные результаты функционирования фармацевтических предприятий в условиях рыночной конкуренции. Определена сущность и основные составляющие трудового потенциала на фармацевтических предприятиях. Предложена методика оценки эффективности использования и отдачи трудового потенциала предприятий фармацевтической отрасли.

UDC 331.108.2:615.1

THE EFFICIENCY ESTIMATION METHOD FOR USING THE WORK POTENTIAL AT PHARMACEUTICAL ENTERPRISES

Yu.S.Bratishko

Actuality of the problems is in the necessity of studying the efficiency of using the work potential and its influence on the final results of pharmaceutical enterprises functioning in the conditions of the market competition. The essence and basic constituents of the work potential at pharmaceutical enterprises have been determined. The efficiency estimation method for using and output of the work potential of the pharmaceutical industry enterprises has been offered.

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

УДК 615.224: 339.138: 659.126

МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТОРГОВЕЛЬНИХ МАРОК АМЛОДИПІНУ

М.М.Слободянюк, С.В.Жадько

Національний фармацевтичний університет

Проведені маркетингові дослідження торговельних марок гіпотензивних засобів амлодипіну. Визначено лідируючі торговельні марки амлодипіну за обізнаністю провізорів аптек, рівнем довіри до лікарських препаратів і виробників, рівнем попиту, популярністю та прихильністю кінцевих споживачів. Встановлено фактори, що впливають на формування лояльності споживачів, визначено частку торговельних марок у загальній кількості продаж амлодипіну в окремих аптеках.

На сучасному етапі в умовах посилення товарної і цінової конкуренції на ринку вітчизняні і зарубіжні фармацевтичні підприємства активізують зусилля з просування своєї продукції, впроваджують новітні брендингові та комунікаційні технології [2, 3, 5]. Перед фармацевтичними виробниками виникає потреба постійного аналізу розвитку власних торговельних марок (ТМ) і комплексної оцінки їх показників для прийняття ефективних управлінських рішень щодо формування лояльності цільових аудиторій [6, 9, 10]. Провідні зарубіжні фахівці з брендингу виділяють чотири основні фактори, завдяки яким бренди конкурують на ринку: орієнтованість на якість, створення впізнаваності, заохочування марочної лояльності, створення ідентичності [8, 11]. Основними активами капіталу бренду, які збільшують цінність товарів для споживачів, вважаються обізнаність про бренд, лояльність до бренду, сприйнята якість, асоціації з брендом [4, 13]. Останнім часом значна увага приділяється дослідженню обізнаності про ТМ як одного з визначальних факторів формування лояльності споживачів [1, 12]. Під обізнаністю про ТМ розуміють міцність утримання її в пам'яті. Розрізняють декілька рівнів обізнаності: розпізнавання, згадування, пріоритетне згадування, домінуюче згадування [7].

Метою даних досліджень було встановлення обізнаності провізорів аптек у ТМ амлодипіну, рівень довіри провізорів до препаратів і виробників, рівень попиту, лояльність споживачів до певних ТМ амлодипіну і фактори, що впливають на формування лояльності споживачів, популяр-

ність ТМ амлодипіну. Амлодипін (гіпотензивний засіб групи антагоністів кальцію) є одним із ефективних і перспективних лікарських засобів. Препарати амлодипіну є рецептурними і застосовуються один раз на добу тривалими курсами. Обсяг реалізації амлодипіну в Україні за період 2003–2006 рр. збільшився у сім разів. Препарати амлодипіну представлені на ринку тридцятьма ТМ (з них 10 — вітчизняного виробництва, 20 — зарубіжного, у тому числі 9 ТМ представлені фірмами Індії). Обсяги продажів ТМ амлодипіну в Україні у 2006 р. за даними системи “Фарм-стандарт” компанії “Моріон” показано на рис. 1.

Нами застосовано метод експертних оцінок, здійснено попередній відбір компетентних експертів, враховано ширину товарного асортименту аптек, наявність в аптеках достатньої кількості препаратів досліджуваної групи, стаж роботи експертів, освіту. При дослідженні враховувалось, які ТМ названі респондентами у першу чергу та у подальшому без сторонньої допомоги. Далі після підказки (переліку ТМ амлодипіну) пропонувалось вказати решту знайомих експертам препаратів [1]. У першу чергу, експертами були названі такі ТМ: “Амло” — 44% експертів, “Амлодипін-Здоров'я”, 17 — 17%, “Нормодипін” — 15%, “Норваск” — 13%, “Стамло” — 6%, “Амлодил” — 2% та ін. Факт пріоритетного згадування дозволяє зробити припущення про першу рекомендацію провізорами саме цих ТМ у процесі бесіди зі споживачем і можливу переорієнтацію покупців у місці продажу [1, 7].

Важливість показників спонтанної обізнаності і обізнаності з підказкою демонструє модель “кладовища” ТМ (брендів) (“graveyard model”), розроблена агентством Young and Rubican Europe (рис. 2). Згідно з даною моделлю ТМ конкретної товарної категорії розташовуються на графіку, у якому осями координат є два рівні обізнаності: спонтанне згадування і впізнавання з “підказкою” [7]. Згідно з дослідженнями, які охоплювали декілька десятків товарних категорій, встановлено, що ТМ мають тенденцію розташовуватися вздовж кривої, показаної на рис. 2. Існують два випадки, коли ТМ не розташовуються вздовж описаної

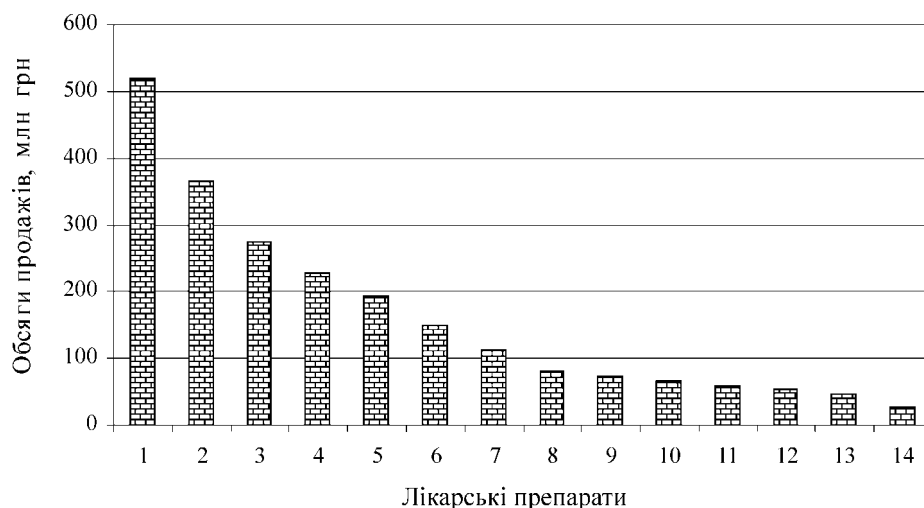


Рис. 1. Обсяги продажів препаратів амлодипіну в Україні у 2006 р.

1 — Амло, Genom Biotech (Індія); 2 — Нормодипін, Gedeon Richter (Угорщина); 3 — Стамло, Dr. Reddy's (Індія); 4 — Амлодипін-Здоров'я, Здоров'я ТОВ ФК (Україна); 5 — Норваск, Pfizer Corporation (США); 6 — Аген, Egis (Угорщина); 7 — Амлоприл-Дарниця, Дарниця ЗАТ ФФ (Україна); 8 — Тенокс, KRKA (Словенія); 9 — Амлодак, Cadila Healthcare (Індія); 10 — Амлонг, Micro Labs (Індія); 11 — Амлодипін-Фармак, Фармак ВАТ (Україна); 12 — Амлодипін, Технолог ЗАТ (Україна); 13 — Амлодипін-Астрафарм, Астрафарм ТОВ (Україна); 14 — Амлодил, - Bosnalijek (Республіка Боснія і Герцоговина).

кривої. “Здорові” бренди, які міцно посіли місце у певній ринковій ніші (Амло, Стамло, Нормодипін, Норваск, Амлодак), розташовуються нижче описаної кривої, оскільки мають високий рівень спонтанного згадування і відносно низький рівень впізнавання з “підказкою”. “Кладовище”, зона у верхній лівій частині, населена брендами з низьким рівнем спонтанного згадування і високим рівнем впізнавання з “підказкою”. Згідно з результатами наших досліджень найближче до зони “кладовища” розташовані ТМ Амлонг, Амлодипін (ЗАТ “Технолог”), Амлодипін-Авант, Амлодипін (ВАТ “Львівтехнофарм”), Амлодиніп-Фітофарм. Перебування у зоні кладовища може виявитися смертельним для бренду: споживачі знають про бренд, але він не приходить на згадку, коли мова йде про здійснення покупки. Вихід бренду із зони “кладовища” утруднений досягнутим високим рівнем впізнавання з “підказкою”,

оскільки споживач не бачить сенсу отримувати нову інформацію про знайомі бренди. Для виробників більший інтерес представляє динамічний аналіз у матриці “кладовища” брендів. Пересування брендів у середню і праву частину рисунка може розглядатися як важлива ознака їх “здоров'я” у майбутньому. Рух у бік “кладовища” пов'язаний зі зниженням обсягів продаж і ринкової частки [7]. Таким чином, модель “кладовища” брендів дозволяє аналізувати динаміку обізнаності про ТМ і прогнозувати зміни обсягів продаж і частки ринку.

За рівнем обізнаності провізорів ТМ амлодипіну розподілені нами на найбільш відомі (Стамло, Амло), добре відомі (Нормодипін, Норваск, Амлодак), мало відомі (Амловас, Емлодин, Амлодипін-Здоров'я, Тенокс, Амлодин, Амлоприл-Дарниця, Амлодипін-Фармак, Амлонг, Амлодил) і практично невідомі (Амлодипін-Лугал, Аген, Ам-

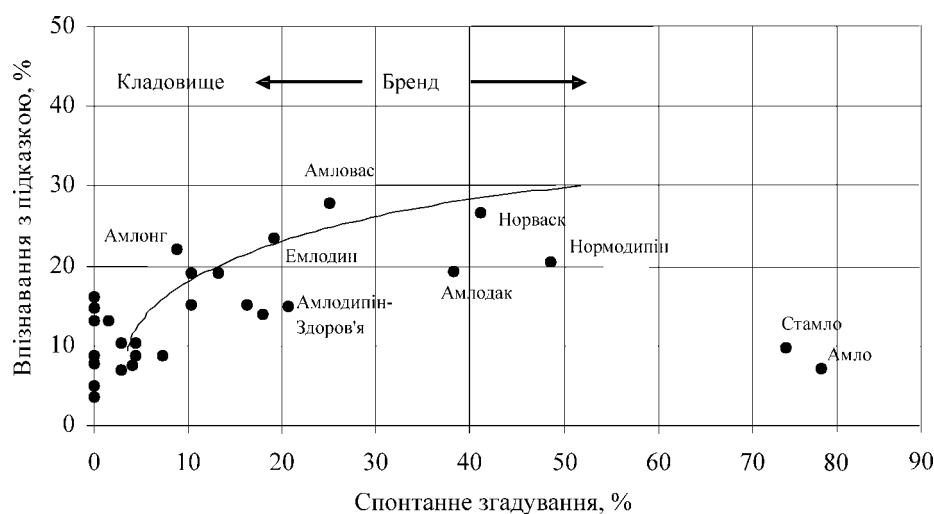


Рис. 2. Спонтанне згадування і впізнавання з підказкою: модель “кладовища” брендів.



Рис. 3. Частка торговельних марок у загальній кількості продажів препаратів амлодипіну в окремих аптеках.

лодипін (ВАТ "Львівтехнофарм"), Амлодипін-Авант, Амлодипін (ЗАТ "Технолог"), Амлопін, Дуактин, Амлодипін-Астрафарм, Амлокор, Амлодипін-Нортон, Азомекс, Норвадин, Васкопін).

Нами досліджено рівень довіри провізорів аптек до препаратів і виробників, який може свідчити про рівень сприйняття якості товару цільовими аудиторіями [7]. У результаті дослідження встановлено, що найвищий рівень довіри провізори висловили до виробника оригінального препарату амлодипіну фірми "Pfizer Corporation" (США), далі йдуть виробники генеричних препаратів таких виробників як "KRKA" (Словенія), "Дарниця" (Україна), "Гедеон Ріхтер" (Угорщина), "Здоров'я" (Україна). Серед лікарських засобів за рівнем довіри лідирують препарати "Норваск", "Нормодипін", "Тенокс", "Амлоприл-Дарниця" і "Амлодипін-Здоров'я". Результати досліджень показують, що в цілому рівень довіри провізорів до ТМ амлодипіну нижчий, ніж рівень довіри до відповідних виробників. Така ситуація може бути спричинена недостатнім рівнем поінформованості провізорів про лікарські препарати амлодипіну та їх раціональні характеристики, відносно корот-

ким терміном перебування їх на ринку, різною інтенсивністю маркетингових технологій просування на ринок. Найбільша різниця цих показників спостерігається у лікарських препаратів "Аген" (АТ "Зентива", Чехія) і "Тенокс" (KRKA, Словенія). По відношенню до індійських ТМ препаратів "Амлонг", "Амловас" і "Амлодак" провізори висловили більший рівень довіри, ніж до відповідних виробників.

Згідно з оцінками експертів за рівнем попиту лідирують препарати "Амло", "Стамло", "Нормодипін", "Амлодипін-Здоров'я" і "Амлодипін-Фармак". У результаті порівняння показників рівня попиту і рівня довіри встановлено, що для більшості ТМ амлодипіну рівень попиту значно менший за рівень довіри. Особливо значною є різниця у цих показниках для ТМ "Норваск", "Емлодин", "Тенокс", "Амлоприл-Дарниця". Тільки у випадку лікарських препаратів "Стамло" і "Амло" індійських фірм-виробників рівень попиту перевищує рівень довіри. Прихильність споживачів до ТМ амлодипіну досліджувалась нами за кількістю повторних покупок, здійснених споживачами. У результаті дослідження виявлено лояльність окре-

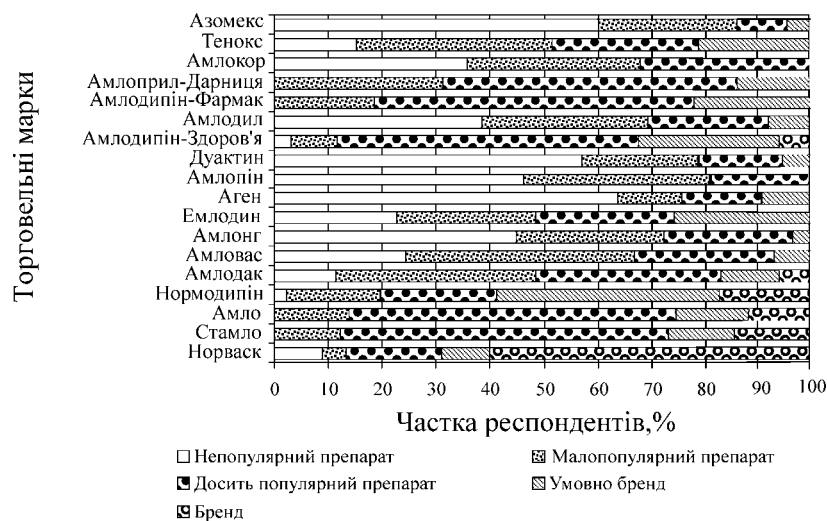


Рис. 4. Розподіл торговельних марок амлодипіну за оцінками експертів.

мих груп споживачів до ТМ “Стамло”, “Амло”, “Тенокс”, “Нормодипін”, “Амлодипін-Здоров’я” та ін. Встановлено, що найбільший вплив на формування лояльності мали призначення лікаря, ціна, рекомендація провізора, постійна наявність препарату в асортименті аптеки, престиж фірми-виробника. На рис. 3 показана частка ТМ у загальній кількості проданих упаковок амлодипіну в окремих аптеках. Нами встановлено, що значна частина продажів амлодипіну в різних аптеках припадає на вісім ТМ амлодипіну.

Для поглибленого дослідження популярності ТМ амлодипіну експертам було запропоновано розподілити препарати за категоріями “бренд”, “умовно бренд”, “досить популярний препарат”, “мало популярний препарат” або “непопулярний препарат” згідно з наданими рекомендаціями. До категорії бренду близько 60% респондентів віднесли препарат “Норваск” (рис. 4). Таким чином, більшість експертів поняття бренд у групі амлодипіну пов’язує перш за все з високим іміджем лікарського препарату і компанії-виробника. Також до категорії бренду були віднесені генеричні

препарати з високим рівнем продаж “Стамло”, “Амло”, “Нормодипін”, “Амлодипін-Здоров’я”. Найменшу популярність згідно з оцінками експертів мають препарати “Аген”, “Азомекс”, “Дуактин”, “Амлопін”. Встановлені відмінності в оцінці експертів щодо рівня популярності ТМ амлодипіну в залежності від глибини та ширини товарного асортименту аптек у різних регіонах України.

ВИСНОВКИ

1. Обґрунтовано доцільність дослідження різних рівнів обізнаності у ТМ, вивчено обізнаність провізорів аптек у ТМ амлодипіну із застосуванням моделі “спонтанне згадування — впізнавання з підказкою”.

2. Визначено лідируючі ТМ амлодипіну за обізнаністю провізорів аптек, рівнем довіри до лікарських препаратів і виробників, рівнем попиту, популярністю та прихильністю споживачів.

3. Встановлено фактори, що впливають на формування лояльності споживачів до ТМ амлодипіну, визначено частку ТМ у загальній кількості продажів препаратів амлодипіну в окремих аптеках.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аакер Д., Кумар В., Дей Дж. *Маркетинговые исследования* / Пер. с англ. — С.Пб.: Питер, 2004. — 848 с.
2. Макленнан Д. *Планирование брендов в фармацевтической индустрии* / Пер. с англ. — М.: Литтерра, 2004. — 242 с.
3. Смит М.С., Коласа Е.М., Перкинс Г., Сикер Б. *Фармацевтический маркетинг. Принципы, среда, практика* / Пер. с англ. — М.: Литтерра, 2005. — 392 с.
4. Смит П., Берри К., Пулфорд А. *Коммуникации стратегического маркетинга: Учеб. пособ.* / Пер. с англ. — М.: Юнити-Дана, 2001. — 415 с.
5. Паушутин С.Б. *Маркетинг фарминдустрии*. — М.: Вершина, 2006. — 200 с.
6. Aaker D. *Brand Portfolio Strategy*. — New York: The Free Press, 2004. — 348 p.
7. Aaker D. *Building Strong Brands*. — New York: The Free Press, 1996. — 380 p.
8. Aaker D., Joachimsthaler E. *Brand Leadership*. — New York: The Free Press, 2000. — 350 p.
9. Chandrashekar M., Rotte K., Tax S.S., Grewal R. // *J. of Marketing Res.* — 2007. — Vol. 44, №2. — P. 153-159.
10. Dillon W.R., Madden T.J., Kirmani A., Mukherjee S. // *J. of Marketing Res.* — 2001. — Vol. 38, №4. — P. 415-429.
11. Gobe M. *Emotional Branding*. — Allworth Press, New York, 2001. — 319 p.
12. Lee A.Y. // *J. of Marketing Res.* — 2002. — Vol. 39, №4. — P. 440-454.
13. Ries A., Ries L. *The 22 Immutable Laws of Branding*. — Harper Business, New York, 2002. — 225 p.

УДК 615.224: 339.138: 659.126

МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТОРГОВЫХ МАРКОВ АМЛОДИПИНА

Н.Н.Слободянюк, С.В.Жадько

Проведены маркетинговые исследования торговых марок гипотензивных средств амлодипина. Определены лидирующие торговые марки амлодипина по осведомленности провизоров аптек, уровню спроса, популярности и приверженности конечных потребителей. Установлены факторы, влияющие на формирование лояльности потребителей, определен удельный вес торговых марок в общем количестве продаж амлодипина в отдельных аптеках.

UDC 615.224: 339.138: 659.126

THE MARKETING RESEARCH OF THE AMLODIPINE TRADEMARKS

N.N.Slobodyanyuk, S.V.Zhadko

The marketing research of the trademarks of hypotensive medicines of amlodipine has been performed. The leading trademarks of amlodipine have been determined according to the information given by pharmacists in the chemist's; according to the level of confidence to drugs and their producers; according to the degree of demand, and adherence of consumers. The factors influencing on forming of consuming adherence have been determined. In addition to this fact a portion of leading trademarks has been determined among the general amount of sales of amlodipine in some chemist's shops.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

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

УДК 615.218.3:615.372:615.322:57.083.32

ВИВЧЕННЯ АНТИАЛЕРГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА НЕШКІДЛИВОСТІ РОСЛИННОГО ПРЕПАРАТУ “МАЗЬ ГЛЮКОРИБІНУ”

Л.В.Яковлева, В.В.Чікіткіна, О.А.Рубан

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати вивчення антиалергічних властивостей та нешкідливості рослинного препарату “Мазь глюкорибіну”. Встановлено, що на експериментальних моделях алергічного контактного дерматиту мазь глюкорибіну виявляє антиалергічну дію на рівні глюкокортикоїдної мазі синафлану. Досліджуваний препарат не чинить токсичної шкірно-резорбтивної дії при нашкодженню нанесенні щурам, мишам та кроликам. Отримані результати дозволяють рекомендувати новий антиалергічний препарат “Мазь глюкорибіну” як засіб для лікування алергічних захворювань шкіри.

Сучасність характеризується великою поширеністю алергічних захворювань, які завдяки їх розповсюдженості у дорослих та дітей все частіше називають “глобальною проблемою людства” [9, 11]. Близько 40% населення всього світу страждають на алергічні захворювання, у структурі яких питома вага належить алергодерматозам [10]. Відзначено, що кількість алергічних дерматозів в усьому світі має тенденцію до зростання в середньому на 5% на рік [3].

Фармакотерапія алергічних захворювань шкіри передбачає застосування загальнодіючих антиалергічних засобів, а також використання місцевого лікування. Місцеве лікування при алергічних дерматозах часто є провідною ланкою у купіюванні шкірного алергічного процесу та має симптоматичну спрямованість, що приводить до розсмоктування, розм'якшення клітинного інфільтрату, одночасно з чим зникає свербіж [8]. Це досягається використанням мазей з додаванням речовин, які розсмоктують, дезінфікують, підсилюють регенерацію протизапальних, протисвербіжних засобів та ін. [8].

Одним з найбільш розповсюджених методів місцевої терапії хронічних алергодерматозів є ви-

користання кортикостероїдних мазей, кремів, гелів завдяки їх антиалергічній, епідермостатичній, протизапальній і місцевоанестезуючій дії [6]. Сучасні засоби цієї групи поряд з високим терапевтичним ефектом викликають місцеві побічні ефекти та чинять виражену системну побічну дію при аплікаціях на велику поверхню шкіри, особливо при тривалих строках застосування [7].

Викладене свідчить про актуальність пошуку і створення нових ефективних і нешкідливих засобів для зовнішньої терапії алергодерматозів. Враховуючи сучасні тенденції щодо розробки нових препаратів на основі рослинної сировини та дані літератури про антиалергічні властивості і використання у народній медицині смородини чорної, у НФаУ була отримана антиалергічна субстанція глюкорибіну та її лікарські форми у вигляді таблеток і гранул, які на теперішній час знаходяться на різних етапах вивчення та впровадження.

З огляду на актуальність створення антиалергічних засобів для зовнішнього застосування на основі субстанції глюкорибіну була розроблена зовнішня лікарська форма — мазь глюкорибіну 3%, яка проявляє виражену протизапальну активність [5].

Метою даної роботи стало дослідження антиалергічної дії мазі глюкорибіну на експериментальних моделях алергічного ураження шкірних покривів морських свинок та визначення параметрів токсичності препарату.

Матеріали та методи

Дослідження проведені на морських свинках, кролях, білих безпородних щурах та мишах, які утримувалися на стандартному раціоні в розпліднику віварію ЦНДЛ НФаУ.

Вивчення антиалергічної дії мазі глюкорибіну проводили на двох експериментальних моделях алергічного контактного дерматиту, викликаного біхроматом калію та фенілгідразином [4]. Викор-

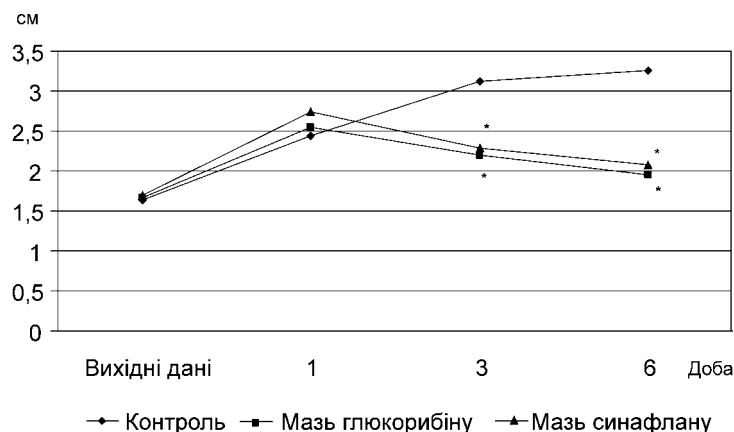


Рис. 1. Динаміка зменшення товщини шкірної складки у морських свинок з алергічним контактним дерматитом, викликаним біхроматом калію.
* — відхилення вірогідне по відношенню до контролю, $P \leq 0,05$.

ристані моделі відрізняються за тривалістю та ступенем тяжкості викликаного алергічного ураження шкіри. Як препарат порівняння використовували кортикостероїдну мазь “Синафлан” 0,025%, яка застосовується в терапії алергодерматозів.

Відомий алерген біхромат калію у вигляді 5% водного розчину щодня наносили та втирали на вистрижені ділянки правої половини тулуба морських свинок розміром 3x3 см. Термін сенсibilізації склав 7 днів. На 8-й день дослідження на ідентичні ділянки лівої половини тулуба тварин наносили розв’язувальну дозу алергену, яка провокувала розвиток алергічного дерматиту легкого ступеня, що характеризувався нетяжким та нетривалим перебігом. Наступного дня після оцінки ступеня ураження починали місцеве лікування маззю глюкокортикоїду 3% та препаратом порівняння. Лікування продовжували щодня протягом 9 днів до повного зникнення проявів реакції.

Алергічний контактний дерматит середнього ступеня тяжкості викликали насиченим (14%) спиртово-ацетоновим розчином фенілгідразину. Сенсibilізацію морських свинок проводили щодня аналогічним способом протягом 4-х днів. На 21-й день після сенсibilізації тваринам на ці ж ділянки шкіри наносили розв’язувальну аплікацію 3-ма краплями фенілгідразину, що призводило до розвитку більш тяжкого та тривалого алергічного ураження шкіри. Термін лікування маззю глюкокортикоїду та синафлану склав 15 днів.

В обох експериментах інтенсивність розвиненого дерматиту оцінювали візуально за виразністю запальної алергічної реакції шкіри за 5-бальною системою:

- 0 балів — відсутність видимої реакції;
- 1 бал — слабка еритема;
- 2 бали — чітка еритема;
- 3 бали — чітка еритема з ущільненням;
- 4 бали — різка еритема з явищами геморагії, вираженою інфільтрацією;
- 5 балів — серозно-геморагічна кірка з виразками, а також за динамікою товщини шкірної

складки, яку вимірювали за допомогою штангенциркуля.

Оскільки мазь глюкокортикоїду є засобом для зовнішнього застосування, було вивчено її можливий токсичний вплив при шкірно-резорбтивній дії. Дослідження проведено на 3-х видах тварин (щури, миші і кролі) при однократному нашкірному нанесенні. Досліди на кролях поставлені на 3-х тваринах масою 3,2-3,6 кг. На вистрижену ділянку спини тварини розміром 4x7,5 см однократно наносили мазь глюкокортикоїду [10].

Шістьом білим щурам масою 180-200 г і шістьом мишам масою 22,0-22,5 г на вистрижену ділянку шкіри розміром більше 50% від загальної площі шкіри однократно наносили мазь глюкокортикоїду з розрахунку 6 г на 1 кг маси тіла щура і відповідно маси тіла миші. Спостереження за кролями, щурами та мишами вели протягом двох тижнів.

Результати та їх обговорення

Алергічний контактний дерматит, що формується у людини при контакті шкіри з екзогенними подразниками, характеризується поширеним запальним процесом, лущенням, появою везикульозних елементів та мокнуттям [1]. Аналогічна місцева запальна реакція з чіткою гіперемією та локальним набряком розвинулась на 1-шу добу в усіх піддослідних тварин після нанесення на інтактну ділянку шкіри розв’язувальної дози біхромату калію. Про це свідчить достовірне збільшення розміру шкірної складки у порівнянні з вихідними даними (рис. 1).

За наступний термін дослідження у тварин, яких лікували маззю глюкокортикоїду, відзначено виражене зменшення набряку тканин (рис. 1), а також зниження ступеня виразності еритеми на ураженій ділянці в 2,8 рази на 6-й день експерименту, що свідчить про антиалергічний ефект препарату. За вивченими показниками мазь глюкокортикоїду не поступається препарату порівняння мазі синафлану.

Враховуючи нетривалий та нетяжкий перебіг алергічного дерматиту, викликаного біхроматом

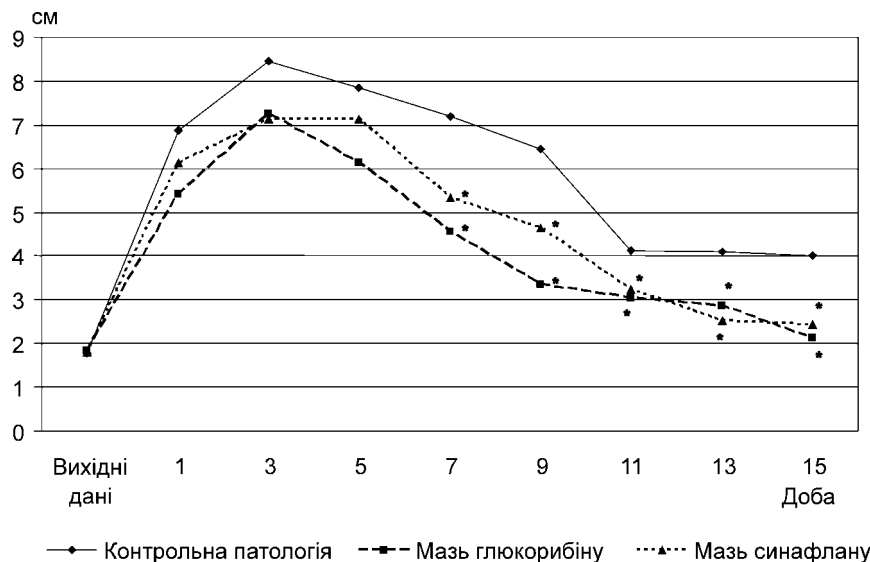


Рис. 2. Динаміка зменшення товщини шкірної складки у морських свинок з алергічним контактним дерматитом, викликаним фенолгідрозим.
* — відхилення вірогідне по відношенню до контролю, $P \leq 0,05$.

калю, доцільно було підтвердити виразність виявленої антиалергічної дії мазі глюкокортибуну на інших більш тяжких експериментальних моделях алергічної патології.

Клінічні прояви алергічного контактного дерматиту середнього ступеня тяжкості, викликаного фенолгідрозимом, були більш вираженими, досягали максимальної інтенсивності на 3-ю добу та зберігалися у групі тварин контрольної патології протягом 15-ти днів (рис. 2, 3). Алергічне запалення шкіри характеризувалося набряком тканин, гіперемією з явищами геморагій, вираженою інфільтрацією, наявністю геморагічних кірок з виразками. Товщина шкірної складки у контрольних тварин на 3-ій день дослідження збільшилася в порівнянні з вихідними даними у 4,7 рази. Згасання запального процесу в цій групі тварин відзначене, починаючи з 9-го дня експерименту.

На фоні лікування маззю глюкокортибуну і препаратом порівняння маззю синафлану у дослідних тварин, починаючи з 7-го дня, спостерігали виражений терапевтичний ефект, підтверджений достовірним зменшенням товщини шкірної складки щодо контролю. Відзначено достовірне зникнення геморагій, набрякості, гіперемії, про що свідчить значне зниження інтенсивності ураження шкіри (рис. 2, 3).

Отже, мазь глюкокортибуну проявляє антиалергічну дію на моделі контактного дерматиту, викликаного фенолгідрозимом. За виразністю лікувальної дії на цій моделі мазь глюкокортибуну також не поступається мазі синафлану.

З огляду на те, що рослинна мазь глюкокортибуну поряд з протизапальною активністю [5] чинить антиалергічний ефект на рівні глюкокортикоїдної мазі синафлану в умовах найбільш легкого та

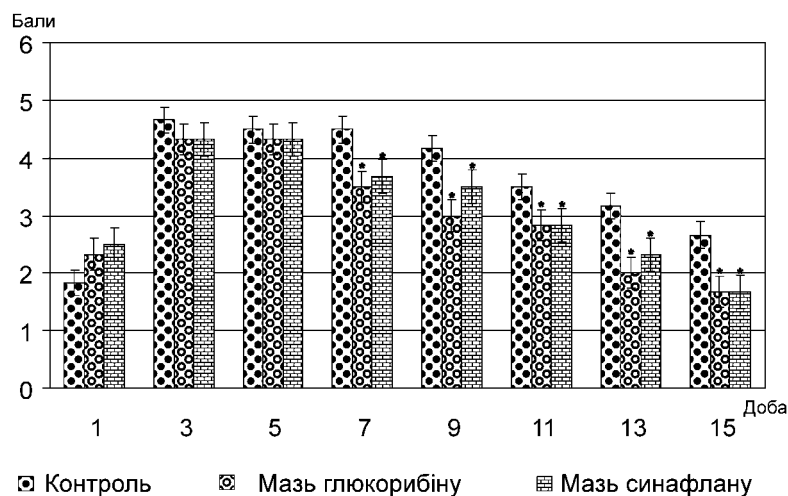


Рис. 3. Динаміка зменшення інтенсивності запалення у морських свинок з алергічним контактним дерматитом, викликаним фенолгідрозимом.
* — відхилення вірогідне по відношенню до контролю, $P \leq 0,05$.

середнього ступеня тяжкості алергічного контакт-ного дерматиту, викликаного біхроматом калію і фенілгідрaziном, її можна рекомендувати як антиалергічний засіб для місцевого застосування.

До суттєвих недоліків сучасних місцевих антиалергічних кортикостероїдних засобів належать виражені системні побічні ефекти, які розвиваються при аплікаціях на велику поверхню шкіри внаслідок високої проникаючої здатності цих препаратів [7].

Тому доцільно було дослідити можливий токсичний вплив мазі глюкорибіну при місцевому застосуванні.

Дослідження гострої токсичності полягало в однократному нанесенні мазі глюкорибіну на великі ділянки шкіри дослідних тварин: у кролів — 30 см², у щурів та мишей — більше 50% від загальної площі шкіри.

У перший день експерименту та протягом наступних двох тижнів спостереження не було виявлено токсичного ефекту мазі глюкорибіну. Всі тварини були активні, добре приймали їжу, реагували на звукові і світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації відбувалися нормально,

шерстний покрив тварин був гладким, рефлекторна збудливість — збережена.

Отримані результати свідчать про відсутність токсичної шкірно-резорбтивної дії мазі глюкорибіну при однократному нашкірному нанесенні.

Таким чином, антиалергічна активність і відсутність токсичних проявів в експерименті дозволяють рекомендувати новий антиалергічний препарат “Мазь глюкорибіну” як засіб для лікування алергічних захворювань шкіри.

ВИСНОВКИ

1. Мазь глюкорибіну чинить антиалергічний ефект на рівні глюкокортикоїдної мазі синафлану в умовах легкого та середнього ступеня тяжкості алергічного контактного дерматиту.

2. Дослідження гострої токсичності при нашкірному нанесенні щурам, мишам, кроликам показало відсутність токсичної шкірно-резорбтивної дії мазі глюкорибіну.

3. Встановлені антиалергічні властивості та нешкідливість мазі глюкорибіну дозволяють рекомендувати її як безпечний засіб при місцевій терапії алергічних уражень шкіри.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антоньев А.А., Прохоренков В.И., Банников Е.А. Контактные аллергические дерматозы. — Красноярск: Изд-во Краснояр. ун-та, 1992. — 190 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомен. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К., 2001. — С. 292-306.
3. Пыцкий В.И. Современное состояние учения об аллергии // Вестник оториноларингол. — 1991. — №6. — С. 3-10.
4. Рабен А.С., Алексеева О.Г., Дуева Л.А. Экспериментальный аллергический контактный дерматит. — М.: Медицина, 1970. — 191 с.
5. Яковлева Л.В., Чикиткина В.В. Противовоспалительные свойства мази глюкорибина: Матер. науч.-практ. конф. “Лекарства — человеку”. — 2003. — Т. XVIII, №1. — С. 211-215.
6. Barnes P.J. // Eur. Resp. Rev. — 2001. — Vol. 78, №11. — P. 15-22.
7. Brasch J. // Z. Hautkr. — 1991. — Vol. 66, №9. — P. 785-787.
8. Cork M. // Ann. Dermatol. Venerol. — 1998. — Vol. 11. — P. 54-58.
9. Williams H.C. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1999. — Vol. 103. — P. 125-138.
10. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinocconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Chldhood (ISAAC) Steering Committee // Lancet. — 1998. — №35. — P. 1225-3122.
11. Zureik M., Neukirch C., Leynaert B. // Brit. Med. J. — 2002. — Vol. 325. — P. 411-414.

УДК 615.218.3:615.372:615.322:57.083.32

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И БЕЗВРЕДНОСТИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА “МАЗЬ ГЛЮКОРИБИНА”

Л.В.Яковлева, В.В.Чикиткина, Е.А.Рубан

Приведены результаты изучения противоаллергических свойств и безвредности растительного препарата “Мази глюкорибина”. Установлено, что на экспериментальных моделях аллергического контактного дерматита мазь глюкорибина проявляет противоаллергическое действие на уровне глюкокортикоидной мази синафлана. Исследуемый препарат не оказывает токсического кожно-резорбтивного действия при накожном нанесении крысам, мышам и кроликам. Полученные результаты позволяют рекомендовать новый противоаллергический препарат “Мазь глюкорибина” как средство для лечения аллергических заболеваний кожи.

UDC 615.218.3:615.372:615.322:57.083.32

THE STUDY OF ANTI-ALLERGIC PROPERTIES AND SAFETY OF THE PLANT MEDICINE — GLUCORIBIN OINTMENT

L.V.Yakovleva, V.V.Chikitkina, Ye.A.Ruban

The article gives the results of the study of anti-allergic properties and safety of the plant medicine — glucoribin ointment. Glucoribin ointment has proven to reveal the anti-allergic action at the level of corticosteroidal ointment — sinaflan in the experimental models of allergic contact dermatitis. The medicine studied does not show the toxic skin resorption action when applied on the skin of rats, mice and rabbits. The results obtained allow to recommend a new anti-allergic medicine — glucoribin ointment as a remedy for treating allergic skin diseases.

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

УДК 615.23: 316.24: 616-8

НАПРЯМКИ РОЗВИТКУ ТЕРАПІЇ РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ: СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ

А.В.Шереметьєва, С.О.Тихонова, Г.І.Квітчат

Національний фармацевтичний університет

Проведено аналіз захворюваності на респіраторний дистрес-синдром (тяжка форма синдрому гострого ушкодження легень) і зроблено висновки про широку розповсюдженість даного синдрому та високий рівень ускладнень і летальних випадків. Описані основні принципи лікування та можливості сурфактантної терапії синдрому. Вивчено стан вітчизняного та зарубіжного ринку препаратів на основі сурфактанту. На підставі вивчених теоретичних та емпіричних даних зроблено висновок про актуальність створення нового вітчизняного гомеопатичного препарату на основі алопатичного препарату “Сукрим” для лікування синдрому гострого ушкодження легень.

Респіраторний дистрес-синдром — у край тяжка форма гострої дихальної недостатності, яка розвивається стадійно у відповідь на ушкодження легень екзогенними або ендогенними факторами і характеризується прогресуючим некардіогенним набряком легень внаслідок ураження альвеолокапілярних мембран, задишкою і гіпоксією, стійкою до оксигенотерапії [6].

У літературі зустрічаються описання цього патологічного стану під різними назвами: “шокова легень”, “післяперфузійні легень”, “синдром вологих легень”, “легені Дананга”, “синдром просякання легеневих капілярів” та ін.

Вперше цей синдром був описаний Ashbaugh і співавт. у 1967 р. і отримав назву “респіраторного дистрес-синдрому дорослих” (РДСД).

Оскільки респіраторний дистрес-синдром спостерігається не тільки у дорослих, а й у дітей, то у зв'язку з термінологічними і статистичними розбіжностями в 1994 р. на Міжнародній Американсько-Європейській узгоджувальній конференції лікарів були прийняті визначення цього патологічного стану як синдрому гострого ушкодження легень (СГУЛ) та гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), який є крайнім за тяжкістю варіантом перебігу СГУЛ; цим терміном ми і будемо користуватися далі.

Епідеміологія СГУЛ на теперішній час лишається маловивченою, однак, виходячи з даних літератури, можна зробити висновок, що цей стан зустрічається частіше, ніж вважається. Наприклад, СГУЛ є причиною розвитку понад 150 тис. випадків дихальної недостатності на рік у США. У 50% випадків він призводить до смерті хворих, що ставить його на один щабель з раком легень (близько 100 тис. смертей на рік) як одну з найчастіших причин летальних випадків у пульмонології на теперішній час. Смертність від СГУЛ в усьому світі упродовж останніх 25 років не зменшується і становить 50-75%. Її пов'язують з такими супутніми чинниками, як вік понад 65 років, сепсис, активний злоскісний процес, трансплантація органу, ВІЛ-інфекція.

СГУЛ — є найранішим та частим проявом сепсису та будь-якої іншої системної запальної реакції. Це зумовлено тим, що крізь легень проходить уся кров, яка викидається серцем, а порушення їх функцій відразу проявляється клінічно. З самого початку дії фактора, який запускає системну запальну реакцію, і до гострої деструкції легень минає обмаль часу: у половині випадків не більше 24 год, а нерідко — 90 хв. Ушкоджуючий фактор потрапляє в легені або через дихальні шляхи (пряме ушкодження), або через судинне русло (непряме ушкодження). Характер ушкодження та поєднання дії декількох факторів підвищує імовірність розвитку СГУЛ (табл. 1).

СГУЛ та захворювання, які його викликають, можуть призвести до ДВС-синдрому і утворення бронхоплеврального свища. При несприятливому перебігу СГУЛ можуть розвинути пневмосклероз, незворотна легенева гіпертензія чи поліорганна недостатність.

СГУЛ набуває особливої актуальності у зв'язку з імовірністю виникнення епідемії “пташиного грипу”. У цьому переконують спостереження за епідемією ТОРС (SARS), які проводилися в 2003 році. Летальність при цьому перевершувала 40%. Головною причиною смертності був розвиток синдрому гострої дихальної недостатності як одного із проявів СГУЛ.

Таблиця 1

Клінічні стани, асоційовані зі СГУЛ, і частота їх розвитку

Пряме ушкодження легень	Частота, %	Непряме ушкодження легень	Частота, %
Аспірація вмісту шлунка	35,6	Тяжкий сепсис	41,2
Тяжка торакальна травма (контузія легень)	21,8	Тяжка неторакальна травма	25,5
ДВС-синдром	22,2	Численні переломи довгих кісток	11,1
Утоплення	33,3	Гіповолемічний шок	
Інгаляція токсичного газу		Масивна гемотрансфузія	8,5
Дифузна легенева бактеріальна інфекція	3,8	Гострий панкреатит	
Дифузна легенева вірусна інфекція	11,9	Передозування наркотичними засобами	
Невідома причина	22,7	Реперфузійне ушкодження	
		Після трансплантації легень	
		Після аортокоронарного шунтування	

Таким чином, можна констатувати достатньо високий рівень розповсюдження СГУЛ у сучасній клінічній практиці та прогнозувати його подальший розвиток, особливо у випадках епідемічних вибухів вірусних респіраторних захворювань або масових інгаляційних отруєнь.

Незважаючи на прогрес, якого досягли у лікувальних програмах СГУЛ, рівень летальності залишається досить високим.

Першим принципом терапії СГУЛ є діагностика та лікування захворювання, яке призвело до розвитку синдрому. Необхідно припинити вплив первинного ушкоджувального фактора та запобігти подальшій стимуляції запальної відповіді організму. Так як інфекція і сепсис є найчастішою причиною виникнення СГУЛ, то в якості терапії первинного ушкоджувального фактора зазвичай розглядаються антибіотики. У деяких ситуаціях, наприклад, при абдомінальному сепсисі чи при абсцесах будь-якої локалізації, може знадобитися хірургічне втручання, яке буде направлено на обмеження локального запального процесу. У тих випадках, коли терапія основного захворювання, яке викликало цей синдром, неможлива (наприклад, після масивної гемотрансфузії, аортокоронарного шунтування та ін.), мова йде тільки про проведення підтримуючої терапії СГУЛ, тобто терапії, яка буде направлена на обмеження системної запальної відповіді та на забезпечення адекватного надходження кисню до тканин впродовж того часу, який знадобиться для усунення основної причини даного захворювання. Підтримуючу терапію СГУЛ умовно можна розділити на респіраторну підтримку і консервативну (фармакологічну) терапію.

Респіраторна підтримка (O₂-терапія) при СГУЛ

Незважаючи на те, що деякі хворі зі СГУЛ здатні підтримувати адекватну оксигенацію тканин при спонтанному диханні під час проведення O₂ — терапії чи неінвазійної вентиляції легень через маску, більшість пацієнтів потребує прове-

дення інтубації трахеї та штучної вентиляції легень (ШВЛ). Метою респіраторної підтримки є забезпечення нормального газообміну.

Лікування СГУЛ може обтяжуватися ускладненнями. Токсична дія кисню при довготривалій інгаляції та масивна інфузійна терапія можуть посилити набряк легень, а великий дихальний обсяг та високий тиск у дихальних шляхах можуть спровокувати виникнення баротравми. Окрім того, довготривала ШВЛ збільшує ризик розвитку шпитальної пневмонії.

Фармакологічна терапія СГУЛ

Хворому зі СГУЛ поряд з лікуванням основного захворювання проводиться переважно симптоматична терапія, спрямована на усунення причини розвитку критичної дихальної недостатності і корекцію порушень серцевої діяльності, гемодинаміки, розладів мікроциркуляції, метаболізму тощо. До комплексу інтенсивної терапії зазвичай включають інгаляційний закис азоту, перфторан, глюкокортикоїди, амброксол, препарати гемодинамічної дії, антикоагулянти, ліпін, антибіотики (табл. 2) [3, 5, 8, 10].

На жаль, незважаючи на застосування сучасних методик лікування, летальність при СГУЛ залишається високою. Причиною смерті найчастіше є не сам СГУЛ, а септичні ускладнення та синдром поліорганної недостатності.

У теперішній час не існує специфічного методу лікування СГУЛ, рекомендованого FDA, і ця проблема спонукає науковців до пошуку нових, більш ефективних препаратів для лікування і профілактики цього синдрому.

Застосування сурфактантів

Сурфактант (від англ. "surface activ agents" — поверхнево-активні речовини; синоніми: антиателектатичний фактор, поверхнево-активний фактор) — складна речовина ліпідно-білково-вуглеводної природи, яка розподілена у вигляді плівки на межі двох фаз повітря-рідини в альвеолах легень і регулює поверхневий натяг, коли зміню-

Таблиця 2

Засоби симптоматичної терапії СГУЛ

Препарат	Фармакологічна група	Терапевтична дія	Побічні ефекти
Інгаляційний оксид азоту	Селективний вазодилатор	Викликає вазодилатацію у тих відділах легень, які добре вентилуються, що призводить до зменшення шлункового кровотоку та поліпшення оксигенації	Інколи виникає синдром відміни, тобто зростання гіпоксії та легеневої гіпертензії після відміни препарату; метгемоглобінемія, брадикардія, ціаноз, порушення глибини та ритму дихання
Перфторан	Поліфункціональний плазмозамінник	Зворотно зв'язується з киснем та вуглекислим газом і транспортує їх	Іноді виникають алергічні реакції
Амброксол (лазолван, муколван)	Бронхосекретолітик	Стимулює синтез ендogenous сурфактанту, відновлює захисні функції легень, покращує показники зовнішнього дихання, розчиляє в'язке мокротиння, прискорює транспорт слизу, покращує проникність антибіотиків у вогнище інфекції в дихальних шляхах	Алергія у вигляді кожного висипу, кропивниці, ангіоневротичного набряку; слабкість, головний біль, діарея та ін.
Глюкокортикостероїди (ГКС)	Гормональні засоби	Поліпшення індексу ушкодження легень, поліорганної недостатності та зниження летальності	Збільшення розвитку інфекційних захворювань та летальності хворих зі СГУЛ
Орципреналін, іпрадол тощо; сальбутамол, тербуталін, фенотерол, сальмотерол та ін.	Неселективні β -адреноміметики, селективні β_2 -адреноміметики	Виражена бронхолітична дія — розширення бронхів, припинення та попередження бронхоспазму, попередження вивільнення медіаторів алергії і запалення (гістаміну, SRSA) з тучних клітин	Тахікардія, тремор, головний біль, порушення сну, інколи — алергічні реакції та ін.

ється їх обсяг. Головна фізіологічна роль сурфактанту полягає в підтримці стабільності альвеолярної структури легень шляхом зниження поверхневого натягу в альвеолах при зменшенні їх обсягу на видиху. Сурфактант бере участь у обміні газу та рідини через аерогематичний бар'єр, видаленні чужорідних часток з поверхні альвеол, захисті елементів стінки альвеол від ушкоджуючої дії окиснювачів та перекису, а також в імунних реакціях. Ендogenous сурфактант містить білки, які забезпечують швидкий розподіл фосфоліпідів на поверхні альвеол впродовж циклічно змінних величин поверхні легень у циклі вдих-видих: сприяє реутилізації фосфоліпідів альвеолоцитами II типу, агрегуванню ліпополісахаридів грамнегативних бактерій і зв'язуванню деяких бактерій та вірусів [1].

Найбільш відоме застосування сурфактанту — профілактика і лікування респіраторного дистрес-синдрому недоношених новонароджених дітей в якості патогенетично обґрунтованого методу замісної сурфактантної терапії [7]. Важливою ланкою у розвитку СГУЛ, у тому числі й у недоношених новонароджених, є проникнення у просвіт альвеол легень білків плазми крові, в першу чергу, альбуміну, через стінки капілярів міжальвеолярних перетинок, які мають підвищену проникність. Плазменні білки інгібують ендogenous сурфак-

тант, що призводить до його дефіциту і погіршує стан хворого [9].

Суть сурфактантної терапії — заміщення його дефіциту в перші хвилини або в перші години життя [12]. Незрілі легені практично нездатні створювати необхідний фізіологічний обсяг вдиху. Тиск, який викликає потік повітря, що всмоктується немовлям, на альвеоли досить невеликий і сприяє забезпеченню дуже невеликого газообміну, не пропускаючи достатньої кількості кисню крізь альвеолярно-капілярні мембрани і не виводячи вуглекислий газ із крові.

Вперше докази клінічної ефективності застосування екзогенного сурфактанту були одержані Notbar J.D. зі співавт. (1989) у новонароджених з респіраторним дистрес-синдромом, що стало основою застосування даної терапевтичної стратегії у новонароджених із хворобою гіалінових мембран.

На підставі одержаних позитивних результатів застосування екзогенного сурфактанту як замісної терапії при лікуванні новонароджених з респіраторним дистрес-синдромом використання даного методу було запропоновано у лікуванні дорослих хворих зі СГУЛ [2].

Передбачається, що екзогенний сурфактант стабілізує альвеолярну стінку, запобігає колапсу альвеол, збільшуючи тим самим обсяг функціо-

Таблиця 3

Лікарські препарати екзогенних сурфактантів

Назва препарату	Країна-виробник	Діюча речовина	Спосіб введення	Рівень впровадження	Реєстрація в Україні
Екзосурф	Великобританія, США	Кольфосцерилу пальмітат (синтетичний сурфактант)	У вигляді розчину крізь ендотрахеальну трубку	Випускається	—
Сурванта	США	Модифікований сурфактант тваринного походження	Інтратрахеально в умовах штучної вентиляції легень (ШВЛ)	Випускається	—
Вентикуте		Синтетичний сурфактант		Клінічні дослідження	—
Куросурф	Італія	Сурфактант, який містить фосфоліпідну фракцію та низькомолекулярні гідрофобні протеїни, вилучені з легень свиней	Інтратрахеально у вигляді інстиляції, потім за допомогою дихального мішка проводять ручну вентиляцію легень	Випускається	+
Альвеофакт	Німеччина	Сурфактант, який містить фосфоліпідну фракцію з легень великої рогатої худоби	Суспензія для інтра-трахеальної інстиляції	Випускається	—
Сурфактант-BL	Росія	Сурфактант	Ендобронхіально в умовах ШВЛ	Клінічні дослідження	—
Сукрим	Україна	Сурфактант, ліофільно висушена маса сурфактанту з легень великої рогатої худоби або свиней	Інтратрахеально крізь катетер в інтубовану трубку крапельно або крізь бронхоскоп	Випускається	+
Сурфаксин	США	Синтетичний імітатор натуральних сурфактантів	Крізь ендотрахеальну трубку	На розгляді у FDA	—

нуючої паренхіми легень, при цьому тиск у дихальних шляхах знижується [4, 11].

Незважаючи на інтенсивні дослідження і широке клінічне застосування екзогенних сурфактантів, у теперішній час на всесвітньому фармацевтичному ринку є лише декілька лікарських препаратів на основі сурфактанту (табл. 3).

Дані табл. 3 вказують на те, що з восьми лікарських препаратів екзогенних сурфактантів п'ять препаратів випускаються промисловістю, а три препарати знаходяться на різних етапах розробки.

У Росії зареєстровані природні препарати сурфактанту з легень бика — Серванта, Альвеофакт, а також синтетичний препарат Екзосурф. Ефективність синтетичного ЛЗ Екзосурф при лікуванні СГУЛ суттєво поступається його аналогам природного походження. Синтетичний сурфактант не містить СТ-асоційованих білків, а природні, вказані вище, містять їх у кількості від 0,1 до 1% по відношенню до фосфоліпідів. Суттєвим недоліком цих препаратів є висока вартість, що значно обмежує можливість їх застосування у медичній практиці.

На українському фармацевтичному ринку знаходиться лише один лікарський препарат для лікування СГУЛ вітчизняного виробництва, який пройшов реєстрацію у ФЦ в 2000 р. і виробляється ТОВ “Докфарм”, м. Сімферополь.

Цей препарат був створений групою розробників у 1997 р. під керівництвом доктора медич-

них наук, професора, завідувача кафедри патологічної анатомії КДМУ ім. С.І.Георгієвського Загорулька А.К.

Препарат випускається у вигляді ліофілізованого порошку по 70 мг в ампулі та у вигляді емульсії, що містить 375 мг фосфоліпідів по 7,5 мл у флаконі. Вводиться препарат інтратрахеально крізь катетер в інтубовану трубку крапельно або крізь бронхоскоп [12].

Враховуючи те, що на світовому (в тому числі і на українському) фармацевтичному ринку знаходиться обмежена кількість лікарських препаратів для лікування даної патології (вони мають високу вартість), а також те, що шляхи введення цих препаратів вимагають певних знань та вмінь медичного персоналу, метою нашої роботи стало створення нового вітчизняного гомеопатичного препарату на основі алопатичного препарату “Сукрим” для лікування СГУЛ.

Наші дослідження спрямовані на одержання економічно доступного лікарського препарату з високою терапевтичною дією та зручним шляхом введення.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано розповсюдження, основні прояви та ускладнення, рівень летальних випадків при СГУЛ.

2. Розглянуті основні принципи лікування даного синдрому та перспективи сурфактантної терапії.

3. Проведено дослідження сучасного стану фармацевтичного ринку лікарських препаратів на основі сурфактанту. Показана актуальність створення нового вітчизняного гомеопатичного препарату на основі алопатичного препарату "Сукрим" для лікування СГУЛ.

ЛІТЕРАТУРА

1. БМЭ. — Т. 24. — М., 1974. — 1085 с.
2. Власенко А.В., Остапченко Д.А., Мороз В.В. и др. // *Общая реаниматол.* — 2005. — №6. — С. 21-29.
3. *Компендиум 2006 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова.* — К.: Морион, 2006. — 2270 с.
4. Ливанов Г.А., Лодягин А.Н., Мартынов Е.И. и др. // *Анестезиол. и реаниматол.* — 2004. — №6. — С. 58-64.
5. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* — 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО "Изд-во Новая волна", 2007. — 1200 с.
6. Шлапак І.П., Тутов І.І. // *Клінічні лекції.* — 2002. — №1. — С. 14-22.
7. Ainsworth S.D., Milligan D.W.A. // *Am. J. Respir. Med.* — 2002. — Vol. 1, №6. — P. 417-433.
8. Bone R.C., Fisher C.J.J., Clemmer T.P. et al. // *Chest.* — 1987. — Vol. 92. — P. 1032-1036.
9. Hawgood S., Shiffer K. // *Annu. Rev. Physiol.* — 1991. — Vol. 53. — P. 375-394.
10. Meduri G.U., Headley A.S., Golden T. et al. // *JAMA.* — 1998. — Vol. 280. — P. 159-165.
11. *Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: an international randomized clinical trial. Collaborative European Multicenter Study Group. Pediatrics.* — 1988. — Vol. 82. — P. 683-691.
12. Zagorulko A.K., Nikitina N.V., Askary T.A. // *Appl. Cardiopulm. Pathophysio.* — 2000. — Vol. 9, №3. — P. 317.

УДК 615.23: 316.24: 616-8

НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

А.В.Шереметьева, С.А.Тихонова, А.И.Квитчатая

Проведен анализ заболеваемости на респираторный дистресс-синдром (тяжелая форма синдрома острого повреждения легких), сделаны выводы о широкой распространенности данного синдрома и высоком уровне осложнений и летальных исходов. Описаны основные принципы лечения и возможности сурфактантной терапии синдрома. Изучено состояние отечественного и зарубежного рынка препаратов на основе сурфактанта. На основании изученных данных сделан вывод об актуальности создания нового отечественного гомеопатического препарата на основе аллопатического препарата "Сукрим" для лечения синдрома острого повреждения легких.

UDC 615.23: 316.24: 616-8

DIRECTIONS FOR DEVELOPMENT OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME THERAPY: MODERN STATE AND PERSPECTIVES

A.V.Sheremetyeva, S.A.Tikhonova, A.I.Kvitchataya

The analysis of morbidity on the respiratory distress syndrome (a severe form of the acute pulmonary damage syndrome) has been conducted and the conclusions have been made about a wide distribution of this syndrome and a high level of complications and fatal outcomes. The basic principles of treatment and the possibility of surfactant therapy of the syndrome have been described. The state of domestic and foreign market of drugs on the basis of a surfactant has been studied. Having studied the data the conclusion has been made about the actuality of creating a new domestic homoeopathic drug on the basis of the allopathic drug "Sukrim" for treating the acute pulmonary damage syndrome.

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

УДК 615.243.2.57.089.5.00.5

ЗМІНИ ДІЯЛЬНОСТІ НИРОК ПІД ВПЛИВОМ КАРБОРЕНУ НА ФОНІ ПРИГНІЧЕННЯ АКТИВНОСТІ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ

О.І.Набока, А.І.Березнякова

Національний фармацевтичний університет

Представлені результати вивчення впливу карборену на зміни діяльності нирок на фоні пригнічення активності ренін-ангіотензинової системи. Показано, що при сумісному застосуванні карборену в дозі 10,7 мг/кг та еналаприлу в дозі 10,0 мг/кг відбувається збільшення об'єму виділеної сечі за рахунок зниження реабсорбції води та посилення екскреції іонів натрію із сечею. При пригніченні ренін-ангіотензинової системи зростає натрій- та калійуретична дія карборену.

Діуретики широко застосовуються при периферичних набряках, хронічній недостатності кровообігу, гіпертонічній хворобі, глаукомі та інших захворюваннях [10, 12]. Особливо показане застосування діуретиків у літніх хворих з ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією, захворюваннями нирок і затримкою натрію, таких, які зловживають кухонною сіллю, хворих на ожиріння, у жінок середнього віку з набряками [11, 13]. Препаратами першої лінії у фармакотерапії гіпертонічної хвороби терапевти та кардіологи вважають саме діуретики [5, 8, 9]. В останні 5-10 років увагу клініцистів та дослідників привертає проблема використання діуретиків при лікуванні пієлонефритів у вагітних та гломерулонефритів [6], гострої і хронічної ниркової недостатності [1, 15]. Потужні діуретики, особливо петльові та осмотичні, внаслідок посилення ниркової екскреції ксенобіотиків знаходять застосування при лікуванні отруєнь водорозчинними речовинами. Петльові діуретики використовуються при гострій і хронічній нирковій недостатності. Поряд з добре відомою ефективністю ацетазоламід при глаукомі та епілепсії, гідрохлортіазиду при нецукровому діабеті все більшу увагу привертають такі незвичні досі для фармакологів та лікарів сфери застосування екстрауренальних ефектів сечогінних препаратів, як лікування синдрому бронхіальної обструкції (петльові діуретики), муковісцидозу (амілорид), онкологічних захворювань (етакринова кислота). Особливо привабливі в практичній медицині діуретики, які, за даними літератури, поряд

з діуретичною активністю володіють протизапальною [2, 14], антиоксидантною [7], антимікробною, гіполіпідемічною дією. Більше того, в лабораторії А.А.Лебедева показано, що діуретики, а саме фуросемід, буметанід, етакринова кислота, маніт збільшують виживання щурів в умовах токсичної або ішемічної моделі гострої ниркової недостатності, тобто проявляють нефропротекторну дію. Механізми їх захисного ефекту при даній патології не обмежуються лише здатністю сечогінних засобів розширювати просвіт канальця на висоті діуретичної реакції, зменшувати набухання клітин епітелію канальців та зберігати прохідність нефрону, але пояснюються також і здатністю відновлювати активність антиоксидантних систем та гальмувати переокислення ліпідів (ПОЛ) за умов поповнення втрат рідини [1].

Вищесказане дозволяє розглядати пошук механізмів дії діуретиків при різних захворюваннях як необхідну умову подальшої рекомендації до їх клінічного застосування. У зв'язку з цим метою роботи стало вивчення змін діяльності нирок під впливом карборену на фоні пригнічення активності ренін-ангіотензинової системи.

Матеріали та методи

Експерименти проведені на 4-х групах щурів масою 180,0-210,0 г. 1 група — контрольні тварини; 2 — щури, яким вводили карборен у дозі 10,7 мг/кг маси; 3 група — тварини, які отримували еналаприл у дозі 10 мг/кг маси тіла; до 4-ї групи належали щури, яким вводили карборен і еналаприл.

Для вивчення змін діяльності нирок під впливом карборену на фоні пригнічення активності ренін-ангіотензинової системи показники визначали як після одноразового, так і багаторазового введення карборену. Інгібітор ангіотензин-перетворювального ферменту еналаприл вводили тваринам у шлунок через зонд на 1% зависі крохмалю протягом 4 днів до проведення дослідів у дозі 10 мг/кг. Вивчали показники, що характеризують функціональний стан нирок, у сечі та плазмі крові дослідних тварин (діурез, мл/2 год; концентрацію

Таблиця 1

Вплив багаторазового введення карборену (10,7 мг/кг) на іонорегулюючу функцію нирок за умов застосування еналаприлу

Показники, що вивчаються	Контроль, n=6	Карборен, n=10	Еналаприл, n=6	Карборен та еналаприл, n=9
Концентрація Na ⁺ в сечі, ммоль/л	0,42±0,05	0,65±0,04*	0,87±0,06*	0,92±0,17*,**
Екскреція Na ⁺ , мкмоль/2 год	1,29±0,14	2,65±0,20*	2,76±0,20*	3,65±0,80*,**
Концентрація K ⁺ , мкмоль/2 год	3,60±0,19	6,65±0,50*	6,25±0,38*	16,56±2,50*
Екскреція K ⁺ , мкмоль/2 год	11,03±0,55	27,59±3,43*	19,99±1,54*	64,85±11,8*
Відносна реабсорбція Na ⁺ , %	99,97±0,01	99,98±0,01*	99,98±0,003**	99,84±0,03*
Проксимальний транспорт Na ⁺ , ммоль/2 год	4,27±0,24	12,67±1,51*	12,52±0,66*	2,21±0,36*
Дистальний транспорт Na ⁺ , ммоль/2 год	380,75±8,34	592,50±35,59*	399,33±5,96**	168,49±18,32*

Примітки:

* — $p < 0,05$ порівняно з контролем, карбореном і еналаприлом;

** — $p > 0,05$ порівняно з карбореном і еналаприлом.

креатиніну плазми, ммоль/л; концентрацію Na⁺ у сечі, ммоль/л; екскрецію Na⁺, мкмоль/2 год; концентрацію K⁺, мкмоль/2 год; екскрецію K⁺, мкмоль/2 год; відносну реабсорбцію Na⁺, %; проксимальний транспорт Na⁺, ммоль/2 год; дистальний транспорт Na⁺, ммоль/2 год; швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв; реабсорбцію води, %; екскрецію білка з сечею, мг/2 год [3].

Показники клубочкової фільтрації і канальцевої реабсорбції розраховували за формулами:

$$\begin{aligned} \text{GFR} &= (U : P) \times V; \\ \text{R\%} &= (K-1 : K) \times 100; \\ \text{R} &= \text{GFR}-V, \end{aligned}$$

де: GFR — швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв; U — концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л; P — концентрація креатиніну в плазмі крові, ммоль/л; V — діурез, мл/хв;

R% — канальцева реабсорбція, %;

K — концентраційний індекс креатиніну;

R — абсолютна канальцева реабсорбція іонів натрію, мл/хв.

Реабсорбцію іонів натрію вивчали, використовуючи показники фільтраційного заряду цього електроліту та його екскреції.

$$\begin{aligned} \text{TR} / \text{Na} &= \text{F Na} - \text{U Na V}; \\ \text{F Na} &= \text{P Na GFR}; \\ \text{R Na\%} &= 100 - \text{U Na V} / \text{F Na}, \end{aligned}$$

де: TR/Na — абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв;

FNa — фільтраційний заряд іонів натрію, мкмоль/хв;

UNa — концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л;

V — діурез, мл/хв;

GFR — швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв;

RNa% — відносна реабсорбція іонів натрію, %.

Концентрацію креатиніну (ммоль/л) у плазмі крові визначали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 590 нм за методом Фоліна у модифікації Є.Б.Берхіна [3].

Протягом експерименту з тваринами обходилися згідно з Міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986).

Результати опрацьовували за методами непараметричної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [4].

Результати та їх обговорення

У даній серії експериментів ми вивчали зміни діяльності нирок під впливом карборену за умов пригнічення активності ренін-ангіотензинової системи та з'ясовували її можливу участь у дії карборену на нирки. Дослідження проводили після ентерального введення у шлунок через зонд води в об'ємі 5% від маси тіла, тобто після гідратації організму. Карборен вводили протягом 7 днів у дозі 10,7 мг/кг, еналаприл — останніх 4 днів, включаючи день дослідження. Аналізуючи результати проведеного дослідження, ми виявили, що певні зміни у діяльності нирок спостерігались у кожній досліджуваній групі. Так, під впливом карборену діурез вірогідно зростав у 1,3 рази ($p < 0,05$), після застосування еналаприлу відмічалося його незначне ($p > 0,05$) посилення. Середні показники діурезу у групі тварин, яким вводили карборен на тлі пригнічення АПФ еналаприлом, були вірогідно вищими за контроль у 1,2 рази ($p < 0,05$), але суттєво не відрізнялися від значень діурезу при застосуванні карборену чи еналаприлу.

Подальший аналіз показників діяльності нирок підтвердив, що посилення сечовиділення під впливом карборену відбувається при зростанні у 2,4 рази ($p < 0,05$) швидкості клубочкової фільтрації. Вірогідне підвищення цього показника у 2,7 рази ($p < 0,05$) при порівнянні з контрольною групою тварин спостерігалося і при введенні еналаприлу. Однак при сумісному введенні карборену та інгібітора АПФ рівень клубочкової фільтрації був нижчим, ніж при застосуванні окремо взятих

Таблиця 2

Вплив багаторазового введення карборену (10,7 мг/кг) на екскреторну функцію нирок у щурів за умов застосування еналаприлу

Показники, що вивчаються	Контроль, n=7	Карборен, n=10	Еналаприл, n=7	Карборен та еналаприл, n=9
Діурез, мл/2 год	3,07±0,05	4,04±0,22*	3,19±0,05*	3,76±0,25***
Концентрація креатиніну плазми, ммоль/л	85,60±1,21	43,90±4,34*	62,17±1,38*	66,33±3,93**,**
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	311,14±15,65	745,25±79,35*	852,51±42,51*	426,14±45,66*
Реабсорбція води, %	91,71±0,40	95,02±0,58*	96,85±0,15*	92,36±0,42***
Екскреція білка з сечею, мг/2 год	0,29±0,02	0,070±0,012*	0,050±0,009*	0,20±0,06***

Примітки:

* — $p < 0,05$ порівняно з контролем, карбореном і еналаприлом;

** — $p > 0,05$ порівняно з карбореном і еналаприлом.

препаратів. Так, швидкість клубочкової фільтрації була вірогідно меншою, ніж при застосуванні карборену та еналаприлу (в 1,7 разів ($p < 0,05$) та у 2 рази відповідно). Проте цей показник все ж перевищував дані контрольної групи тварин у 1,4 рази ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що вказані явища супроводжувались певними змінами показників креатиніну. Ми виявили, що при використанні окремо взятих препаратів швидкість їх накопичення у плазмі крові збільшувалася у 1,9 разів при використанні карборену і у 1,4 рази при застосуванні еналаприлу. Введення комбінації цих засобів також викликало вірогідне у 1,3 рази (порівняно з контрольною групою тварин) зниження концентрації креатиніну в плазмі крові. Але все ж цей показник був вищим в 1,5 рази ($p < 0,05$) за дані групи тварин, яким вводили карборен. Реабсорбція води при сумісному введенні карборену і АПФ суттєво не відрізнялася від даних контролю, проте була вірогідно нижчою за показники у групах тварин, які отримували карборен або еналаприл.

Після сумісного введення карборену та еналаприлу концентрація та екскреція білка з сечею суттєво не відрізнялись від даних контрольної групи тварин, тоді як окремо введені препарати суттєво знижували цей показник.

Окрім аналізу екскреторної діяльності нирок ми досліджували також деякі аспекти іонорегулюючої функції нирок, а саме транспорт іонів натрію та калію у нефроні (табл. 2).

Нами встановлено, що за вибраних умов проведення дослідження спостерігалось вірогідне зростання концентрації натрію в сечі в усіх групах експерименту, причому найбільші відмінності спо-

стерігались при сумісному застосуванні карборену та еналаприлу. При введенні карборену відмічалось зростання у 1,5 рази порівняно з контролем, при застосуванні еналаприлу — у 2 рази, а при комбінації препаратів — у 2,2 рази порівняно з контрольною групою тварин. Подібні зміни показників ми виявили і при екскреції іонів натрію з сечею — збільшення у 2 рази в групі тварин, що отримували карборен чи еналаприл, і у 2,8 рази — при одночасному введенні карборену та еналаприлу. Відносна реабсорбція іонів натрію, виражена у %, також була вірогідно нижчою за дані контролю. Розрахунки реабсорбції іонів натрію у тварин, яким вводили карборен і еналаприл, свідчать про вірогідне зниження як проксимального (у 1,9 рази), так і дистального транспорту (у 2,6 рази) у порівнянні з контролем. Слід зазначити, що при окремому застосуванні карборен викликав зростання інтенсивності проксимального і дистального, а еналаприл, в основному, проксимального транспорту іонів натрію.

ВИСНОВКИ

1. При сумісному застосуванні карборену в дозі 10,7 мг/кг та еналаприлу в дозі 10,0 мг/кг визначалося збільшення об'єму виділеної сечі, що відбувається, в основному, за рахунок зниження реабсорбції води та посилення екскреції іонів натрію з сечею.

2. При пригніченні ренін-ангіотензинової системи зростає натрій- та калійуретична дія карборену.

3. При окремому застосуванні карборен викликав зростання інтенсивності проксимального і дистального, а еналаприл, в основному, проксимального транспорту іонів натрію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аракелян Н.Г., Штриголь С.Ю. // *Вісник фармації*. — 2005. — №4 (44). — С. 52-55.
2. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. — М.: Мед. книга, Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2000. — 256 с.
3. Магальяс В.М., Міхеев А.О., Роговий Ю.Є. та ін. *Навчально-методичний посібник*. — Чернівці: БДМА, 2001. — 42 с.

4. Сернов А.Н., Гацура В.В. — М.: Медицина, 2000. — С. 308-315, С. 117-126, С. 318-320, С. 236-315.
5. Сидоренко Б.А., Романов Н.Е. // Кардиол. — 2000. — Т. 40, №5. — С. 83-96.
6. Яковлева Э.Б., Гребельная Н.В. // Здоровье женщины. — 2004. — №3 (19). — С. 67-70.
7. Brater D.C. // Amer. J. Med. Sci. — 2000. — Vol. 319, №1. — P. 38-50.
8. Diehl M., Manolopoulou M., Risse J.H. et al. // Eur. J. Nucl. Med. and Mol. Imag. — 2002. — Vol. 29, Ap. 1. — P. 262.
9. Joffly S., Rosner M.N. // Amer. J. of Kidney Dis. — 2005. — Vol. 46, №1. — P. 1-10.
10. Johnson J.A., Humma L.M. // Brief. Funct. Genom. and Proteomics. — 2002. — Vol. 1, №1. — P. 66-79.
11. Johnson W., Omland T., Hall C. // J. of the American College of Cardiol. — 2002. — Vol. 39. — P. 1623-1629.
12. Peck P. // Medscape Medical News. — 2003. — Vol. 4. — P. 30.
13. Ponnusankar S., Rajendran S.D., Batolar L.S. // Ind. J. Pharm. Sci. — 2001. — Vol. 63, №5. — P. 364-366.
14. Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M. // Eur. J. Heart Failure. — 2004. — №6. — P. 261-268.
15. Wang T.J., Larson M.G., Levy D. // New Engl. J. of Medicine. — 2004. — Vol. 350, №7. — P. 655-663.

УДК 615.243.2.57.089.5.00.5

ИЗМЕНЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПОЧЕК ПОД ВЛИЯНИЕМ КАРБОРЕНА НА ФОНЕ УГНЕТЕНИЯ АКТИВНОСТИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

О.И.Набока, А.И.Березнякова

Представлены результаты изучения влияния карборена на изменения деятельности почек на фоне угнетения активности ренин-ангиотензиновой системы. Показано, что при совместном применении карборена в дозе 10,7 мг/кг и эналаприла в дозе 10,0 мг/кг наблюдается увеличение объема выделенной мочи за счет снижения реабсорбции воды и усиление экскреции ионов натрия с мочой. При угнетении ренин-ангиотензиновой системы возрастает натрий- и калиуретическое действие карборена.

UDC 615.243.2.57.089.5.00.5

CHANGING OF THE KIDNEYS ACTIVITY UNDER THE INFLUENCE OF CARBOREN ON THE BACKGROUND OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM ACTIVITY INHIBITION

O.I.Naboka, A.I.Bereznyakova

The paper presents the research results of the carboren's influence on the changes of the kidneys activity on the background of the renin-angiotensin system activity inhibition. It has been shown that concomitant administration of carboren in the dose of 10.7 mg/kg and analapril in the dose of 10.0 mg/kg leads to the increase of the excreted urine volume because of the reduction of water reabsorption and the increase of sodium ions excretion with urine. When inhibiting the renin-angiotensin system the sodium- and kaliuretic action of carboren increases.

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

УДК 615.281:615.451.:615.453:438.135

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ПРИСИПКИ НА ОСНОВІ КОМБІНАЦІЇ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН НАСТОЙКИ ПРОПОЛІСУ ТА СТРЕПТОЦИДУ

О.Є.Макарова, С.О.Тихонова, Л.Ф.Сілаєва

Національний фармацевтичний університет

Досліджені мікробіологічні властивості присипки з настойкою прополісу та стрептоцидом. На основі результатів досліджень встановлено, що введення до складу присипки з настойкою прополісу другої діючої речовини — стрептоциду сприяє підвищенню антимікробної дії препарату. Обґрунтовано оптимальний вміст діючих речовин у присипці за мікробіологічними показниками. Встановлено, що препарат виявляє виражену антимікробну дію та не поступається препарату порівняння “Puder propolisovy 3%” (“Aripol farma”, Польща).

Сучасна дерматологія має в арсеналі широкий асортимент ранозагоюючих засобів, серед яких заслуговують на особливу увагу препарати на основі природних сполук [3, 9]. Натуральні компоненти не токсичні, виявляють м'яку дію та викликають меншу кількість проявів побічних реакцій, що має особливо важливе значення у педіатричній практиці та при довготривалому лікуванні [9, 11]. Перспективним напрямком у медичному відношенні є створення нових препаратів на основі продуктів бджільництва завдяки цінності багатовікового досвіду їх застосування, а також достатнім сировинним ресурсам [1]. Прополіс та його субстанції мають широкий діапазон терапевтичної дії (протизапальну, антимікробну, ранозагоюючу, капіляррозміцнюючу, протівірусну та ін.). Під дією фенольних сполук, що входять до складу прополісу, ефективно послаблюється та усувається ексудативний компонент запальної реакції, що пояснюється мембраностабілізуючим та мембранозміцнюючим впливом фенолів, а також їх здатністю мобілізувати в організмі власні механізми гомеостазу [1, 10]. Оскільки прополіс є цінним джерелом біологічно активних речовин, полівалентних за фармакологічною дією, він виявляє також протисвербіжний та анестезуючий ефект, сприяє розсмоктуванню інфільтратів. Ці властивості ефективно використовуються при лікуванні в'ялогранулюючих ран, опіків, у тому числі інфікованих, пролежнів, опрілостей з проявами гіперемії та набряку шкірних складок [1, 3, 9, 11].

Враховуючи актуальність застосування лікарських засобів на основі природних сполук, у Національному фармацевтичному університеті ведуться дослідження з розробки та впровадження нових препаратів на основі продуктів бджільництва. З метою розширення асортименту засобів для лікування захворювань та пошкоджень шкіри нами проводились дослідження з розробки присипки з настойкою прополісу та стрептоцидом під назвою “Пропоцид”. Нами були заплановані розробка складу і технологія присипки, вивчення фізико-технологічних властивостей, мікробіологічної і фармакологічної активності. Розроблена присипка при застосуванні для лікування ран, опрілостей та ін. повинна виявляти антимікробну, протизапальну, ранозагоюючу дію, прискорюючи процеси грануляції, рівномірно розподіляючись по поверхні і забезпечуючи адсорбування ексудату та вивільнення діючих речовин.

Для мікробіологічних досліджень нами були відібрані 5 експериментальних зразків, які відрізнялися між собою за складом та співвідношенням інгредієнтів. В якості діючих речовин до складу присипки входять настойка прополісу 10% та стрептоцид. Їх вибір був обґрунтований тим, що настойка прополісу виявляє виражену протизапальну та ранозагоюючу дію, а стрептоцид місцево застосовується як антимікробний засіб для лікування та профілактики ранових інфекцій [6, 8]. Стрептоцид виявляє антимікробну дію по відношенню до значної кількості різновидів збудників. Поеднання цих діючих речовин у складі присипки повинно взаємопідсилювати лікувальний ефект кожного з цих інгредієнтів.

Мета наших досліджень полягала в:

- порівняльному визначенні антимікробної активності експериментальних зразків присипки з настойкою прополісу і стрептоцидом;
- мікробіологічному обґрунтуванні оптимального складу присипки з урахуванням кількісного співвідношення діючих і допоміжних речовин;
- порівняльному вивченні антимікробної активності присипки з настойкою прополісу і стреп-

Таблиця 1

Антимікробна активність експериментальних зразків присипки з настойкою прополісу і стрептоцидом

Зразок	Склад зразків, г	Діаметр зони затримки росту тест-штаму, мм				
		S. aureus ATCC 25923	E. coli ATCC 25922	P.aeruginosa ATCC 9027	B.subtilis ATCC 6633	C.albicans ATCC 885-653
1	Настойки прополісу 20,0 мл стрептоциду 10,0 г аеросилу 1,0 г цинку окису 20,0 г тальку до 100,0 г	21,2±0,5	18,0±0,1	19,6±0,6	19,3±0,9	20,0±0,1
1 А	Настойки прополісу 20,0 мл аеросилу 1,0 г цинку окису 20,0 г тальку до 100,0 г	16,5±0,1	13,2±0,1	14,0±0,1	16,8±0,8	16,0±0,1
1 Б	Стрептоциду 10,0 г аеросилу 1,0 г цинку окису 20,0 г тальку до 100,0 г	17,4±0,5	16,0±0,4	17,0±0,1	16,7±0,7	15,1±0,2
2	Настойки прополісу 20,0 мл стрептоциду 10,0 г тальку до 100,0 г	18,6±1,6	16,0±0,4	16,0±0,1	17,2±0,4	18,2±0,5
2 А	Настойки прополісу 20,0 мл тальку до 100,0 г	15,0±0,1	13,1±0,3	14,3±0,6	15,0±0,1	16,0±0,2
2 Б	Стрептоциду 10,0 г тальку до 100,0 г	16,5±0,4	15,2±0,1	15,1±0,3	14,9±0,7	15,0±0,1

тоцидом та препаратів специфічного призначення — “Puder propolisovy 3%” (“Aripol farma”, Польща) та “Дитячої присипки” (“Лубнихім-фарм”, Україна).

Матеріали та методи

Експериментальні зразки присипки з настойкою прополісу і стрептоцидом були розроблені на кафедрі аптечної технології ліків НФаУ. Їх склад відрізняється між собою кількісним співвідношенням діючих і допоміжних речовин (табл. 1). З метою обґрунтування доцільності вибору двох діючих речовин — настойки прополісу і стрептоциду були виготовлені контрольні зразки присипки з виключенням зі складу однієї з діючих речовин — стрептоциду (зразок №1А) і настойки прополісу (зразок №1Б).

З метою визначення впливу на антимікробну активність присипки допоміжних речовин — аеросилу і цинку окису були виготовлені зразки присипки з виключенням зі складу цих речовин, які також використовували в якості контролю (зразок №2).

З урахуванням того факту, що сульфаніламідним препаратам і, зокрема, стрептоциду іноді властиві деякі побічні ефекти (порушення кровотворення, зміна картини крові тощо), було проведено дослідження антимікробної активності зразків з різними концентраціями стрептоциду з метою вибору мінімальної, яка б забезпечувала достатній рівень антимікробного ефекту препарату [5, 7].

В якості тест-штамів використовували еталонні штами з американської типової колекції культур мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885-653. В експериментах використовували однодобові культури мікроорганізмів, виро-

шених на твердих поживних середовищах — м'ясо-пептонному агарі (для бактерій) і агарі Сабуро (для гриба *Candida albicans*).

Вивчення антимікробної активності досліджуваних зразків і препаратів порівняння проводили загальноприйнятим у мікробіологічній практиці методом дифузії в агар у модифікації “колодязів” [2, 4]. Цей метод ґрунтується на здатності активно діючих речовин дифундувати в агарове середовище, попередньо засіяне досліджуваною тест-культурою мікроорганізмів.

Розплавлене агарове поживне середовище охолоджували до 45°C, розливали у чашки Петрі в об'ємі 10 мл. Після застигання нижнього шару агару на ньому розміщали шість стерильних циліндрів із нержавіючої сталі висотою 10 мм і діаметром 8 мм, навколо яких розливали другим шаром середовище в об'ємі 15 мл, засіяне відповідними культурами мікроорганізмів. Мікробне навантаження складало 1×10^7 КУО на 1 мл середовища. Після застигання верхнього шару агару циліндри виймали стерильним пінцетом і в утворені лунки вносили препарат. Чашки Петрі витримували протягом 1 год при кімнатній температурі, після чого інкубували у термостаті протягом 24 год при температурі 37°C. Про рівень антимікробної активності експериментальних зразків і препаратів порівняння судили за діаметром зони затримки росту мікроорганізмів навколо лунки з внесеним зразком, оцінюючи результати за такою шкалою:

- діаметр зони затримки росту мікроорганізму <14-15 мм — стійкий штам;
- 15-18 мм — слабочутливий штам;
- >18 мм — чутливий штам.

Дослідження проводилися у шестикратних повторях відносно кожної тест-культури. Статистич-

Таблиця 2

Антимікробна активність присипки з настойкою прополісу і стрептоцидом залежно від вмісту стрептоциду

Зразок	Склад зразків, г	Діаметр зони затримки росту тест-штаму, мм				
		<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P.aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>B.subtilis</i> ATCC 6633	<i>C.albicans</i> ATCC 885-653
1	Настойки прополісу 20,0 мл стрептоциду 10,0 г аеросилу 1,0 г цинку окису 20,0 г тальку до 100,0 г	21,2±0,5	18,0±0,1	19,6±0,6	19,3±0,9	20,0±0,1
2	Настойки прополісу 20,0 мл стрептоциду 5,0 г аеросилу 1,0 г цинку окису 20,0 г тальку до 100,0 г	17,0±0,4	14,9±0,1	19,0±0,1	18,2±0,4	19,4±0,4
3	Настойки прополісу 20,0 мл стрептоциду 2,0 г аеросилу 1,0 г цинку окису 20,0 г тальку до 100,0 г	14,6±1,2	11,6±0,5	14,0±0,5	15,6±0,4	14,4±0,6

ну обробку результатів дослідження проводили за критерієм Стьюдента ($P < 0,5$).

Результати та їх обговорення

Як свідчать результати досліджень, наведені в табл. 1, всі досліджувані експериментальні зразки присипки проявили широкий спектр антимікробної дії, що включає грампозитивні, грамнегативні культури мікроорганізмів та культуру гриба *Candida albicans*. Порівняльний аналіз рівня антимікробної активності зразків залежно від їх складу, кількісного співвідношення діючих і допоміжних речовин дозволив виявити наступне. Максимальний рівень антимікробної активності виявив зразок №1, що містить дві діючі речовини — настойку прополісу і стрептоцид. Так, діаметр зони затримки росту навколо лунок із внесеним зразком №1 варіював від 18,0 до 21,2 мм відносно використаних тест-штамів, у той час як зони затримки росту для зразків №1А (без стрептоциду) і №1Б (без настойки прополісу) складала 13,2-16,5 мм і 15,2/17,4 мм відповідно. Найбільшою чутливістю стосовно зразка №1 відрізнялись культура *Staphylococcus aureus* (21,2 мм) і гриб *Candida albicans* (20,0 мм).

З метою визначення впливу допоміжних речовин — аеросилу і цинку окису на рівень антимікробної активності присипки було проведено порівняльний аналіз антимікробної дії зразка, який містить ці речовини (зразок №1) та при їх відсутності (зразок №2). Як свідчать результати досліджень (табл. 1), зразок №2 поступається за рівнем антимікробної активності зразку №1, про що свідчать відповідні зони затримки росту мікроорганізмів навколо лунок з внесеним зразком №2, достовірно нижчі у порівнянні зі зразком №1.

Таким чином, введення до складу присипки поряд з настойкою прополісу другої діючої речовини — стрептоциду сприяє підвищенню її антимікробної дії. Можна припустити, що більш виражений антимікробний ефект виявлявся за рахунок різнонаправленого впливу на мікробну

клітину: блокуванням біохімічних систем мікробної клітини, призначених для зв'язування пара-амінобензойної кислоти, яка входить до так званих “факторів росту”, що притаманно стрептоциду як сульфаніламідному препарату, і взаємодією фенольних сполук настойки прополісу з білками мікробної клітини за типом ефекту дубильних речовин, що в сумі призводить до більш глибокого порушення обміну речовин і процесів розмноження мікробних клітин у порівнянні з антимікробною дією зразків, до складу яких входять окремо взяті діючі речовини. У той же час введення до складу зразка антифрикційної речовини аеросилу сприяє розрихленню суміші, підвищенню сипкості за рахунок нейтралізації заряду на поверхні часток, зниженню адгезивності і зчеплення часток між собою, рівномірному розподілу препарату по поверхні і тим самим покращенню вивільнення діючих речовин, що, як наслідок, сприяє підвищенню антимікробної активності препарату.

Порівняльний аналіз антимікробної активності зразків присипки, які відрізнялися між собою різним вмістом стрептоциду — 10,0% (зразок №1); 5,0% (зразок №2) і 2,0% (зразок №3) показав наступне. Більш виражену активність відносно використаних тест-штамів проявив зразок із вмістом стрептоциду 10,0% (табл. 2.). Привертають увагу незначна різниця у чутливості культур *Bacillus subtilis* і гриба *Candida albicans* до зразків з вмістом стрептоциду 5% та 10,0%, більш виражене зниження чутливості інших культур до зразка з вмістом стрептоциду 5,0% і значне зниження чутливості всіх культур при зменшенні вмісту стрептоциду до 2,0%.

Таким чином, вміст стрептоциду, який забезпечує максимально виражений антимікробний ефект препарату, складає 10%. Зразок №2, вміст стрептоциду у якому становить 5%, також може бути перспективним за специфічним призначенням за рахунок зменшення можливих побічних впливів у деяких хворих завдяки зниженому вмісту

Таблиця 3

Порівняльна антимікробна активність присипки “Пропоцид” і препаратів “Puder propolisovy 3%” та “Дитяча присипка”

Зразок	Препарати	Діаметр зони затримки росту тест-штаму, мм				
		S. aureus ATCC 25923	E. coli ATCC 25922	P.aeruginosa ATCC 9027	B.subtilis ATCC 6633	C.albicans ATCC 885-653
1	“Пропоцид”	21,2±0,5	18,0±0,1	19,6±0,6	19,3±0,9	20,0±0,1
2	“Puder propolisovy 3%”	20,0±0,1	20,5±0,9	18,2±0,1	19,1±0,1	19,8±0,8
3	“Дитяча присипка”	12,0±0,1	12,1±0,2	11,7±0,8	12,0±0,1	12,0±0,1

стрептоциду у разі довготривалого використання препарату. Зменшення вмісту стрептоциду до 2,0% з нашої точки зору є недоцільним внаслідок значного зниження антимікробної активності препарату.

Порівняльне вивчення антимікробної активності найбільш перспективного складу присипки (зразок №1), якому дали назву “Пропоцид”, і препаратів специфічного призначення “Puder propolisovy 3%” та “Дитячої присипки” показало наступне. Присипка “Пропоцид” за рівнем антимікробної активності незначно поступається препарату порівняння “Puder propolisovy 3%” відносно культури *Escherichia coli*, практично еквівалентна їй відносно культур *Bacillus subtilis* і гриба *Candida albicans* і перевищує за рівнем активності відносно культур *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* (табл. 3). “Дитяча присипка” антимікробну дію в умовах експерименту не проявила.

ВИСНОВКИ

1. Експериментальні зразки присипки з настійкою прополісу і стрептоцидом проявляють широкий спектр антимікробної дії.

2. Введення до складу присипки з настійкою прополісу другої діючої речовини — стрептоциду сприяє підвищенню антимікробної дії препарату.

3. Обґрунтовано оптимальний вміст діючих речовин присипки за мікробіологічними показниками: настійки прополісу 10% — 20,0 мл, стрептоциду — 5,0 у 100,0 г препарату.

4. За рівнем антимікробної активності присипка “Пропоцид” перевищує антимікробну активність польського препарату “Puder propolisovy 3%” відносно культур *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa*, еквівалентна їй відносно культур *Bacillus subtilis* і гриба *Candida albicans* і незначно поступається відносно культури *Escherichia coli*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Апітерапія: погляд у майбутнє: Матер. II з'їзду апітерапевтів 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. Вивчення специфічної активності антимікробних лікарських засобів: Метод. рекомен. / Ю.Л.Волянський, І.С.Грищенко, В.П.Широбоков та ін. — К., 2004. — 38 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. — М.: ООО “Изд-во Новая Волна”, 2007. — 1200 с.
4. Медицинская микробиология / Под ред. акад. РАМН В.И.Покровского. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — С. 543-547.
5. Elewski B.E. // Clin. Microbiol. Rev. — 1998. — Vol. 11. — P. 415-425.
6. European Pharmacopoeia. — 4-th ed. — Strasbourg, 2001. — 2416 p.
7. Kahlmeter G.J. // Antimicrob. Agents and Chemother. — 2003. — Vol. 51. — P. 69-76.
8. Karlowsky J.A., Kelly L.J., Thomsberry C. et al. // Antimicrob. Agents and Chemother. — 2002. — Vol. 46. — P. 245-255.
9. Pandya A.G., Guevara I.L. // Dermatol. Clin. — 2005. — Vol. 18 (1). — P. 91-98.
10. Westphal J.F., Vetter D., Brogard J.M. // Antimicrob. Agents and Chemother. — 2004. — Vol. 33. — P. 387-401.
11. Winter R., Rein E., Kharazami A. // Inflammapharmacology. — 1999. — №7. — P. 63-68.

УДК 615.281:615.451.:615.453:438.135

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИСЫПКИ НА ОСНОВЕ КОМБИНАЦИИ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ НАСТОЙКИ ПРОПОЛИСА И СТРЕПТОЦИДА

О.Е.Макарова, С.А.Тихонова, Л.Ф.Силаева

Исследованы микробиологические свойства присыпки с настійкой прополіса и стрептоцидом. На основе результатов исследований установлено, что введение в состав присыпки с настійкой прополіса второго действующего вещества стрептоцида способствует повышению антимікробного действия препарата. Обосновано оптимальное содержание действующих веществ в присыпке по микробиологическим показателям. Установлено, что препарат оказывает выраженное антимікробное действие и не уступает препарату сравнения “Puder propolisovy 3%” (“Apipol farma”, Польша).

UDC 615.281:615.451.:615.453:438.135

RESEARCH OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF POWDER ON THE BASIS OF COMBINATION OF OPERATING MATTERS OF TINCTURE OF PROPOLIS AND STREPTOCID

O.Ye.Makarova, S.A.Tikhonova, L.F.Silaeva

The microbiological properties of the powder with the propolis tincture and streptocid have been studied. On the basis of the research results it has been found that introduction of the second active substance — streptocid in the composition of the powder with the propolis tincture promotes the increase of the drug's antimicrobial action. The optimal content of active substances in the powder by the microbiological indexes has been grounded. The drug has been shown to have the marked antimicrobial action and is not inferior to the reference drug — “Puder propolisovy 3%” (“Apipol farma”, Poland).

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

УДК 615.454.1:615.28:616-001.4:547.288.15:547.587.11

ВИВЧЕННЯ РЕПАРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ АНТИСЕПТИЧНОЇ ДІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

Ю.М.Кобець, В.І.Чуєшов, Л.М.Малоштан, Хіжазі Хасан

Національний фармацевтичний університет

Розроблено нову фармацевтичну композицію у формі мазі, яка завдяки сполученню в одній лікарській формі гексаметилентетраміну, фенілсаліцилату, тіотриазоліну дозволяє забезпечити ефективний лікувальний вплив на рановий процес у другій та третій фазах, сприяє повному вивільненню з препарату та проникненню у тканини активних діючих речовин, попереджає вторинні інфекції; захищає грануляційну тканину від механічних ушкоджень, а також активізує перебіг ранового процесу, знижує мікробну забрудненість ран і створює умови для епітелізації поверхні рани. Методом ранотензіометрії експериментально доведено, що за репаративною активністю розроблена комбінована мазь антисептичної дії для лікування інфекційних ускладнень і профілактики загоєння ран та опіків перевищує препарати порівняння.

У загальній структурі інфекційних захворювань одне з провідних місць займають ранові інфекції і гнійно-запальні ушкодження шкіри і слизових оболонок. Їх лікування і профілактика залишаються однією з актуальних проблем сучасної медицини, тому що це пов'язано з прогресуючою стійкістю ранової мікрофлори до існуючих антибактеріальних препаратів з одного боку, а з іншого — з різким збільшенням кількості ускладнених інфекційних уражень.

Рановий процес — складний комплекс біологічних реакцій організму, що розвивається у відповідь на ушкодження тканин і спрямований на їх загоєння. З позицій загальної патології рановий процес являє собою окремий випадок запалення, що виявляється сполученням місцевих деструктивно-запальних змін і загальних реакцій.

У роботах багатьох авторів зазначено, що рановий процес незалежно від генезу і локалізації ран перебігає у вигляді трьох фаз, які поступово переходять одна в одну: перша фаза — гнійно-некротична (запалення); друга — фаза грануляції; третя — фаза епітелізації [5].

Більшість існуючих мазей проявляє недостатню ефективність внаслідок того, що вони мають жирову основу, яка є високогідрофобною і не дозволяє мазям змішуватися з рановим ексудатом, а тим більше поглинати його. Вони затримують відторгнення некрозу, перешкоджають відтоку гнійного ексудату і тим самим погіршують умови перебігу ранового процесу, зокрема у другій та третій фазах [11, 16, 17, 21].

Крім того, жирова основа не забезпечує повного вивільнення активних діючих компонентів з композиції і не сприяє їхньому проникненню всередину тканин. Низька дегідратуюча здатність і слабка некролітична дія загальноприйнятих препаратів для лікування ран не забезпечує їх достатнє очищення. Більшість використовуваних на сьогоднішній день мазей має вузькоспрямовану дію [5, 6, 9, 10].

Для лікування гнійно-запальних захворювань до останнього часу використовувалися антибіотики широкого спектра дії. Але у зв'язку з тим, що антибіотики чинять побічну дію як на мікро-, так і на макроорганізм (наприклад, алергійні реакції), у теперішній час на фоні переоцінки місця антибіотиків відродився інтерес до антисептиків. Останнім часом йде активний пошук речовин і складів лікарських форм із пролонгованою антисептичною дією [2, 3, 4].

Метою наших досліджень була розробка нової фармацевтичної композиції у формі мазі, яка завдяки сполученню в одній лікарській формі гексаметилентетраміну, фенілсаліцилату, тіотриазоліну дозволяє забезпечити ефективний лікувальний вплив на рановий процес у другій та третій фазах, сприяє повному вивільненню з засобу та проникненню у тканини активних діючих речовин, попереджає вторинні інфекції; захищає грануляційну тканину від механічних ушкоджень, а також активізує перебіг ранового процесу, знижує мікробну забрудненість ран і створює умови для епітелізації її поверхні [7, 8, 12, 14, 15, 16].

Передбачено, що в якості масляної фази основи розробленої мазі містить соєву олію [13, 20].

Вивчення репаративної активності фармацевтичної композиції у формі мазі

Варіанти	6-а доба досліджу	
	Міцність рубця (v, мл)	Репаративна активність (%)
Досліджувана мазь	480,833±2,386*	64,85
Препарат порівняння — олія обліпихи	451,667±5,725*	54,85
Препарат порівняння — мазь тіотриазоліну 2%	455,667±5,725*	58,85
Контрольна патологія	291,667±6,009	—

Примітка: * $p < 0,05$ достовірно по відношенню до контрольної патології.

Дані літератури свідчать про наявність у біологічно активних речовин (БАР) соєвої олії фармакотерапевтичних властивостей: антиоксидантного, репаративного та інших видів дії [1, 18, 19].

Експериментальна частина

Репаративну активність фармацевтичної композиції у формі мазі вивчали, використовуючи відомий метод ранотензіометрії, на моделі лінійних різаних ран у щурів. Лінійні різані рани відтворювали згідно з офіційною методикою. Така модель впливає на альтернативну ланку запалення. Процес альтерації порушує цілісність клітинних мембран та активізує процеси перекисного окиснення ліпідів у клітинах. Експерименти проводили на 21 нелінійному щурі масою 200–250 г. Досліджували 4 групи тварин по 7 тварин у кожній: перша група — контрольна патологія; друга група — ліковані досліджуваною маззю; третя та четверта групи — ліковані препаратами порівняння — олією обліпихи та маззю тіотриазоліну 2% відповідно. На вистриженій ділянці спини розміром 6 см² під барбаміловим наркозом тваринам робили лінійний розріз довжиною 50 мм. Після цього на рану накладали шви на відстані 10 мм один від одного та обробляли уражену ділянку 5% спиртовим розчином йоду. Під час експерименту тварини знаходились під барбаміловим наркозом згідно з вимогами біоетики. Після виходу тварин зі стану наркозу їх починали лікувати (зовнішньо). Лікування проводили на протязі 5 днів. Контрольних тварин не лікували. На шосту добу експерименту тварин виводили з досліду методом декапітації. Після цього вирізали шматок шкіри з повним захватом рани і перпендикулярно до неї вирізали шматок шкіри з рубцем. На спеціальному пристрої ранотензіометрії випробовували міцність зрощування країв рани. Міцність шва в контрольних та піддослідних групах відповідала кількості води, при якій шов розколовся. Репаративну активність визначали за формулою:

$$A_p = \frac{M_d \cdot 100\%}{M_k} - 100\%,$$

де: A_p — репаративна активність (%);

M_d — міцність шва рани при розриві в дослідній групі;

M_k — міцність шва при розриві в контрольній групі.

Результати та їх обговорення

Результати вивчення репаративної активності фармацевтичної композиції у формі мазі (методом ранотензіометрії) наведені в таблиці.

Аналіз даних, наведених у таблиці, свідчить, що розроблена мазь має виражену репаративну активність. При лікуванні досліджуваною маззю довжина рубців у тварин зменшувалась, міцність рубців достовірно збільшувалась по відношенню до контрольної патології. Референс-препарати також проявили репаративну активність і вірогідно збільшували міцність рубця по відношенню до контролю, але поступались за репаративною активністю розробленій фармацевтичній композиції. Фармацевтична композиція за репаративною активністю перевищувала препарати порівняння.

Таким чином, розроблено нову фармацевтичну композицію у формі мазі для лікування ранового процесу у другій та третій фазах, яка проявляє виражену антимікробну та репаративну активність, попереджує вторинні інфекції; захищає грануляційну тканину від механічних ушкоджень, а також активізує перебіг ранового процесу, знижує мікробну забрудненість ран і створює умови для епітелізації їх поверхні.

ВИСНОВКИ

1. Запропонована нова фармацевтична композиція у формі мазі, до складу якої як діючі речовини входять антимікробні засоби гексаметилентетрамін і фенілсаліцилат та тіотриазолін як стимулятор репаративних процесів у рані.

2. Завдяки сполученню в одній лікарській формі гексаметилентетраміну, фенілсаліцилату, тіотриазоліну забезпечується ефективний лікувальний вплив на рановий процес у другій та третій фазах і стимулюється процес епітелізації поверхні рани.

3. Внаслідок вивчення репаративної активності методом ранотензіометрії запропонованої комбінованої мазі антисептичної дії для лікування ранового процесу доведено, що за репаративною активністю розроблена фармацевтична композиція перевищує препарати порівняння.

4. Дані дослідження покладені в основу розробки м'якої лікарської форми для лікування інфекційних ускладнень і профілактики загоєння ран та опіків у фазі репарації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
2. Кобець Ю.М., Чуешов В.І. // Фармаком. — 2007. — №3. — С. 77-79.
3. Кобець Ю.М., Чуешов В.І., Філімонова Н.І. // Вісник фармації. — 2006. — №4 (48). — С. 66-68.
4. Компендиум / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — Т. 2. — К.: Морион, 2006. — С. 287.
5. Лысокобылка А.А., Безуглая Е.П., Ляпунов Н.А. // Фармаком. — 2001. — №4. — С. 23-29.
6. Ляпунов Н.А., Воловик Н.В. // Фармаком. — 2001. — №2. — С. 52-61.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО "Изд-во Новая Волна", 2006. — С. 943, 949-950.
8. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств / Под ред. И.М.Перцева, И.А.Зупанца. — Х.: Изд-во НФАУ, 1999. — Т. 2. — 443 с.
9. Cunningham C.R. // *Pharmac. Technol.* — 2001. — Vol. 25, №1. — P. 57-60.
10. Curry J. // *Cosmet. and Toilet.* — 1997. — №3. — P. 53-55, 100.
11. Dangel C. // *Pharmac. Technol.* — 2000. — Vol. 23, №4. — P. 34-36.
12. Dangel C. // *Pharmac. Technol.* — 2000. — Vol. 24, №3. — P. 64-70.
13. Duranti F., Salti G., Bovani B. // *Dermatol. Surg.* — 1998. — Vol. 24, №12. — P. 1317-1325.
14. Gray J.E. // *Sci. Rev. Series.* — 2000. — Vol. 1. — P. 38-49.
15. *Handbook of Pharmaceutical Excipients. 2-nd Ed.* / Ed. by Anley Wade and Paul J. Weller. — Washington/London: Amer. Pharm. Association, 1994. — 651 p.
16. Hsu L.R., Huang Y.B., Tsai Y.N. // *Drug Development and Industrial Pharmacy.* — 1994. — Vol. 20, №6. — P. 1093-1103.
17. Yuan J. // *Pharmac. Technol.* — 2001. — Vol. 25, №3. — P. 28-32.
18. Mary Chavez // *J. of Herbal Pharmacotherapy.* — 2001. — Vol. 1, №1. — P. 91-99.
19. Kulkarni R.V., Multalik S., Hiremath D. // *Ind. J. Pharm. Sci.* — 2002. — Vol. 26, №2. — P. 68-71.
20. S. Vaithiyalingam // *Pharmac. Technol.* — 2000. — Vol. 23, №2. — P. 19-20.
21. Spocner D.F. // *Manufact. Chemist.* — 1996. — Vol. 56, №5. — P. 71-75.

УДК 615.454.1:615.28:616-001.4:547.288.15:547.587.11

ИЗУЧЕНИЕ РЕПАРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ МАЗИ АНТИСЕПТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

Ю.Н.Кобец, В.И.Чуешов, Л.Н.Малоштан, Хижazi Хасан
Разработана новая фармацевтическая композиция в форме мази, которая благодаря соединению в одной лекарственной форме гексаметилентетрамина, фенолсалицилата, тиотриазолина позволяет обеспечить эффективное лечебное влияние на раневую процесс во второй и третьей фазах, способствует полному высвобождению из средства и проникновению в ткани активных действующих веществ, предупреждает вторичные инфекции; защищает грануляционную ткань от механических повреждений, а также активизирует течение раневого процесса, снижает микробную загрязненность ран и создает условия для эпителизации поверхности раны. Методом ранотензиометрии экспериментально доказано, что по репаративной активности разработанная комбинированная мазь антисептического действия для лечения инфекционных осложнений и профилактики заживления ран и ожогов превышает препараты сравнения.

UDC 615.454.1:615.28:616-001.4:547.288.15:547.587.11

THE STUDY OF THE REPARATIVE ACTIVITY OF THE COMBINED OINTMENT WITH THE ANTISEPTIC ACTION FOR TREATING WOUNDING PROCESS

Yu.N.Kobets, V.I.Chuyeshov, L.N.Maloshtan, Hijazi Hassan
A new pharmaceutical composition in the form of ointment has been developed. The combination of hexamethylentetramine, phenylsalicylate, thiotriazoline in one medicinal form allows to provide the effective curative effect on the wounding process at the second and the third phase, promotes the full release from the medicine and the penetration the active substances into the tissues, prevents the secondary infections, protects the granulation tissue from mechanic damages, as well as activates the course of the wounding process, decreases the wound microbial contamination and creates the conditions for epithelization of wound surface. It has been experimentally proven by the wound tensiometric method that the combined ointment developed with the antiseptic action for treating infection complications and prevention of wound and burns healing exceeds the reference drugs by its reparative activity.

Рекомендована д.ф.н., професором А.М.Ковальовою

УДК 615.25.015:615.451.16:615.07:615.322

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ДЛЯ СТВОРЕННЯ ПРЕПАРАТІВ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ОБМІН КИСЛОТИ СЕЧОВОЇ

О.В.Товчига, С.Ю.Штриголь

Національний фармацевтичний університет

Узагальнені дані щодо лікарських рослин (43 види світової флори), які впливають на обмін кислоти сечової, з аналізом біологічно активних сполук та можливостей застосування фітопрепаратів. Висвітлені механізми дії біологічно активних речовин та препаратів лікарських рослин. Сприятливий вплив фітопрепаратів на пуриновий обмін може бути пов'язаний з гіпоурикемічним, урикозуричним ефектами або їх поєднанням. Узагальнені дані прояву даних ефектів у інтактних тварин, а також за умов експериментальних порушень пуринового обміну. Наведено інформацію щодо препаратів лікарських рослин та біологічно активних сполук, які здатні інгібувати ксантиноксидазу. Обговорюються перспективи створення лікарських засобів урикозуричної дії на основі яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.).

Урикозуричні та гіпоурикемічні засоби застосовуються при захворюваннях, викликаних порушеннями пуринового обміну: подагрі, сечокам'яній хворобі, спадковому синдромі Леша-Нааяна та інших нозологічних формах. Ці захворювання характеризуються хронічним перебігом, тому доцільно використовувати відносно безпечні навіть при тривалому застосуванні препарати лікарських рослин (ЛР). Але асортимент препаратів даної групи є обмеженим, майже відсутні засоби рослинного походження з селективним впливом на виділення кислоти сечової (КС).

Вивчення впливу препаратів ЛР на обмін КС важливе не тільки у зв'язку з пошуком протиподагричних засобів. Гіперурикемія прогностично несприятлива при ішемічній хворобі серця, артеріальній гіпертензії, хронічній серцевій недостатності. Її усунення важливе у профілактиці та лікуванні серцево-судинних захворювань [15]. Гіперурикемію викликають тiazидові і петльові діуретики, інгібітори карбоангідрази, до групи ризику входять не лише пацієнти з порушеннями пуринового обміну, але й хворі з артеріальною гіпертензією, яка є одним з провідних показань до застосування сечогінних засобів [12]. Необхід-

ність корекції цієї побічної дії не викликає сумнівів.

Препарати ЛР та рослинні біологічно активні речовини (БАР) можуть справляти урикозуричну, гіпоурикемічну дію або поєднувати їх. У нирках урати фільтруються, майже повністю реабсорбуються в проксимальних канальцях, у дистальних — секретуються і реабсорбуються. Часто гіперурикемія спричинена зниженням виведення КС внаслідок зменшеної фільтрації або секреції [7]. Деякі препарати ЛР посилюють видільну функцію нирок, що сприяє урикозуричному ефекту. Наприклад, ортосифон тичинковий *Orthosiphon stamineus* Benth. збільшує екскрецію КС [3, 4, 6, 12]. Основними БАР даної рослини є фенольні сполуки: флавоноїди, в структурі яких присутні метоксигрупи, а також похідні кислоти кавової. Салуретична та урикозурична дія настоек листя ортосифону підтверджена в дослідях на щурах [35]. Препарати *Orthosiphon stamineus* Benth. підвищують розчинність уратів, збільшуючи рН сечі (супутній негативний ефект — зростання екскреції оксалатів) [34]. Клінічне дослідження хворих на нефролітіаз підтверджує урикозуричну активність ортосифону тичинкового. Призначення його настою підвищує добову екскрецію КС без змін її рівня в сечі та крові. Гіперурикемія відсутня внаслідок підвищення діурезу і збільшення рН сечі [13].

Вплив фітопрепаратів на екскрецію уратів часто реалізується завдяки зміні рН сечі. В лужному середовищі розчинність уратів збільшується [40]. Так, комплексний фітопрепарат “Канефрон[®] Н” підтримує реакцію сечі в межах 6,2-6,8 і протидіє випаданню кристалів уратів, росту наявних конкрементів та утворенню нових [8]. Цистон, що також має комплексний склад, регулює кристалоколідний баланс сечі, виводить дрібні конкременти, оскільки розслаблює мускулатуру сечовидільних шляхів, проявляє діуретичну активність. Він підвищує екскрецію уратів та може застосовуватися не лише при нефролітіазі, кристалурії, але й у складі комплексної терапії подагрії [12].

Препарат *Smilax macrophylla* Vers. в дозах 1 і 2 г/кг (у шлунок) збільшує екскрецію КС та алантоїну в інтактних щурів та у тварин із індукованим фруктозою порушенням пуринового обміну. У щурів з гіперурикемією, спричиненою калію оксонатом, препарат даної ЛР не впливає на виділення КС. Фруктоза і калію оксонат підвищують концентрацію КС, але не алантоїну в крові [24]. Екстракти трьох видів ЛР із Гватемали посилюють ниркову екскрецію КС, наближаючись за ефектом до пробенециду в дозі 25 мг/кг [17]. Багатий на фенольні сполуки леспенефрил (із *Lespedeza capitata* Michx., 30 мл на добу) збільшує екскрецію і нирковий кліренс КС у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю та не впливає на урикемію [5]. БАР інших класів, наприклад, іридоїд аукубін, стимулюють екскрецію КС [3]. *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. володіє сечогінною активністю та сприяє виведенню уратів [12]. Препарати листя плюща звичайного *Hedera helix* L. збільшують екскрецію уратів та використовуються при нефролітазі та подагрі [4, 12]. Препарати листя смородини *Ribes nigrum* L. ефективні при поліартритах і подагрі у зв'язку зі збільшенням виведення похідних пурину [6]. Розторопша плямиста *Silybum marianum* (L.) Gaerth. виявляє уратолітичні та помірні сечогінні властивості, які застосовуються при нефролітазі та уратурії [12].

У народній медицині настій трави вересу звичайного *Calluna vulgaris* L. Hull і препарати золотушника *Solidago virgaurea* L. призначаються у випадку уратурії, подагри, нефролітазу [4, 6, 9]. За властивостями листя та плоди брусниці *Vaccinium vitis-idaea* (L.) Avror. подібні до мучниці звичайної *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., однак брусниця здатна до збільшення екскреції КС [6]. Коріння вовчуга польового *Ononis arvensis* L. та колючого *O. spinosa* L. застосовується при порушеннях пуринового обміну [4, 6].

Сприятливим впливом на метаболізм КС відрізняється значна кількість харчових рослин. Так, при уратному уролітазі рекомендовані плоди грейпфруту *Citrus paradisi* Macf. [4]. Баклажан *Solanum melongena* L. збільшує виділення уратів із сечею, справляє сечогінний та гіпохолестеролемічний ефекти. Подібні властивості дозволяють використовувати баклажан у дієтичному харчуванні для лікування і профілактики подагри, нефролітазу, серцево-судинних захворювань [4, 9]. Препарати плодів груші *Pyrus communis* L., *P. elaeagnifolia* Pall. впливають на розчинність уратів у сечі шляхом змін її реакції та протидіють утворенню конкрементів. Екскрецію КС збільшують виноград *Vitis vinifera* L., суниця *Fragaria xananassa* Duch. Останні при подагрі і нефролітазі рекомендовані впродовж 10-15 діб (0,5-1,0 кг на день) [9].

Саліцилові сполуки тополі чорної *Populus nigra* L. збільшують діурез і зменшують вміст КС у крові

[6]. Препарати гірчака *Polygonum persicaria* L. та споришу *P. aviculare* L. пригнічують утворення КС [11]. Аналогічні властивості мають плоди яблук *Malus domestica* Borkh., що зумовлено наявністю солей калію, танінів. Яблукам притаманний також сечогінний ефект. Тому вживання неочищених яблук корисне для хворих на подагру [9].

Але деякі рослини, наприклад, соя *Glycine hispida* (Moench) Maxim. та інші представники род. бобових, що містять значну кількість пуринів, здатні викликати гіперурикемію [21].

Особливий інтерес викликає гіпоурикемічна активність фітопрепаратів — зменшення концентрації КС у сироватці крові. Водний екстракт трави *Lysimachia christinae* Нансе при внутрішньошлунковому введенні в дозах 5,2; 10,4; 20,8 г/кг нормалізує рівень КС у сироватці крові мишей з гіперурикемією, спричиненою калію оксонатом. Гіпоурикемічний ефект екстракту в інтактних тварин не виявляється [41]. 15% Настій плодів кактуса *Opuntia ficus indica* (L.) Mill. при курсовому введенні нормалізує концентрацію КС у крові щурів з гіперурикемією, індукованою фруктозою, збільшує діурез [20]. Сумарний екстракт *Persicaria stagnina* L. і його компонент стагнінол дозозалежно зменшують концентрацію КС та сечовини в крові тварин. Але екстракт несприятливо змінює активність деяких ферментів, тоді як стагнінол не викликає токсичних проявів [14]. (-)-Епікатехін-3-О-галат, що міститься в ревені лікарському *Rheum officinale* Baill. та чаї китайському *Thea sinensis* L., чинить нефропротекторну дію у щурів, яких піддавали ішемії/реперфузії нирок у поєднанні з введенням ліпополісахаридів і нормалізує рівень КС [43].

Важливим механізмом гіпоурикемічної активності БАР є пригнічення ксантинооксидази. Цей фермент забезпечує синтез ксантину, а в подальшому й КС з гіпоксантину, попередником якого є інозинмонофосфат. Зниження його активності зменшує синтез уратів, їх концентрацію в крові та їх накопичення у тканинах [7]. Виділення КС з сечею зменшується, а екскреція гіпоксантину і ксантину зростає.

Вивчається вплив рослинних БАР на ксантинооксидазу. Так, кверцетин з листя *Bougainvillea spectabilis* Wild значно пригнічує даний фермент, IC₅₀ складає 7,23 мкМ. Крім того, досліджувалися байкалеїн, байкалін, капілярин, d-епікатехін, d-катехін, гесперидин, ліквіритин, пуерарин, вогонін. Найбільш активними інгібіторами виявилися байкалеїн (IC₅₀ становить 9,44 мкМ), вогонін (IC₅₀ складає 52,46 мкМ), байкалін (IC₅₀ сягає 71,73 мкМ). Байкалеїн є неконкурентним інгібітором відносно ксантину [18]. Визначено вплив 13 фенольних сполук на активність ксантинооксидази *in vitro*. Інгібіторами є пурпурогалін та речовини групи силімарину (IC₅₀ складає 2,96±0,12 мкМ і 27,58±±3,48 мкМ відповідно) [39].

Таблиця 1

Препарати лікарських рослин (ЛР), що інгібують ксантиноксидазу *in vitro*

ЛР, родина	Препарат, концентрація	Ступінь пригнічення	Джерело інформації
<i>Cinnamomum cassia</i> Nees ex Blume, Lauraceae	Метанольний екстракт пагонів, 18 мкг/мл	50% (IC ₅₀)	[31] Примітка: IC ₅₀ алопуринолу за умов досліджу складає 1,06 мкг/мл
<i>Chrysanthemum indicum</i> L., Asteraceae	Метанольний екстракт квіток, 22 мкг/мл	50% (IC ₅₀)	
<i>Lycopus europaeus</i> L., Lamiaceae	Метанольний екстракт листя, 26 мкг/мл	50% (IC ₅₀)	
<i>Polygonum cuspidatum</i> Sieb. et Zucc., Polygonaceae	Водний екстракт кореневищ, 38 мкг/мл	50% (IC ₅₀)	
<i>Nyctis obtusiflora</i> Presl ex Benth., Lamiaceae	Спиртовий екстракт, 1 мкг/мл	40%	[25]
<i>Nyctis lantanaefolia</i> Poit., Lamiaceae	Спиртовий екстракт, 1 мкг/мл	40%	
<i>Larix laricina</i> (Du Roi) K. Koch., Pinaceae	100 мкг/мл	86%	[36]

Фенольні сполуки *Bridelia ferruginea* Benth. мірицетин, феругін, кверцетин-3-О-глюкозид, 3-О-метилкверцетин *in vitro* в системі ксантин/ксантиноксидаза пригнічують фермент у, а в мікромолярних концентраціях інактивують вільні радикали [19]. Це важливо у зв'язку з роллю ксантиноксидази як стимулятора вільнорадикальних процесів [37]. Тому фітопрепарати, які її інгібують, є антиоксидантами. Вивчення взаємозв'язку "структура-дія" показує, що здатність флавоноїдів пригнічувати фермент зменшується при введенні метильної групи в положення 3 кільця С, а також при її введенні до кілець А та В [19].

Пікногенол — екстракт кори сосни приморської *Pinus maritima* Lam. містить проціанідини. Він інактивує вільні радикали, залежно від концентрації пригнічує багато ферментів, серед яких є ксантиноксидаза. БАР екстракту та ферменту утворюють високомолекулярні комплекси, основним типом взаємодії є гідрофобне зв'язування. Механізм інгібування ферменту, ймовірно, обумовлений взаємодією з ним, а не відновлювальними властивостями [33].

За допомогою кон'югації катехіну з полі-ε-лізином отримана речовина, що активно пригнічує ксантиноксидазу; мономер катехіну виявляє слабку активність [27]. Окиснювальна димеризація епігалокатехінгалату збільшує здатність до інактивації супероксидних аніонів та пригнічення ксантиноксидази. Димер може знайти застосування при порушеннях пуринового обміну [32].

Ступінь пригнічення ксантиноксидази гідролізованими танінами залежить від кількості фенольних гідроксильних груп у молекулі та від розташування ацильних груп [26]. Активність деяких олігомерних гідролізованих танінів є невисокою, незважаючи на велику молекулярну масу. Зменшує активність ксантиноксидази кислота 3,5-ди-О-кафеоїлхінна, на вираженість ефекту впливає введення у структуру молекули залишку кис-

лоти галової та зміна ступеня полімеризації проціанідинів. Серед розглянутих БАР найбільш сильно інгібує фермент (неконкурентно) дилактон кислоти валоніної з *Mallotus japonicus* (Thunb.) Mull.-Arg. Зменшення рівня супероксидного аніону в системі гіпоксантин/ксантиноксидаза за участю даних БАР пов'язано із захопленням вільних радикалів, але не з інгібуванням ферменту [26].

У табл. 1 узагальнено верифіковані відомості щодо впливу на ксантиноксидазу семи найбільш активних препаратів зі 182 видів ЛР, які застосовуються в народній медицині Китаю, Північної Америки та інших регіонів для лікування подагри.

Встановлено гіпоурикемічну активність кверцетину та рутину у мишей з гіперурикемією, індукованою сіллю кислоти оксонієвої. Механізм дії флавоноїдів пов'язаний з пригніченням ксантиноксидази [44]. На аналогічній моделі порушення пуринового обміну доведено гіпоурикемічні властивості ескуліну та проціанідинів з насіння винограду культурного *Vitis vinifera* L. Ці БАР також повністю нормалізують рівень КС у сироватці крові мишей та щурів [30, 42]. Ескулін, на противагу кверцетину і рутину, не впливає на активність ксантиноксидази. Проціанідини *Vitis vinifera* L. здатні до її інгібування, але цей ефект не є провідним механізмом зменшення вмісту КС у крові [42].

При обстеженні 2240 військових виявлено зворотну залежність між споживанням кави (в середньому 2,3 чашки на день) та концентрацією КС у сироватці крові. На неї не впливали вік, артеріальний тиск, рівень креатиніну та холестеролу в крові, паління, алкоголізація, характер харчування. Для зеленого чаю (1-3 чашки на день) подібного взаємозв'язку не спостерігали [29].

Призначення відвару хвоща польового *Equisetum arvense* L. протягом двох тижнів зменшує урикемію та збільшує кліренс КС у пацієнтів з нефролітазом. Діуретичний ефект фітопрепарату протидіє небажаному перенасиченню сечі урата-

Таблиця 2

Механізми впливу препаратів лікарських рослин (ЛР) на обмін сечової кислоти

Вид ЛР	Родина	Джерело інформації
Урикозурична дія		
<i>Aegopodium podagraria</i> L.	Ariaceae	[2]
<i>Agrimonia eupatoria</i> L.	Rosaceae	[23]
<i>Bergenia crassifolia</i> (L.) Fritsh.	Saxifragaceae	[10]
<i>Lespedeza capitata</i> Michx.	Fabaceae	[5]
<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth.	Lamiaceae	[13]
<i>Parietaria judaica</i> L.	Urticaceae	[22]
<i>Smilax macrophylla</i> Vers.	Smilacaceae	[24]
Гіпоурикемічна дія		
<i>Biota orientalis</i> (L.) Endl.	Cupressaceae	[44]
<i>Lysimachia christinae</i> Hance.	Primulaceae	[41]
<i>Opuntia ficus indica</i> (L.) Mill.	Cactaceae	[20]
<i>Persicaria stagnina</i> L.	Polygonaceae	[14]
<i>Vitis vinifera</i> L.	Vitaceae	[42]
Підвищення екскреції сечової кислоти та зменшення її концентрації в крові		
<i>Cerasus vulgaris</i> Mill.	Rosaceae	[28]
<i>Equisetum arvense</i> L.	Equisetaceae	[13]

ми. Але тривале застосування препаратів хвоща польового призводить до зменшення рН сечі, що підвищує ризик кристалоутворення. Тому призначення препаратів даної ЛР пацієнтам з урикурією та низьким рН сечі потребує створення лужної реакції сечі [13].

Унікальні протиподагричні та протизапальні властивості мають плоди вишні *Cerasus vulgaris* Mill. У пацієнтів з подагрою свіжі плоди (230 г на день) нормалізують вміст КС у крові та полегшують перебіг подагричного артриту [16]. R.A.Jacob зі співавт. [28] повідомляють про вплив вишні (близько 280 г плодів на день протягом 6 діб) на обмін КС у здорових жінок. Рівень КС та креатиніну в крові значно зменшився на тлі урикозуричного ефекту. В механізмі гіпоурикемічного ефекту може мати значення збільшення швидкості клубочкової фільтрації та/або зменшення каналцевої реабсорбції. Ефект вишні є специфічним,

Таблиця 3

Біологічно активні речовини (БАР), вплив яких на обмін сечової кислоти верифікований в умовах експерименту

Клас БАР	Речовина	Джерело інформації
Урикозурична дія		
Іридоїди	Аукубін	[3]
Гіпоурикемічна дія		
Кумарини	Ескулін	[30]
Флавоноїди	Кверцетин	[44]
	Рутин	
Сесквітерпеноїди	Стагнінол	[14]

тому що в добровольців, які споживали аналогічну кількість винограду, полуниці або ківі, рівень КС у крові не змінювався. Позитивний вплив вишні на перебіг артриту або подагри [16] підтверджений зменшенням вмісту маркерів запалення (С-реактивного білка та NO) у плазмі крові. Механізм дії може бути зумовлений також пригніченням ЦОГ-1 та ЦОГ-2 [38]. Урикозуричну та протизапальну активність мають і плодоніжки вишні [1, 4, 6].

При подагрі застосовується яглиця звичайна *Aegopodium podagraria* L. Нами вивчено вплив настойки яглиці, яка має діуретичні властивості, на ниркову екскрецію КС у щурів [2]. У дозі 1 мл/кг настойка збільшила виведення КС на 11%, а в дозі 5 мл/кг — на 60%. Сприятливою є відсутність підкислення сечі, оскільки розчинність солей КС при зниженні рН зменшується і зростає ризик утворення конкрементів [40]. Дозозалежна урикозурична активність настойки яглиці може брати участь у механізмі протиподагричного ефекту. Перспективним є створення лікарського препарату на основі яглиці звичайної.

Таким чином, сприятливий вплив на обмін КС виявлено в 43 видів ЛР. Він може бути пов'язаний з гіпоурикемічним, урикозуричним ефектами або їх поєднанням. Рівень знань про фармакологічні властивості сумарних фітопрепаратів та індивідуальних БАР, у т. ч. механізмів дії, узагальнених у табл. 2 і 3, в більшості випадків недостатній. Це зумовлює важливість подальших досліджень у цьому напрямку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Виноградова Т.А., Гажев Б.Н., Виноградов В.М., Мартынов В.К. *Практическая фитотерапия*. — М.: ЭКСМО-Пресс; С.Пб.: Валери СПД, 2001. — 640 с.
2. Деклар. пат. 8567 Україна, МПК⁷ А61 К35/78. — Опубл.: 15.08.2005. — Бюл. №8.
3. Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. *Фармакогнозія з основами біохімії рослин / За ред. проф. В.М.Ковальова*. — Х.: Прапор, Вид-во НФАУ, 2000. — 703 с.
4. *Лікарські рослини: Енциклопед. довід. / Відп. ред. А.М.Гродзинський*. — К.: Голов. ред. УРЕ, 1990. — 544 с.
5. Лопаткин Н.А., Данилков А.П., Иващенко В.В. и др. // *Московский мед. журн.* — 2001. — №2. — С. 129-132.
6. Мамчур Ф.І. *Довідник з фітотерапії*. — К.: Здоров'я, 1984. — 264 с.

7. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия. — М.: БИНОМ; С.Пб.: Невский диалект, 1999. — 368 с.
8. Нікула Т.Д. // Здоров'я України. — 2002. — №9. — С. 45.
9. Нураліев Ю.И. Лекарственные растения. — Н.Новгород: СП "ИКПА", 1991. — 288 с.
10. Растительные ресурсы России и сопредельных государств: Ч. I. — Сем. Lycopodiaceae — Ephedraceae; Ч. II. — Доп. к 1-7 тт. — С.Пб.: Мир и семья-95, 1996. — 571 с.
11. Самура Б.А., Черных В.Ф., Банний И.П. и др. Фитотерапия в клинике внутренних болезней / Под ред. Б.А.Самуры. — Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. — 416 с.
12. Справочник Видаль — лекарственные препараты в России. — М.:АстраФармСервис, 2003. — 1488 с.
13. Тиктинский О.Л., Баблюмян Ю.А. // Урол. и нефрол. — 1983. — №1. — С. 47-50.
14. Ahmed M., Sadhu S.K., Datta B.K. et al. // Pharmazie. — 1997. — Vol. 52, №6. — P. 472-475.
15. Anker S.D., Doehner W., Rauchhaus M. et al. // Circulation. — 2003. — Vol. 107, №15. — P. 1991-1997.
16. Blau L.W. // Tex. Rep. Biol. Med. — 1950. — №8. — P. 309-311.
17. Caceres A., Giron L.M., Martinez A.M. // J. Ethnopharmacol. — 1987. — Vol. 19, №3. — P. 233-245.
18. Chang W.S., Lee Y.J., Lu F.J., Chiang H.C. // Anticancer Res. — 1993. — Vol. 13, №6A. — P. 2165-2170.
19. Cimanga K., Ying L., De Bruyne T. et al. // Pharm. Pharmacol. — 2001. — Vol. 53, №5. — P. 757-761.
20. Galati E.M., Tripodo M.M., Trovato A. et al. // J. Ethnopharmacol. — 2002. — Vol. 79, №1. — P. 17-21.
21. Garrel D.R., Verdy M., PetitClerc C. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 1991. — Vol. 53, №3. — P. 665-669.
22. Giachetti D., Taddei E., Taddei I. // Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. — 1986. — Vol. 62, №2. — P. 197-202.
23. Giachetti D., Taddei E., Taddei I. // Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. — 1986. — Vol. 62, №6. — P. 705-711.
24. Giachetti D., Taddei I., Taddei E. // Pharmacol. Res. Commun. — 1988. — Vol. 20, Suppl 5. — P. 59-62.
25. Gonzalez A.G., Bazzocchi I.L., Moujir L. et al. // J. Ethnopharmacol. — 1995. — Vol. 46, №1. — P. 25-29.
26. Hatano T., Yasuhara T., Yoshihara R. et al. // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). — 1990. — Vol. 38, №5. — P. 1224-1229.
27. Ihara N., Schmitz S., Kurisawa M. et al. // Biomacromolecules. — 2004. — Vol. 5, №5. — P. 1633-1636.
28. Jacob R.A., Spinuzzi G.M., Simon V.A. et al. // J. Nutr. — 2003. — Vol. 133, №6. — P. 1826-1829.
29. Kiyohara C., Kono S., Honjo S. et al. // Br. J. Nutr. — 1999. — Vol. 82, №2. — P. 125-130.
30. Kong L., Zhou J., Wen Y. et al. // Planta Med. — 2002. — Vol. 68, №2. — P. 175-178.
31. Kong L.D., Cai Y., Huang W.W. et al. // J. Ethnopharmacol. — 2000. — Vol. 73, №1-2. — P. 199-207.
32. Kurisawa M., Chung J.E., Uyama H., Kobayashi S. // Chem. Commun. (Camb.). — 2004. — Vol. 3, №1. — P. 294-295.
33. Moini H., Guo Q., Packer L. // J. Agric. Food Chem. — 2000. — Vol. 48, №11. — P. 5630-5639.
34. Nirdnoy M., Muangman V. // J. Med. Assoc. Thai. — 1991. — Vol. 74, №6. — P. 318-321.
35. Olah N.K., Radu L., Mogosan C. et al. // Pharm. Biomed. Anal. — 2003. — Vol. 33, №1. — P. 117-123.
36. Owen P.L., Johns T. // J. Ethnopharmacol. — 1999. — Vol. 64, №2. — P. 149-160.
37. Sanhueza J., Valdes J., Campos R. et al. // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. — 1992. — Vol. 78, №2. — P. 211-218.
38. Seeram N.P., Momin R.A., Nair M.G., Bourquin L.D. // Phytomedicine. — 2001. — Vol. 8, №5. — P. 362-369.
39. Sheu S.Y., Lai C.H., Chiang H.C. // Anticancer Res. — 1998. — Vol. 18, №1A. — P. 263-267.
40. Tiselius H.-G. // Braz. J. Urol. — 2000. — Vol. 26. — P. 452-462.
41. Wang H.D., Ge F., Guo Y.S., Kong L.D. // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. — 2002. — Vol. 27, №12. — P. 939-941, 944.
42. Wang Y., Zhu J.X., Kong L.D. et al. // Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol. — 2004. — Vol. 94, №5. — P. 232-237.
43. Yokozawa T., Rhyu D.Y., Cho E.J. // J. Pharm. Pharmacol. — 2004. — Vol. 56, №2. — P. 231-239.
44. Zhu J.X., Wang Y., Kong L.D. et al. // J. Ethnopharmacol. — 2004. — Vol. 93, №1. — P. 133-140.

УДК 615.25.015:615.451.16:615.07:615.322

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПРЕПАРАТОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ОБМЕН КИСЛОТЫ МОЧЕВОЙ

О.В.Товчига, С.Ю.Штрыголь

Обобщены современные данные о лекарственных растениях (43 вида мировой флоры), влияющих на обмен кислоты мочево́й, с анализом биологически активных веществ и возможностей применения фитопрепаратов. Освещены механизмы действия биологически активных веществ и препаратов лекарственных растений. Благоприятное влияние фитопрепаратов на обмен кислоты мочево́й может быть связано с гипоурикемическим, урикозурическим эффектами или их сочетанием. Обобщены данные о проявлении данных эффектов у интактных животных, а также в условиях экспериментальных нарушений пуринового обмена. Приводится информация о препаратах лекарственных растений и биологически активных веществах, ингибирующих ксантиноксидазу. Обсуждаются перспективы создания лекарственных средств урикозурического действия на основе снати обыкновенной (*Aegopodium podagraria* L.).

UDC 615.25.015:615.451.16:615.07:615.322

PERSPECTIVES OF USING MEDICINAL PLANTS FOR CREATING DRUGS THAT INFLUENCE THE URIC ACID METABOLISM

O.V.Tovchiga, S.Yu.Shtrygol

The review is devoted to the analysis of the modern data concerning medicinal plants (43 species of the world flora) that influence the uric acid metabolism. Biologically active substances and herbal medications application trends are discussed. A special attention is paid to the mechanisms of action of biologically active substances and phytodrugs. It has been found that a favourable effect of phytodrugs on the uric acid metabolism can be connected with the hypouricemic and uricosuric action or their combination. The data, how these effects are revealed in the intact animals, as well as in experimental disorders of the uric acid metabolism, are summarized. The information about the drugs from medicinal plants and biologically active substances inhibiting xanthineoxidase is presented. Besides, the prospects of creating uricosuric drugs from the gout weed (*Aegopodium podagraria* L.) are discussed.

Рекомендована д.м.н., професором А.І.Березняковою

УДК 615.244.616.36-002-099

ПОРІВНЯЛЬНА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНА АКТИВНІСТЬ НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТУ “ЛІПОФЕН” І ЕСЕНЦІАЛЕ В УМОВАХ ГОСТРОГО CCl₄-ГЕПАТИТУ У ЩУРІВ

А.Д.Гордієнко, В.В.Левченко, Л.В.Яковлєва

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати дослідження гепатопротекторної активності нового комплексного препарату “Ліпофен” у порівнянні з есенціале на моделі гострого токсичного ураження печінки білих щурів CCl₄. Отримані дані свідчать, що на фоні патології ліпофен однаковою мірою у порівнянні з есенціале зменшує рівень ТБК-реактивних продуктів у печінці, нормалізує показники ліпідного обміну в сироватці (тригліцеридів і холестерину) і печінці (загальних ліпідів), стабілізує проникність плазматичних мембран гепатоцитів (знижує активність фруктозо-1-фосфатальдолази). Ліпофен ефективніше, ніж есенціале підвищує рівень глікогену в печінці.

Захворювання печінки та жовчних шляхів займає важливе місце у структурі захворювань населення в усьому світі, а також в Україні, що призводить до високого рівня інвалідизації та смертності [15, 16, 17, 24].

В основі механізмів ураження печінки різної етіології лежить руйнування плазматичних мембран, ендоплазматичного ретикулу (ЕР), мітохондрій гепатоцитів у результаті активізації процесів вільнорадикального окиснення (ВРО) [2, 10, 11, 14, 19].

На молекулярному рівні порушення в системі ВРО супроводжуються порушенням структури і функції клітини, які призводять до її загибелі [10, 21].

Пошук нових шляхів регуляції цих процесів при патологіях печінки є важливим аспектом у розробці препаратів-гепатопротекторів.

У зв'язку з цим для лікування захворювань печінки патогенетично обґрунтованим є використання засобів, яким би були притаманні мембранорепаруюча та антиоксидантна активність, зокрема фосфоліпідних та флавоноїдних препаратів. Фосфоліпіди, вбудовуючись в uszkodжені мембрани клітин, відновлюють їх структуру і функціональну активність, а захисний механізм флавоноїдів обумовлений їхньою антиоксидантною дією. Виходячи з цього, можна припустити, що високо-ефективними гепатопротекторами можуть бути

комплексні препарати, яким притаманні одночасно антиоксидантні і мембранорепаруючі властивості [1, 20].

У зв'язку з цим у ДНЦЛЗ розроблено і впроваджено в медичну практику новий оригінальний комплексний гепатопротектор “Ліпофен” на основі ненасичених фосфоліпідів із сої, флавоноїдів і вітамінів. Раніше нами було доведено, що ліпофен вбудовується в уражені мембрани ЕР печінки білих щурів з гострим токсичним гепатитом, викликаним CCl₄, володіє більш високою антиоксидантною активністю на моделях ферментативного та аскорбатзалежного ПОЛ мікросом у системі *in vitro* і більш вираженим гіполіпідемічним ефектом в умовах експериментального гепатиту у щурів, викликаного етанолом, у порівнянні з препаратом “Есенціале” фірми “Rhone Poulenc Roger” (Німеччина, США, Франція) [3, 4]. Ці, більш високі фармакологічні ефекти ліпофену в порівнянні з есенціале обумовлені синергічною дією ненасичених фосфоліпідів із сої і флавоноїдної субстанції флакумін, які входять до складу препарату.

Метою даної роботи було вивчення впливу ліпофену в порівнянні з есенціале на біохімічні показники печінки і сироватки у щурів з гострим токсичним гепатитом, викликаним CCl₄.

Матеріали та методи

Гострий гепатит викликали у білих безпородних щурів-самців масою 200-220 г введенням 50%-го олійного розчину CCl₄. Гепатотоксин вводили підшкірно чотирикратно в дозі 4 мл/кг маси тварини через 1 день. Ліпофен і препарат порівняння есенціале вводили щурам внутрішньошлунково в дозі 250 мг/кг маси тварини, починаючи з 2-го дня експерименту кожен день протягом 6-ти днів. Декапітацію тварин здійснювали в умовах легкого ефірного наркозу через 24 год після останнього введення CCl₄. Активність фруктозо-1-фосфатальдолази, вміст тригліцеридів, холестерину в сироватці крові визначали як написано в роботі [6]. У тканині печінки визначали вміст глікогену [23], ВГ [7], ТБК-реактивних [8], загальних ліпідів [5].

Таблиця 1

Вплив ліпофену та есенціале на біохімічні показники в тканині печінки щурів в умовах експериментального гострого ССІ₄-гепатиту, n=6

Умови експерименту	Глікоген, мг/100 г печінки	ВГ, мг/100 г печінки	Загальні ліпіди, г/100 г печінки	ТБК-реактивні продукти, нм/1 мг білка
Інтактний контроль	3340,0±208,0	108,82±10,61	9,5±4,4	302,88±74,51
ССІ ₄ , контрольна патологія	1783,0±111,0* p<0,05	38,24±11,54* p<0,05	5,04±0,26 p<0,5	910,87±141,12* p<0,01
ССІ ₄ + ліпофен у дозі 250 мг/кг	2850,0±190,0** p<0,001	70,6±11,7	8,3±2,1	205,62±35,73** p<0,001
ССІ ₄ + есенціале в дозі 250 мг/кг	2560,0±259,0** p<0,05	62,75±11,43	7,83±1,83	219,77±36,94** p<0,001

Примітки:

* — відмінності вірогідні в порівнянні з інтактним контролем;

** — відмінності вірогідні в порівнянні з даними тварин групи контрольної патології.

Вірогідність отриманих результатів розраховували за допомогою критерію Стьюдента [9].

Результати та їх обговорення

У токсичній дії ССІ₄, який використовується для моделювання гострого токсичного гепатиту у тварин, важливе значення приділяється механізмам активації ВРО ліпідів у мембранах клітин печінки [2, 4]. Ці механізми є одними із універсальних при ураженні печінки. Модель ураження печінки ССІ₄ дозволяє вивчати антиоксидантні властивості гепатопротекторів і їх вплив на спектр ліпідів печінки і сироватки, так як цей токсикант ініціює перекисне окиснення і суттєво порушує ліпідний метаболізм.

Як видно з даних табл. 1 і 2, токсичні зміни в печінці супроводжувались порушенням її біохімічних показників.

Прооксидантна дія ССІ₄ характеризується збільшенням у печінці вмісту ТБК-реактивних продуктів у 3,0 рази, зменшенням вмісту ВГ у 2,8 рази та глікогену в 3,0 рази, що свідчить про підвищення інтенсивності процесів ПОЛ і пригнічення синтезу глікогену. В умовах патології порушувався ліпідний обмін: у печінці вміст загальних ліпідів знижувався на 88,0%; у сироватці крові вміст тригліцеридів знижувався на 44,0%, а холестерину

збільшувався на 31,0%. Збільшення ферментативної активності гепатоспецифічного ферменту фруктозо-1-фосфатаальдолази на 38,0% може характеризуватися частковим порушенням проникності мембран гепатоцитів і їх функціональної активності, індикатором яких є збільшення активності фруктозо-1-фосфатаальдолази, кількості ТБК-реактивних продуктів та зменшення вмісту ВГ і глікогену в печінці.

Гепатопротектори ліпофен і есенціале на фоні інтоксикації ССІ₄ протидіють накопиченню ТБК-реактивних продуктів і значно стимулюють відновлення виснажених ресурсів ВГ практично в однаковій мірі.

Вивчаємі гепатопротектори в однаковій мірі нормалізували ліпідний обмін (вміст загальних ліпідів у печінці і тригліцеридів і холестерину в сироватці крові). Ферментативна активність фруктозо-1-фосфатаальдолази під дією ліпофену в однаковій мірі з есенціале знижується в порівнянні з контрольною патологією і ще в більшій мірі — з інтактним контролем. Зниження активності гепатоспецифічного ферменту є непрямим доказом мембранорепаруючих і мембраностабілізуючих властивостей фосfolіпідів, які входять до складу препаратів, у результаті чого запобігається вихід

Таблиця 2

Вплив ліпофену та есенціале на біохімічні показники в сироватці крові щурів в умовах експериментального гострого ССІ₄-гепатиту, n=6

Умови експерименту	Фруктозо-1-фосфатаальдолаза, ум.од	Тригліцериди, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л
Інтактний контроль	1,00±0,45	0,65±0,06	1,47±0,07
ССІ ₄ , контрольна патологія	1,38±0,13	0,45±0,03* p<0,05	1,93±0,12* p<0,05
ССІ ₄ + ліпофен у дозі 250 мг/кг	0,50±0,15** p<0,01	0,62±0,04** p<0,01	1,6±0,1
ССІ ₄ + есенціале в дозі 250 мг/кг	0,5±0,2** p<0,01	0,59±0,04** p<0,05	1,67±0,1 p<0,2

Примітки:

* — відмінності вірогідні в порівнянні з інтактним контролем;

** — відмінності вірогідні в порівнянні з даними тварин групи контрольної патології.

його з клітин при патології. На фоні патології ліпофен вірогідно і в більшій мірі, ніж есенціале відновлював вміст глікогену в печінці.

Таким чином, ліпофен є ефективним коректором структурно-метаболических порушень у печінці при важкому гепатиті, викликаному таким високоагресивним токсином як CCl_4 . Препарат стабілізує плазматичні мембрани клітин печінки. Йому властиві виражені антиоксидантні властивості, обумовлені присутністю фосфоліпідів і флавоноїдів. Ці сполуки володіють антирадикальною активністю і підсилюють функцію антиоксидантної системи клітин [1, 12, 13, 18, 22]. Ліпофен у дозі 250 мг/кг в рівній мірі з еталонним фосфоліпідним гепатопротектором есенціале в такій

же дозі чинив антиоксидантну дію і нормалізував ліпідний обмін, у той час як в умовах гіперліпідемії, викликаній етанолом, гіполіпідемічний ефект був характерним тільки для ліпофену [3]. За впливом на вміст глікогену ліпофен перевершує есенціале.

ВИСНОВОК

Ліпофен ефективно коригує порушення процесів вільнорадикального окиснення в печінці (знижує вміст ТБК-реактивних продуктів), підвищує вміст глікогену в печінці, приводить до покращення показників ліпідного обміну в сироватці, стабілізує проникність плазматичних мембран гепатоцитів при гострому CCl_4 -гепатиті, що підтверджує його гепатопротекторні властивості.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арчаков А.И., Сельцовский А.П., Лисов В.И. и др. // *Вопр. мед. хим.* — 2002. — Т. 48, №3. — С. 139-152.
2. Владимиров Ю.А. // *Биохимия.* — 2003. — Т. 68, №5. — С. 5-7.
3. Гордиенко А.Д., Левченко В.В., Кудогоцева О.В. // *Вісник фармації.* — 2000. — №1 (21). — С. 57-58.
4. Гордиенко А.Д. // *Эксперим. и клин. фармакол.* — 2001. — Т. 64, №3. — С. 45-47.
5. Колб В.Г., Камышиников В.С. *Клиническая биохимия.* — Мн: Беларусь, 1976. — 311 с.
6. Колб В.Г., Камышиников В.С. *Справочник по клинической химии.* — Мн, 1982. — 365 с.
7. *Методы биохимических исследований / Под ред. М.И. Прохоровой.* — Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1982. — 271 с.
8. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. *Современные методы в биохимии.* — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.
9. Стентон Г. *Медико-биологическая статистика.* — М.: Практика, 1999. — 459 с.
10. Aboutwerl A., Pemberton P., Smith A. et al. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2003. — №2. — P. 142-150.
11. Anderson K.M., Seed T., Ou D. et al. // *Med. Hypotheses.* — 1999. — Vol. 52, №5. — P. 451-463.
12. Haenen G., Paquay J., Korthouwer R.E., Bast A. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1997. — Vol. 236, №3. — P. 591-593.
13. Hassig A., Liang W.X., Schwabl H., Stampfli K. // *Med. Hypotheses.* — 1999. — Vol. 52, №5. — P. 479-481.
14. Kaplowitz N. // *J. Hepatol.* — 2000. — Vol. 32, №1. — P. 39-47.
15. Lefkowitz J.H., Haythe J.H., Regent N. // *Mod. Pathol.* — 2002. — Vol. 15, №7. — P. 699-704.
16. Lefkowitz J.H. // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 19. — P. 185-193.
17. Lewis J.H. // *Cur. Pract. Med.* — 1999. — №2. — P. 49-58.
18. Lirussi F., Beccarello A., Zanette G. et al. // *Diabetes Nutr. Metab.* — 2002. — Vol. 15, №4. — P. 222-231.
19. Mottaran E., Stewart S., Rolla R. et al. // *Free Radic. Biol. Med.* — 2002. — Vol. 32, №1. — P. 38-45.
20. Niederau C., Strohmeyer G., Heinges T. // *Hepatogastroenterol.* — 1998. — Vol. 45. — P. 797-804.
21. Okuda M., Li K., Beard M. et al. // *Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 122, №2. — P. 366-375.
22. Salah Nida, Miller Wicholas G., Paganga George et al. // *Arch. Biochem. and Biophys.* — 1995. — Vol. 322, №2. — P. 339-346.
23. Seifter S. // *Arch. Biochem.* — 1950. — №25. — P. 191-195.
24. Sturgill M.G., Lambert G.H. // *Clin. Chem.* — 1997. — Vol. 43, №8. — P. 1512-1526.

УДК 615.244.616.36-002-099

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА "ЛИПОФЕН" И ЭССЕНЦИАЛЕ В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО CCl_4 -ГЕПАТИТА У КРЫС

А.Д.Гордиенко, В.В.Левченко, Л.В.Яковлева

Приведены результаты исследования гепатопротекторной активности нового комплексного препарата "Липофен" в сравнении с эсенциале на модели острого токсичного поражения печени белых крыс CCl_4 . Полученные данные свидетельствуют, что на фоне патологии липофен в одинаковой мере в сравнении с эсенциале снижает уровень ТБК-реактивных продуктов в печени, нормализует показатели липидного обмена в сыворотке крови (триглицеридов и холестерина) и печени (общих липидов), стабилизирует проницаемость плазматических мембран гепатоцитов (снижает активность фруктозо-1-фосфатаальдозазы сыворотки). Липофен в большей степени, чем эсенциале повышает уровень содержания гликогена в печени.

UDC 615.244.616.36-002-099

THE COMPARATIVE HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF THE NEW COMPLEX DRUG LIPOFEN AND ESSENTIALE ON THE MODELLED ACUTE CCl_4 -HEPATITIS IN RATS

A.D.Gordienko, V.V.Levchenko, L.V.Yakovleva

The results of studying the hepatoprotective activity of the new complex drug lipofen as compared to essential on the modelled CCl_4 acute toxic hepatic affection of white rats. The data obtained indicate that under the pathological conditions lipofen like essential decreases the level of thiobarbituric acid reaction substances in liver; normalizes the lipid exchange indices both in blood serum (triglycerides and cholesterol) and in liver (total lipids); stabilizes hepatocyte membrane permeability (decreases the activity of serum fructose-1-phosphataldolase). Lipofen increases the glycogen content level in liver more effectively than essential.

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

УДК 615.451.1:616.147.17-007.64

ВИВЧЕННЯ ТОКСИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВОЇ ВІТЧИЗНЯНОЇ МАЗІ “ЕСТАН” У ГОСТРОМУ ТА ХРОНІЧНОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ

К.П.Бездітко, С.А.Гращенко

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати вивчення гострої та хронічної токсичності нової вітчизняної мазі “Естан”, призначеної для місцевого лікування геморою та інших проктологічних захворювань. Мазь розроблена на основі екстрактів кори дуба та насіння каштану кінського. Гостру токсичність вивчали при трьох шляхах застосування: ректальному, внутрішньошлунковому та на шкірному, хронічну — при ректальному. Досліджували вплив мазі на загальний стан тварин, динаміку маси тіла, динаміку масових коефіцієнтів внутрішніх органів, показники периферичної крові, вуглеводного та ліпідного обміну, функціональний стан печінки, нирок, серцево-судинної системи, центральної нервової системи. За результатами проведених експериментів встановлено, що мазь “Естан” при ректальному ($LD_{50} > 3000$ мг/кг), внутрішньошлунковому ($LD_{50} > 15000$ мг/кг) та на шкірному застосуванні ($LD_{50} > 22600$ мг/кг) згідно з класифікацією речовин за токсичністю відноситься до VI класу — відносно нешкідливі речовини. Тривале ректальне застосування мазі не викликає шкідливої дії та впливу на внутрішні органи і системи лабораторних тварин, що підтверджується клінічними, біохімічними та гістологічними дослідженнями.

Доклінічне вивчення гострої та хронічної токсичності нових лікарських засобів є обов'язковим та одним з найважливіших етапів створення препаратів, оскільки дозволяє прогнозувати їх безпечність за умов клінічного застосування [2, 4]. Спеціалістами ВАТ “ХФЗ “Червона зірка”” під керівництвом канд. біол. наук І.В.Трутаєва для місцевого лікування проктологічних захворювань на основі екстрактів кори дуба та насіння кінського каштану створена мазь “Естан”. При проведенні доклінічних досліджень у ЦНДЛ НФаУ під керівництвом проф. Л.В.Яковлевої встановлені виражені протизапальні, анальгетичні, репаративні, мембраностабілізуючі, антимікробні та антиоксидантні властивості мазі. Метою даної роботи стало вивчення гострої токсичності та параметрів

токсикодинаміки нової комбінованої мазі “Естан” у хронічному експерименті.

Матеріали та методи

Гостру токсичність мазі “Естан” вивчали на двох видах тварин (щурах та мишах) при трьох шляхах введення: ректальному (в дозі 3000 мг/кг), внутрішньошлунковому (15000 мг/кг) та на шкірному (22600 мг/кг) [4]. По закінченні періоду досліджень (14 діб) проводили евтаназію тварин відповідно до норм біоетики та здійснювали розтин, макроскопічний огляд внутрішніх органів тварин та визначення їх маси для подальшого одержання масових коефіцієнтів (МК).

Хронічну токсичність мазі “Естан” вивчали на 33-х статевозрілих щурах обох статей з масою тіла 220-270 г та 8-ми статевозрілих кролях обох статей з масою тіла 2,04-2,87 кг. Мазь вводили ректально в умовно терапевтичній дозі (1 мл/кг маси тіла для щурів та 2,5 мл/кг маси для кролів), яку застосовували при вивченні специфічної активності на моделях фенолового та формалінового проктиту [2, 4]. Тривалість дослідження токсичних ефектів мазі була обумовлена терміном її застосування в клініці (14-30 днів). Всі показники вивчали в динаміці до початку досліду, через 1 та 3 місяці. Вплив мазі “Естан” на функціональний стан ЦНС визначали за результатами тесту “відкрите поле” [2]. Для оцінки стану загальнотрофічних процесів в організмі тварин досліджували у динаміці приріст маси тіла і відносну масу внутрішніх органів [2, 4]. Можливий токсичний вплив мазі “Естан” на периферичну кров оцінювали при проведенні в динаміці повного клінічного аналізу крові [1]. Для поглибленого вивчення функціонального стану печінки визначали загальний білок сироватки крові, час скипання крові, вміст фібриногену, протромбіновий час, активність церулоплазміну, АлАТ та АсАТ у сироватці крові та результати тесту на медикаментозний сон, який викликали 1%-м розчином барбамілу з розрахунку 80 мг/кг [1, 3]. Для оцінки можливого впливу мазі “Естан” на функцію нирок визначали в динаміці відносну щільність та рН сечі, хлориди сироватки крові та сечі

Таблиця 1

Показники функціонального стану системи зсідання крові щурів при тривалому застосуванні мазі “Естан” у дозі 1 мл/кг ($\bar{X} \pm S_x$)

Показники	Терміни дослідження	Щури самці				Щури самиці			
		n	негативний контроль	n	дослідна група	n	негативний контроль	n	дослідна група
Час зсідання, с	вих. дані	5	183,40±3,76	—	—	5	160,00±6,54	—	—
	1 міс.	6	174,50±4,91	6	181,17±6,01	6	166,17±8,34	6	164,17±6,37
	3 міс.	8	181,75±7,95	8	204,88±5,02 ^{*/**}	7	178,38±6,95	8	208,29±7,28 ^{*/**}
Протромбіновий час, с	вих. дані	5	27,00±4,21	—	—	5	18,20±4,14	—	—
	1 міс.	6	25,17±1,68	6	24,17±1,99	6	23,00±4,80	6	25,50±3,92
	3 міс.	7	23,00±2,13	8	21,63±3,80	7	19,00±4,00	8	22,13±2,59
Фібриноген, г/л	вих. дані	5	14,20±1,98	—	—	5	13,20±0,86	—	—
	1 міс.	6	11,50±1,23	6	12,17±0,95	6	11,00±0,93	6	10,00±0,68
	3 міс.	7	11,71±0,84	8	10,25±0,67	7	10,86±0,99	8	10,63±0,68

Примітки: * — відхилення показника достовірне щодо вихідних даних, $p \leq 0,05$ (ANOVA, критерій Даннета);

** — відхилення показника достовірне щодо показників групи негативного контролю, $p \leq 0,05$ (критерій t Стьюдента).

меркуриметричним методом, рівень сечовини у крові та сечі за реакцією з діацетилмоноксидом [3]. Критеріями впливу мазі “Естан” на вуглеводний та ліпідний обміни служили показники рівня глюкози, холестерину та загальних ліпідів у сироватці крові [3]. Функціональний стан серця та судин оцінювали за показниками ЕКГ [2].

Після закінчення періоду досліджень за правилами біоетики проводили евтаназію тварин, вилучали їх внутрішні органи (печінку, нирки, серце, легені, селезінку, наднирники, сім'яники), розраховували масові коефіцієнти та здійснювали макро- та мікроскопічне дослідження [4]. Для гістологічного дослідження тканинний матеріал фарбували гематоксиліном і еозином, оглядали під мікроскопом Micros 400 та фотографували апаратом Nikon Col Pix 4500 з подальшою обробкою знімків за комп'ютерною програмою Nikon View 5.

Отримані експериментальні дані обробляли методом варіаційної статистики за допомогою стандартного пакету програм “Statistica 6,0”.

Результати та їх обговорення

Дослідження гострої токсичності мазі “Естан” після ректального, внутрішньошлункового та на шкірного застосування мазі в максимальній дозі (3000 мг/кг, 15000 мг/кг та 22600 мг/кг відповідно) не виявили ознак інтоксикації ні у щурів, ні у мишей: тварини були охайними, активними, реагували на звукові і світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були в нормі, порушення дихання та судом не спостерігали. Рефлекторна збудливість у всіх дослідних тварин була збережена, споживання води та їжі не відрізнялось від такого у груп тварин негативного контролю. Загибелі тварин протягом усього періоду спостереження зафіксовано не було.

Під час розтину всі тварини (щури, миші) мали охайний шерстний покрив, незмінні слизові оболонки природних отворів. При дослідженні внутрішніх органів тварин не виявлено ознак інтоксикації або інших проявів патологічних процесів. За розміром, кольором, консистенцією, розташуванням та масовими коефіцієнтами внутрішні органи тварин не виходили за межі норми [2].

Таким чином, комплекс досліджень з вивчення гострої токсичності мазі “Естан” на двох видах тварин (щурах і мишах) дозволив встановити відсутність її токсичної дії при ректальному ($LD_{50} > 3000$ мг/кг), внутрішньошлунковому ($LD_{50} > 15000$ мг/кг) та на шкірному застосуванні ($LD_{50} > 22600$ мг/кг). Згідно з класифікацією речовин за токсичністю [4] мазь “Естан” відноситься до VI класу токсичності речовин — відносно нешкідливі речовини. Подальше встановлення середньолетальної дози мазі вважається недоцільним.

У період вивчення хронічної токсичності піддослідні тварини (щури, кролі), що ректально отримували мазь, за зовнішнім виглядом, поведінкою і відношенням до їжі не відрізнялися від тварин контрольних груп, яким вводили основу мазі. У ході експерименту не було відзначено пригнічення активності і розвитку агресивності у тварин порівнюваних груп. Ознак запалення природного отвору, тріщин у місці введення мазі не спостерігали. Вживаність тварин становила 100% у всіх групах. У всіх дослідних та контрольних групах маса тіла тварин зростала відносно вихідних даних до кінця експерименту, що вказує на відсутність токсичного впливу мазі “Естан” на трофічні процеси. Застосування мазі протягом 1-го та 3-х місяців не впливало на стан внутрішніх органів щурів і кролів та не викликало шкідливого

Таблиця 2

Показники ліпідного і вуглеводного обміну при тривалому застосуванні мазі "Естан" у дозі 1 мл/кг ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показники	Терміни дослідження	Щури самці (введення в дозі 1 мл/кг)			Щури самиці (введення в дозі 1 мл/кг)			Кролі обох статей (введення в дозі 2,5 мл/кг)				
		n	негативний контроль	дослідна група	n	негативний контроль	дослідна група	n	негативний контроль	n	дослідна група	
Холестерин, ммоль/л	вих. дані	5	1,54±0,14	—	5	1,82±0,21	—	4	2,50±0,09	—	—	
	1 міс.	6	1,63±0,07	5	1,17±0,05*/**	6	1,68±0,07	6	1,18±0,07*/**	—	—	
	3 міс.	7	1,55±0,15	8	1,32±0,05	7	1,58±0,12	8	1,31±0,09*	4	2,41±0,16	4
Загальні ліпіди, г/л	вих. дані	5	2,71±0,30	—	5	2,97±0,27	—	4	1,91±0,12	—	—	
	1 міс.	6	2,74±0,21	6	2,68±0,08	6	2,76±0,08	6	2,73±0,15	—	—	
	3 міс.	7	3,26±0,52	8	2,52±0,37	7	2,96±0,37	8	3,29±0,30	4	1,60±0,17	4
Глюкоза, ммоль/л	вих. дані	5	5,18±0,35	—	5	5,38±0,16	—	4	5,42±0,37	—	—	
	1 міс.	6	6,21±0,23	6	5,53±0,26	6	6,08±0,28	6	6,15±0,28	—	—	
	3 міс.	7	4,73±0,18	8	4,76±0,10	7	5,04±0,24	8	5,28±0,17	4	5,21±0,20	4

Примітки: * — відхилення показника достовірне щодо вихідних даних, $p \leq 0,05$ (ANOVA, критерій Даннета);

** — відхилення показника достовірне щодо показників групи негативного контролю, $p \leq 0,05$ (критерій t Стьюдента).

впливу на гематологічні показники, функції печінки, нирок, ЦНС та ССС.

Дослідження системи зсідання крові показало (табл. 1), що у групах як щурів самців так і щурів самиць, що отримували мазь "Естан", на 3-й місяць спостереження була зареєстрована тенденція до зниження вмісту фібриногену та достовірне збільшення часу зсідання крові відносно вихідних даних та контрольної патології. Ці зміни не виходили за межі коливань фізіологічної норми [2]. Дослідження системи зсідання крові у кролів підтверджує дані, отримані при вивченні хронічної токсичності на щурах. Оскільки підвищення зсідання крові призводить до тромбоутворення, вищенаведений вплив досліджуваного об'єкту на реологічні властивості крові слід розглядати як позитивний. Здатність мазі "Естан" поліпшувати реологічні властивості крові логічно пояснюється тим, що до її складу входить екстракт каштану кінського. Він, у свою чергу, містить есцин, ескулін та фраксин, які, за даними літератури, є прямими антикоагулянтами [7, 9].

У всіх щурів вже через 1 місяць застосування мазі "Естан" та у кролів через 3 місяці після її введення спостерігали зниження холестерину щодо вихідних даних та негативного контролю, яке не виходило за межі фізіологічної норми (табл. 2) [2]. Оскільки підвищення холестерину призводить до утворення холестеринових бляшок, вищенаведений вплив досліджуваного об'єкту на ліпідний обмін слід розглядати не як токсичний, а як позитивний. Здатність мазі "Естан" нормалізува-

ти ліпідний обмін пояснюється тим, що до її складу входять екстракти каштану кінського та кори дуба. Вони містять біофлавоноїдні комплекси, які за даними літератури проявляють гіпохолестеринемічні властивості [5, 6, 8, 10].

Загалом результати досліджень свідчать про відсутність будь-якого токсичного впливу мазі "Естан" під час її тривалого застосування на функції життєво важливих органів і систем організму піддослідних щурів та кролів.

Таким чином, нова високоефективна вітчизняна мазь "Естан" при одноразовому введенні максимальної дози характеризується як відносно нешкідлива та не чинить токсичної дії на органи і системи тварин при тривалому застосуванні.

ВИСНОВКИ

1. Мазь "Естан" при ректальному (ЛД₅₀>3000 мг/кг), внутрішньошлунковому (ЛД₅₀>15000 мг/кг) та нашкірному застосуванні (ЛД₅₀>22600 мг/кг) згідно з класифікацією речовин за токсичністю відноситься до VI класу токсичності речовин — відносно нешкідливі речовини.

2. Тривале ректальне застосування мазі "Естан" не викликає шкідливої дії та впливу на внутрішні органи і системи лабораторних тварин, що підтверджується клінічними, біохімічними та гістологічними дослідженнями.

3. Результати проведених досліджень свідчать про доцільність більш поглибленого вивчення мазі "Естан" з метою створення нового препарату місцевої дії для лікування проктологічних захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Биохимические анализы в клинике: Справочник / Под ред. В.М.Лифшица, В.И.Сидельникова. — М.: Мединформ, 2001. — 302 с.
2. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. — М.: ИД "Русский врач", 2003. — 154 с.
3. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. В 2-х т. — Мн.: Беларусь, 2000. — Т. 2. — 463 с.

4. Коваленко В.М., Стефанов О.В., Максимов Ю.М., Трахтенберг І.М. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
5. Choi J.S., Choi B.C., Choi K.E. // *Am. J. Health Syst. Pharm.* — 2004. — Vol. 61. — P. 2406-2409.
6. Halliwell B., Rafter J., Jenner A. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2005. — Vol. 81. — P. 268-276.
7. Hassig A., Liang W.X., Schwabl H. et al. // *Med. Hypotheses.* — 1999. — Vol. 52, №5. — P. 479-481.
8. Lin C.C., Hsu Y.F., Lin T.C. // *Anticancer Res.* — 2001. — Vol. 21, №1A. — P. 237-243.
9. Lynnette R. // *Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* — 2001. — Vol. 475, №1-2. — P. 89-111.
10. Prior R., Wu X., Schaich K. // *J. Agric. Food Chem.* — 2005. — Vol. 53. — P. 4290-4302.

УДК 615.451.1:616.147.17-007.64

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МАЗИ “ЭСТАН” В ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е.П.Бездетко, С.А.Грашченкова

Представлены результаты изучения острой и хронической токсичности новой отечественной комбинированной мази “Эстан”, предназначенной для местного лечения геморроя и других проктологических заболеваний. Мазь создана на основе экстракта коры дуба и экстракта семян каштана конского. Острую токсичность изучали при трех путях введения: ректальном, внутрижелудочном и накожном, хроническую — при ректальном. Исследовали влияние мази на общее состояние животных, динамику массы тела, динамику массовых коэффициентов внутренних органов, показатели периферической крови, углеводного и липидного обменов, функциональное состояние печени, почек, сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы. По результатам эксперимента установлено, что мазь “Эстан” при ректальном ($LD_{50} > 3000$ мг/кг), внутрижелудочном ($LD_{50} > 15000$ мг/кг) и накожном применении ($LD_{50} > 22600$ мг/кг) относится к VI классу токсичности — относительно безвредные вещества. Длительное введение изучаемой мази не приводит к нарушениям функций жизненноважных органов и систем животного, что подтверждается клиническими, биохимическими и гистологическими исследованиями.

UDC 615.451.1:616.147.17-007.64

THE STUDY OF TOXIC PROPERTIES OF NEW DOMESTIC ESTAN OINTMENT IN THE ACUTE AND CHRONIC EXPERIMENT

Ye.P.Bezdetko, S.A.Grashchenkova

The results of studying the acute and chronic toxicity of the new domestic combined Estan ointment intended for local treatment of hemorrhoids and other proctological diseases are given. The ointment has been created on the basis of the oak bark extract and the extract of chestnut seeds. The acute toxicity has been investigated in three routes of introduction: rectal, intragastric and cutaneous; the chronic toxicity has been studied in rectal introduction of the ointment. The ointment's effect on the general state of animals, dynamics of the body weight, dynamics of the mass factors of the visceral organs, the values of the peripheral blood, carbohydrate and lipid metabolism, the functional condition of the liver, the kidneys, the cardiovascular system, the central nervous system. The results of the experiment have been shown that Estan ointment in rectal ($LD_{50} > 3000$ mg/kg), intragastric ($LD_{50} > 15000$ mg/kg) and cutaneous ($LD_{50} > 22600$ mg/kg) introduction belongs to the VI class of toxicity — a relatively harmless substances. A prolonged introduction of the ointment under research does not lead to dysfunctions of the vitally-important organs and systems of animals and it is confirmed by clinical trials, biochemical and histological studies.

АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ ЖУРНАЛУ “ВІСНИК ФАРМАЦІЇ” ЗА 2007 РІК

Александров О.М. — №2. — с. 19-23.	Калинюк Т.Г. — №1. — с. 36-39.	Сидора Н.В. — №2. — с. 19-23.
Антонова Л.В. — №4. — с. 37-41.	Карпушина С.А. — №4. — с. 13-15.	Сидоренко Л.В. — №4. — с. 9-12.
Антонюк В.О. — №3. — с. 70-74.	Квітчатка Г.І. — №2. — с. 75-78;	Ситнік К.М. — №3. — с. 3-6.
Аракелян Н.Г. — №1. — с. 66-68.	№3. — с. 64-66.	Січкара А.А. — №4. — с. 23-25.
Арзуманов П.С. — №2. — с. 58-61;	Кисличенко В.С. — №2. — с. 11-14.	Сліпченко Г.Д. — №4. — с. 20-22.
№3. — с. 3-6.	Кисличенко О.А. — №3. — с. 18-20.	Слободянюк М.М. — №3. — с. 51-54.
Банна Н.І. — №3. — с. 7-11;	Кобзар Г.Л. — №2. — с. 7-10.	Соколова Л.В. — №4. — с. 32-66.
№4. — с. 3-8.	Ковальова А.М. — №2. — с. 19-23;	Софронів Д.С. — №1. — с. 40-45;
Банний І.П. — №4. — с. 3-8.	№3. — с. 18-20.	№3. — с. 35-37.
Барна О.М. — №4. — с. 32-36.	Ковальова О.О. — №4. — с. 16-19.	Спирidonов С.В. — №1. — с. 28-31.
Баяржа С.В. — №4. — с. 13-15.	Колісник О.В. — №4. — с. 9-12.	Стельмах І.Б. — №1. — с. 40-45.
Безуглий П.О. — №4. — с. 9-12.	Колісник С.В. — №3. — с. 67-69.	Степаненко В.І. — №4. — с. 13-15.
Белей Н.М. — №3. — с. 30-34.	Коломієць О.О. — №2. — с. 29-32.	Субота Н.П. — №1. — с. 73-75.
Бензель Л.В. — №1. — с. 36-39.	Комісаренко А.М. — №3. — с. 18-20.	Тимченко А.Ю. — №1. — с. 20-23;
Блажеєвський М.Є. — №4. — с. 13-15.	Комісаренко С.М. — №3. — с. 18-20.	№2. — с. 39-44.
Бойко М.М. — №4. — с. 37-41.	Кононенко А.Г. — №1. — с. 73-75.	Тихонов О.І. — №1. — с. 12-16;
Болотов В.В. — №2. — с. 7-10;	Король В.В. — №2. — с. 11-14.	№2. — с. 20-23;
№3. — с. 67-69.	Костюк Г.В. — №3. — с. 55-57.	№2. — с. 24-28;
Бондар В.С. — №2. — с. 15-18.	Котвіцька А.А. — №4. — с. 46-49.	№3. — с. 33-38;
Бутко Я.О. — №1. — с. 69-72.	Котенко О.М. — №2. — с. 33-38.	№4. — с. 39-44;
Бушля Н.Е. — №3. — с. 12-17.	Кошова О.Ю. — №1. — с. 64-65.	№3. — с. 24-26;
Важнича О.М. — №3. — с. 67-69.	Красильнікова О.А. — №2. — с. 24-28;	№4. — с. 43-46;
Ващенко К.Ф. — №1. — с. 36-39.	№3. — с. 12-17.	№4. — с. 16-19;
Веретенникова А.І. — №2. — с. 11-14.	Ларьяновська Ю.Б. — №2. — с. 66-70.	№3. — с. 29-31;
Виноградов В.Є. — №4. — с. 23-28.	Леницька О.Б. — №1. — с. 64-65.	№4. — с. 63-67.
Вишневецька Л.І. — №1. — с. 17-19.	Литвиненко В.І. — №4. — с. 20-22.	Тихонова С.О. — №2. — с. 75-78;
Вількер А.Л. — №2. — с. 19-23.	Лукієнко О.В. — №1. — с. 12-16.	№3. — с. 43-46;
Вінниченко Т.Ю. — №1. — с. 40-45.	Лук'янова Л.В. — №4. — с. 75-78.	№4. — с. 64-66;
Волковой В.А. — №3. — с. 75-78;	Малиновський Ю.Ю. — №2. — с. 15-18.	№4. — с. 55-58;
№4. — с. 75-78.	Малоштан Л.М. — №1. — с. 73-75.	№3. — с. 63-67;
Волошко О.Ю. — №1. — с. 40-45;	Марчишин С.М. — №1. — с. 64-65.	№4. — с. 72-74.
№3. — с. 35-37.	Маслій Ю.С. — №4. — с. 42-45.	Тіманюк В.М. — №2. — с. 49-53.
Галій Л.В. — №1. — с. 59-63.	Михайленко В.В. — №4. — с. 29-31.	Тіманюк І.В. — №1. — с. 52-58;
Гайдукова О.О. — №2. — с. 75-78;	Мнушко З.М. — №1. — с. 52-58;	№4. — с. 50-54.
№3. — с. 64-66.	№2. — с. 54-57;	Тутутченко О.В. — №3. — с. 47-50.
Георгіянець В.А. — №1. — с. 17-19;	№3. — с. 47-50;	Українець І.В. — №4. — с. 9-12.
№2. — с. 3-6;	№4. — с. 50-54.	Фаді Алі Саллуб. — №2. — с. 66-70.
№3. — с. 7-11;	№1. — с. 40-45.	Філімонова Н.І. — №2. — с. 58-61.
№4. — с. 3-8.	Немченко А.С. — №4. — с. 46-49.	Халєєва О.Л. — №3. — с. 58-60;
Герасимова О.О. — №2. — с. 71-74.	№3. — с. 59-62.	№4. — с. 55-58.
Гладух Є.В. — №4. — с. 37-41.	Панфілова Г.Л. — №4. — с. 59-62.	Хіменко С.В. — №4. — с. 63-67.
Глушенко А.В. — №2. — с. 3-6.	Панчак Л.В. — №3. — с. 70-74.	Хоменко В.М. — №2. — с. 45-48;
Гонтова Т.М. — №2. — с. 11-14.	Пашинський П.П. — №1. — с. 73-75.	№3. — с. 38-42.
Горкавчук Л.В. — №1. — с. 69-72.	Пашнев П.Д. — №2. — с. 71-74.	Хохленкова Н.В. — №3. — с. 27-29.
Грецька Г.А. — №4. — с. 26-28.	Пашнева Р.О. — №4. — с. 20-22.	Цапко Є.О. — №3. — с. 12-17.
Гризодуб В.І. — №4. — с. 42-45.	Перехода Л.О. — №2. — с. 3-6.	Черненко В.П. — №2. — с. 39-44.
Грищенко В.І. — №1. — с. 24-27;	Пестун І.В. — №4. — с. 50-54.	Черних В.П. — №2. — с. 58-61;
№2. — с. 29-32.	Петюнін Г.П. — №1. — с. 9-11;	№3. — с. 3-6.
№3. — с. 12-17.	№3. — с. 21-23.	Черних Ю.В. — №3. — с. 24-26.
Грищенко С.В. — №1. — с. 12-16.	Пінчукова Н.О. — №1. — с. 40-45.	Чорна Н.А. — №2. — с. 24-28.
Грошовий Т.А. — №3. — с. 30-34.	Пісковацький Ю.Г. — №1. — с. 17-19.	Чубатенко Ю.О. — №3. — с. 76-78.
Грудько В.О. — №1. — с. 24-27;	Попик А.І. — №2. — с. 11-14.	Чуєшов В.І. — №1. — с. 40-45;
№2. — с. 29-32.	Посилкіна О.В. — №1. — с. 46-51;	№3. — с. 35-37.
Гудзь Н.І. — №1. — с. 36-39.	№2. — с. 49-53.	Чушенко В.М. — №1. — с. 12-16;
Гузенко Н.В. — №3. — с. 21-23.	Преснякова В.В. — №2. — с. 54-57.	№3. — с. 27-29.
Дев'яткіна Т.О. — №3. — с. 67-69.	Рехлецька О.В. — №1. — с. 36-39.	Шаповал О.М. — №2. — с. 71-74.
Дегальцев Д.В. — №2. — с. 49-53.	Рибачук Д.В. — №1. — с. 32-35.	Шахватова Н.М. — №3. — с. 75-78.
Деренська Я.М. — №3. — с. 55-57.	Ріад Абдулрахман	Шевельова Н.Ю. — №4. — с. 72-74.
Дикий І.Л. — №1. — с. 69-72;	Алобід. — №2. — с. 71-74.	Шевченко А.О. — №4. — с. 72-74.
№2. — с. 58-61.	Романенко М.І. — №1. — с. 3-8.	Шевченко В.О. — №4. — с. 72-74.
Дмитрієвський Д.І. — №1. — с. 28-31.	Рубан О.А. — №1. — с. 24-27.	Шемчук Л.А. — №2. — с. 58-61;
Домар Н.А. — №4. — с. 23-25.	Савченко В.М. — №3. — с. 7-11;	№3. — с. 3-6.
Дроговоз С.М. — №1. — с. 69-72.	№4. — с. 3-8.	Шишкін О.В. — №1. — с. 40-45;
Єгоров І.А. — №4. — с. 42-45.	Сагайдак Р.В. — №1. — с. 46-51.	№3. — с. 35-37.
Жадько С.В. — №3. — с. 51-54.	Самойлов В.Л. — №1. — с. 40-45.	№4. — с. 3-8.
Живора Н.В. — №2. — с. 33-38.	Самура Б.А. — №1. — с. 3-8.	Штриголь С.Ю. — №1. — с. 66-68.
Жукова Т.В. — №4. — с. 29-31.	Самура І.Б. — №1. — с. 3-8.	Яковлева Л.В. — №1. — с. 64-65;
Жуковина О.В. — №4. — с. 26-28.	Сапронова О.Ю. — №1. — с. 3-8.	№2. — с. 66-70.
Зайцев О.І. — №4. — с. 37-41.	Сенюк І.В. — №2. — с. 62-65;	Яремчук О.О. — №1. — с. 46-51.
Іванов Л.В. — №2. — с. 71-74.	№3. — с. 61-63;	Ярних Т.Г. — №1. — с. 12-16;
Іванчук І.М. — №2. — с. 7-10.	№4. — с. 68-71.	№3. — с. 27-29.
Ісам Насер — №1. — с. 9-11.	Сергєєва О.Ю. — №3. — с. 43-46;	
Казаринов М.О. — №4. — с. 20-22.	№4. — с. 63-67.	

ЗМІСТ

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН	3
СИНТЕЗ І ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНА АКТИВНІСТЬ 4'-ГІДРОКСИ-3'-МЕТОКСИБЕНЗИЛІДЕНПІДРАЗИДІВ 1-R-4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ Л.В.Сидоренко, О.С.Головченко, І.В.Українець, Т.В.Алексеева	3
ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛИСТЯ CRATAEGUS MAXIMOWICZII Schneid Н.В.Сидора, А.М.Ковальова, А.М.Комісаренко	7
ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ	12
РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ В.О.Доровський, О.І.Тихонов	12
ВИВЧЕННЯ КІНЕТИКИ ПОГЛИНАННЯ ЕКСТРАГЕНТУ ПІД ЧАС ПРОЦЕСУ ЕКСТРАКЦІЇ З ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ М.М.Бойко, О.І.Зайцев	17
ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ СОРЕБІТУ, ВОДНОГО РОЗЧИНУ ПРОПОЛІСУ ТА МЕДУ НАТУРАЛЬНОГО ПОРОШКОПОДІБНОГО У ТЕХНОЛОГІЇ СИРОПІВ О.І.Тихонов, Л.М.Унгурян	21
ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ ТЕХНОЛОГІЇ НОВОГО ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ "БРОНХОФІТ" Л.І.Вишневецька, Ю.Г.Пісковацький, С.В.Гарна, В.А.Георгіянц	26
ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ	30
ОРГАНІЗАЦІЙНІ ЗАСАДИ ДЕРЖАВНОГО ТА РЕГІОНАЛЬНОГО УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЮ ГАЛУЗЗЮ: АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТЕОРІЇ ТА ПРАКТИКИ А.С.Немченко, В.М.Хоменко, І.К.Ярмола	30
ОЦІНКА ВПЛИВУ ФАКТОРІВ МАКРОСЕРЕДОВИЩА НА РОБОТУ АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДІВ З.М.Мнушко, І.В.Підліснюк, І.В.Пестун	34
ПОБУДОВА ІНТЕГРОВАНОЇ СИСТЕМИ ЯКОСТІ НА СУЧАСНОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ ПОВІДОМЛЕННЯ 1. АНАЛІЗ СТАНДАРТІВ ТА РОЗРОБКА НАСТАНОВИ З ЯКОСТІ О.А.Шестопал, Ю.В.Підпружников	38
МЕТОДИКА ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ТРУДОВОГО ПОТЕНЦІАЛУ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ Ю.С.Братішко	43
МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТОРГОВЕЛЬНИХ МАРОК АМЛОДИПІНУ М.М.Слободянюк, С.В.Жадько	46
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ	50
ВИВЧЕННЯ АНТИАЛЕРГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА НЕШКІДЛИВОСТІ РОСЛИННОГО ПРЕПАРАТУ "МАЗЬ ГЛЮКОРИБІНУ" Л.В.Яковлева, В.В.Чікіткіна, О.А.Рубан	50
НАПРЯМКИ РОЗВИТКУ ТЕРАПІЇ РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ: СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ А.В.Шереметьєва, С.О.Тихонова, Г.І.Квітчатка	54
ЗМІНИ ДІЯЛЬНОСТІ НИРОК ПІД ВПЛИВОМ КАРБОРЕНУ НА ФОНІ ПРИГНІЧЕННЯ АКТИВНОСТІ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ О.І.Набока, А.І.Березнякова	59
ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ПРИСИПКИ НА ОСНОВІ КОМБІНАЦІЇ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН НАСТОЙКИ ПРОПОЛІСУ ТА СТРЕПТОЦИДУ О.Є.Макарова, С.О.Тихонова, Л.Ф.Сілаєва	63
ВИВЧЕННЯ РЕПАРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ АНТИСЕПТИЧНОЇ ДІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ Ю.М.Кобець, В.І.Чуєшов, Л.М.Малоштан, Хіжазі Хасан	67
ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ДЛЯ СТВОРЕННЯ ПРЕПАРАТІВ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ОБМІН КИСЛОТИ СЕЧОВОЇ О.В.Товчига, С.Ю.Штриголь	70
ПОРІВНЯЛЬНА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНА АКТИВНІСТЬ НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТУ "ЛІПОФЕН" І ЕСЕНЦІАЛЕ В УМОВАХ ГОСТРОГО ССІ ₄ -ГЕПАТИТУ У ЩУРІВ А.Д.Гордієнко, В.В.Левченко, Л.В.Яковлева	75
ВИВЧЕННЯ ТОКСИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВОЇ ВІТЧИЗНЯНОЇ МАЗІ "ЕСТАН" У ГОСТРОМУ ТА ХРОНІЧНОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ К.П.Бездітко, С.А.Гращенко	78
АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ ЖУРНАЛУ "ВІСНИК ФАРМАЦІЇ" ЗА 2007 РІК	82

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 16.05.2008 р. Формат 60x84 1/8. Папір офсетний. Друк ризографія.
Умовн. друк. арк. 10,23. Обліков.-вид.арк. 11,87. Тираж 160 прим.

Літературний редактор А.Л.Краснікова; комп'ютерна верстка О.М.Білинська.

СОДЕРЖАНИЕ

СИНТЕЗ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ 4'-ГИДРОКСИ-3'-МЕТОКСИБЕНЗИЛИДЕНГИДРАЗИДОВ 1-R-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН- 3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ Л.В.Сидоренко, О.С.Головченко, И.В.Украинец, Т.В.Алексеева	3
ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛИСТЬЕВ CRATAEGUS MAXIMOWICZII Schneid Н.В.Сидора, А.М.Ковалева, А.Н.Комиссаренко	7
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КОМБИНИРОВАННОЙ МАЗИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА В.А.Доровской, А.И.Тихонов	12
ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ ПОГЛОЩЕНИЯ ЭКСТРАГЕНТА ВО ВРЕМЯ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ Н.Н.Бойко, А.И.Зайцев	17
ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОРБИТА, ВОДНОГО РАСТВОРА ПРОПОЛИСА И МЕДА НАТУРАЛЬНОГО ПОРОШКООБРАЗНОГО В ТЕХНОЛОГИИ СИРОПОВ А.И.Тихонов, Л.М.Унгурян	21
ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ ТЕХНОЛОГИИ НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА "БРОНХОФИТ" Л.И.Вишневская, Ю.Г.Писковацкий, С.В.Гарная, В.А.Георгиянц	26
ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ПРИНЦИПЫ ГОСУДАРСТВЕННОГО И РЕГИОНАЛЬНОГО УПРАВЛЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛЬЮ: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ А.С.Немченко, В.Н.Хоменко, И.К.Ярмола	30
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ МАКРОСРЕДЫ НА РАБОТУ АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ З.Н.Мнушко, И.В.Подлеснюк, И.В.Пестун	34
ПОСТРОЕНИЕ ИНТЕГРИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА НА СОВРЕМЕННОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ О.А.Шестопал, Ю.В.Подпрудников	38
МЕТОДИКА ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРУДОВОГО ПОТЕНЦИАЛА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ Ю.С.Братишко	43
МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТОРГОВЫХ МАРОК АМЛОДИПИНА Н.Н.Слободянюк, С.В.Жадко	46
ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И БЕЗВРЕДНОСТИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА "МАЗЬ ГЛЮКОРИБИНА" Л.В.Яковлева, В.В.Чикиткина, Е.А.Рубан	50
НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ А.В.Шереметьева, С.А.Тихонова, А.И.Квитчатая	54
ИЗМЕНЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПОЧЕК ПОД ВЛИЯНИЕМ КАРБОРЕНА НА ФОНЕ УГНЕТЕНИЯ АКТИВНОСТИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ О.И.Набока, А.И.Березнякова	59
ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИСЫПКИ НА ОСНОВЕ КОМБИНАЦИИ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ НАСТОЙКИ ПРОПОЛИСА И СТРЕПТОЦИДА О.Е.Макарова, С.А.Тихонова, Л.Ф.Силаева	63
ИЗУЧЕНИЕ РЕПАРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ МАЗИ АНТИСЕПТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА Ю.Н.Кобец, В.И.Чуешов, Л.Н.Малосштан, Хижази Хасан	67
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПРЕПАРАТОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ОБМЕН КИСЛОТЫ МОЧЕВОЙ О.В.Товчига, С.Ю.Штрыголь	70
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА "ЛИПОФЕН" И ЭССЕНЦИАЛЕ В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО СС ₄ -ГЕПАТИТА У КРЫС А.Д.Гордиенко, В.В.Левченко, Л.В.Яковлева	75
ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МАЗИ "ЭСТАН" В ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ Е.П.Бездетко, С.А.Грашченкова	78

CONTENTS

THE SYNTHESIS AND THE ANTITUBERCULOUS ACTIVITY OF 1-R-4-HYDROXY-2-OXO- 1,2-DIHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACID 4'-HYDROXY-3'-METHOXYBENZYLIDENE-HYDRAZIDES L.V.Sidorenko, O.S.Golovchenko, I.V.Ukrainets, T.V.Alexeeva	3
THE PHARMACOGNOSTIC RESEARCH OF THE CRATAEGUS MAXIMOWICZII Schneid LEAVES N.V.Sidora, A.M.Kovalyova, A.N.Komissarenko	7
DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF THE COMBINED OINTMENT FOR MEDICAL TREATMENT OF RANEVOGO PROCESS V.A.Dorovskoy, A.I.Tikhonov	12
THE STUDY OF THE EXTRAGENT ABSORPTION KINETICS IN THE EXTRACTION PROCESS FROM THE PLANT RAW MATERIAL N.N.Boyko, A.I.Zaytsev	17
THE STUDY OF POSSIBILITIES OF USING SORBITE, PROPOLIS AQUEOUS EXTRACT AND POWDERED NATURAL HONEY IN THE FORMULATION OF SYRUPS A.I.Tikhonov, L.M.Unguryan	21
THE RESEARCH IN THE FORMULATION DEVELOPMENT OF A NEW DRUG "BRONCHOPHYT" L.I.Vishnevskaya, Yu.G.Piskovatsky, S.V.Garnaya, V.A.Georgiyants	26
THE ORGANIZATIONAL PRINCIPLES OF THE STATE AND REGIONAL MANAGEMENT IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY: ACTUAL PROBLEMS OF THEORY AND PRACTICE A.S.Nemchenko, V.N.Khomenko, I.K.Yarmola	30
THE ESTIMATION OF INFLUENCE OF THE MACROENVIRONMENT FACTORS ON THE WORK OF PHARMACY INSTITUTIONS Z.N.Mnushko, I.V.Podlesnyuk, I.V.Pestun	34
DEVELOPMENT OF THE INTEGRATED QUALITY SYSTEM AT THE MODERN PHARMACEUTICAL ENTERPRISE O.A.Shestopal, Yu.V.Pidpruzhnikov	38
THE EFFICIENCY ESTIMATION METHOD FOR USING THE WORK POTENTIAL AT PHARMACEUTICAL ENTERPRISES Yu.S.Bratishko	43
THE MARKETING RESEARCH OF THE AMLODIPINE TRADEMARKS N.N.Slobodyanyuk, S.V.Zhadko	46
THE STUDY OF ANTI-ALLERGIC PROPERTIES AND SAFETY OF THE PLANT MEDICINE — GLUCORIBIN OINTMENT L.V.Yakovleva, V.V.Chikitkina, Ye.A.Ruban	50
DIRECTIONS FOR DEVELOPMENT OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME THERAPY: MODERN STATE AND PERSPECTIVES A.V.Sheremetyeva, S.A.Tikhonova, A.I.Kvitchataya	54
CHANGING OF THE KIDNEYS ACTIVITY UNDER THE INFLUENCE OF CARBOREN ON THE BACKGROUND OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM ACTIVITY INHIBITION O.I.Naboka, A.I.Bereznyakova	59
RESEARCH OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF POWDER ON THE BASIS OF COMBINATION OF OPERATING MATTERS OF TINCTURE OF PROPOLIS AND STREPTOCID O.Ye.Makarova, S.A.Tikhonova, L.F.Silaeva	63
THE STUDY OF THE REPARATIVE ACTIVITY OF THE COMBINED OINTMENT WITH THE ANTISEPTIC ACTION FOR TREATING WOUNDING PROCESS Yu.N.Kobets, V.I.Chuyeshov, L.N.Maloshtan, Hijazi Hassan	67
PERSPECTIVES OF USING MEDICINAL PLANTS FOR CREATING DRUGS THAT INFLUENCE THE URIC ACID METABOLISM O.V.Tovchiga, S.Yu.Shtrygol	70
THE COMPARATIVE HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF THE NEW COMPLEX DRUG LIPOFEN AND ESSENTIALE ON THE MODELLED ACUTE CCl ₄ -HEPATITIS IN RATS A.D.Gordienko, V.V.Levchenko, L.V.Yakovleva	75
THE STUDY OF TOXIC PROPERTIES OF NEW DOMESTIC ESTAN OINTMENT IN THE ACUTE AND CHRONIC EXPERIMENT Ye.P.Bezdetko, S.A.Grashchenkova	78