

*Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського
Національний фармацевтичний університет*

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

Науково-практичний журнал

4(29)/2013

*Ternopil State Medical University
named after I. Ya. Horbachevsky
National Pharmaceutical University*

PHARMACEUTICAL REVIEW

Scientific-practical journal

- ♦ Синтез біологічно активних сполук
- ♦ Фітохімічні дослідження
- ♦ Фармацевтична технологія, біофармація, гомеопатія
- ♦ Аналіз лікарських препаратів
- ♦ Інформаційні та інноваційні технології в фармації
- ♦ Фармацевтичний менеджмент, маркетинг та логістика
- ♦ Організація роботи аптечних підприємств
- ♦ Економіка аптечних і фармацевтичних підприємств
- ♦ Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин
- ♦ Фармакокінетика і фармакодинаміка лікарських засобів
- ♦ Фармакоекономіка
- ♦ Нутриціологія
- ♦ Фармацевтичне законодавство
- ♦ Ветеринарна фармація
- ♦ Фармацевтична освіта
- ♦ Історія фармації
- ♦ Хроніка подій
- ♦ Обмін досвідом

- ♦ Synthesis of biologically active compounds
- ♦ Phytochemical researches
- ♦ Pharmaceutical technology, biopharmacy, homeopathy
- ♦ Analysis of drugs
- ♦ Informational and innovational technologies in pharmacy
- ♦ Pharmaceutical management, marketing and logistics
- ♦ Organization of pharmaceutical structures' work
- ♦ Economics of pharmaceutical structures
- ♦ Pharmacological researches of biologically active substances
- ♦ Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs
- ♦ Pharmacoeconomics
- ♦ Nutritiology
- ♦ Pharmaceutical legislation
- ♦ Veterinary pharmacy
- ♦ Pharmaceutical education
- ♦ History of pharmacy
- ♦ Chronics of events
- ♦ Exchange of experience

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС PHARMACEUTICAL REVIEW

**Науково-практичний журнал
Scientific-practical journal**

Заснований у 2006 році
Founded in 2006

*Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації
Зареєстровано Міністерством юстиції України
Серія КВ №13308–2192 П
Certificate of State Registration of printed mass media
Registered by Ministry of Juridice of Ukraine
Series KB №13308–2192 П
Журнал «Фармацевтичний часопис» затверджений
постановою Президії ВАК України від 01.07.2010р.
№1-05/5 (фармацевтичні науки)
Засновники Тернопільський державний медичний
університет імені І. Я. Горбачевського,
Національний фармацевтичний університет, Харків
Founders Ternopil State Medical University named
after I. Ya. Horbachevsky, National Pharmaceutical
University, Kharkiv
Журнал включено до міжнародної наукометричної бази
Google Scholar*

**Передплатний індекс: 98601
Subscription index: 98601**

Адреса редакції:

Журнал «Фармацевтичний часопис»
Майдан Волі, 1 м. Тернопіль, 46001 УКРАЇНА

Editorial office address:

Journal «Pharmaceutical review»
Maidan Voli, 1 Ternopil, 46001 UKRAINE

Тел. (0352) 52-72-22, 52-05-18

Факс (0352) 52-80-09

<http://www.tdmu.edu.te.ua/farmchas/index.php>

Рекомендовано до видання вченою радою Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 5 від 29 жовтня 2013 р.) та вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 5 від 23 грудня 2013 р.).

Відповідальність за зміст, достовірність і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Редакція не несе відповідальності за достовірність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікаціях. При передруці або відтворенні повністю чи частково матеріалів журналу «Фармацевтичний часопис» посилання на журнал обов'язкове.

©Науково-практичний журнал «Фармацевтичний часопис», 2013

©Scientific-practical journal: «Pharmaceutical review», 2013

ЗМІСТ

ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- А. В. Лозинський, Р. Б. Лесик (Львів)
СИНТЕЗ АМІДІВ 2-ОКСО-5-ФЕНІЛ-7-АРИЛ
(ГЕТЕРИЛ)-3,7-ДИГІДРО-2Н-ТІОПІРАНО[2,3-
d]ТІАЗОЛ-6-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ЯК
ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК **6**
- В. М. Кушнірук, В. А. Георгіянц, Н. В. Гарна
(Харків, Київ)
ОПРАЦЮВАННЯ ЛАБОРАТОРНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ
ОДЕРЖАННЯ СУБСТАНЦІЇ АМІЗОНУ ДЛЯ ЇЇ
ВИКОРИСТАННЯ У ПРОМИСЛОВИХ УМОВАХ **12**
- Є. Левітін, І. Ведернікова, А. Коваль,
Л. Ольховік, Н. Борисова, З. Сизова,
А. Фаталієва (Харків)
СТРУКТУРНІ ТА ФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ
НАНОЧАСТИНОК СИСТЕМИ $Zn_xFe_{3-x}O_4$ З
БІОМЕДИЧНОЮ МЕТОЮ **16**

ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- І. М. Потішний, С. М. Марчишин, Т. М. Гонтова
(Тернопіль, Харків)
МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ
ПІДЗЕМНИХ ОРГАНІВ ДЯГЕЛЯ ЛІКАРСЬКОГО **21**
- Ю. Н. Авідзба, О. М. Кошовий, А. М. Комісаренко
(Харків)
ДОСЛІДЖЕННЯ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК СУХОГО
ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ЕВКАЛІПТА, ОДЕРЖАНОГО
ШЛЯХОМ КОМПЛЕКСНОЇ ПЕРЕРОБКИ **24**
- Т. М. Крючкова (Харків)
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕЛЕМЕНТНОГО
СКЛАДУ КОРЕНЕВИЩІЗ КОРЕНЯМИ, ЛИСТЯ ТА
ПЛОДІВ ЩАВЛЮ КІНСЬКОГО ТА ЩАВЛЮ
КУЧЕРЯВОГО **27**
- О. Б. Михалюк (Тернопіль)
МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ
ПЛОДІВ ЛИМОННИКА КИТАЙСЬКОГО **30**
- А. М. Рудник (Харків)
КАРБОНОВІ КИСЛОТИ БРУНЬОК БАЛЬЗАМІЧ-
НИХ ТОПОЛЬ **34**
- О. В. Ющишена, О. О. Цуркан, О. А. Корабльова,
Н. П. Ковальська (Київ)
ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ ЛИСТЯ, СТЕБЕЛ
ТА СУЦВІТЬ VITEX AGNUS-CASTUS L. ТА
V. CANNABIFOLIA SIEB. **38**
- В. О. Антонюк (Київ, Львів)
ОЧИСТКА ФУРАНОЛАКТАРАНУ З БАЗИДИОМ
СИРОЇЖКИ ЧОРНОЇ (RUSSULA ADUSTA (PERS.
EX Fr.) Fr.) **43**
- Л. В. Вронська (Тернопіль)
ДОСЛІДЖЕННЯ ЗІ СТАНДАРТИЗАЦІЇ СТУЛОК
ПЛОДІВ КВАСОЛІ ЗА ВМІСТОМ ФЛАВОНОЇДІВ **47**

CONTENTS

PHYTOCHEMICAL RESEARCHES

- A. V. Lozinsky, R. B. Lesyk (Lviv)
SYNTHESIS OF 2-OXO-5-PHENYL-7-ARYL
(HETERYL)-3,7-DIHYDRO-2H-THIOPYRANO[2,3-
d]THIAZOLE-6-CARBOXYLIC ACIDS AMIDES AS
POTENTIAL BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS
- V. M. Kushniruk, V. A. Heorhiyants, N. V. Harna
(Kharkiv, Kyiv)
TESTING OF THE LABORATORY TECHNOLOGY OF
SUBSTANCE AMIZONE SYNTHESIS FOR ITS USE
IN INDUSTRIAL ENVIROMENTS
- Yevgen Levitin, Iryna Vedernikova, Alla Koval,
Larisa Olkhovik, Nathalie Borisova, Zynaida Sizova,
Alina Fatalieva (Kharkiv)
STRUCTURAL AND PHYSICAL PROPERTIES OF
NANOPARTICLE SYSTEMS $Zn_xFe_{3-x}O_4$ FOR
BIOMEDICAL PURPOSE

PHYTOCHEMICAL RESEARCHES

- I. M. Potishnyy, S. M. Marchyshyn, T. M. Hontova
(Kharkiv, Ternopil)
MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL RESEARCH
OF UNDERGROUND ORGANS ANGELICA
OFFICINALIS
- Yu. N. Avidzba, O. M. Koshovyi, A. M. Komisarenko
(Kharkiv)
RESEARCH OF PHENOLIC COMPOUNDS OF DRY
EXTRACT FROM EUCALYPTUS LEAVES OBTAINED
BY COMPLEX PROCESSING
- T. M. Kryuchkova (Kharkiv)
COMPARATIVE ANALYSIS OF THE ELEMENT
COMPOSITION OF HORSE SORREL AND CURLY
SORREL RHIZOMES AND ROOTS, LEAVES AND
FRUITS
- O. B. Mykhaliuk (Ternopil)
MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL STUDIES OF
THE FRUITS OF SCHISANDRA CHINENSIS
- A. M. Rudnyk (Kharkiv)
CARBOXYLIC ACID BALSAM POPLAR BUDS
- O. V. Yushchyshena, O. O. Tsurkan,
O. A. Korablyova, N. P. Kovalska (Kyiv)
INVESTIGATION OF ESSENTIAL OILS FROM
LEAVES, STEMS AND INFLORESCENCES OF
VITEX AGNUS-CASTUS L. AND V. CANNABIFOLIA
SIEB
- V. O. Antonyuk (Kyiv, Lviv)
PURIFICATION OF FURANOLACTARANE FROM
BASIDIOMES WINECORK BRITTLE GILL (RUSSULA
ADUSTA (PERS. EX Fr.) Fr.)
- L. V. Vronska (Ternopil)
STUDY ON THE STANDARDIZATION OF VALVES
FRUIT BEAN ON FLAVONOID CONTENT

АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

- I. Й. Галькевич, Б. С. Зіменковський (Львів)
МЕТОДИКА ІЗОЛЮВАННЯ ПАРОКСЕТИНУ З **54**
БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ ПІДКИСЛЕНИМ
АЦЕТОНІТРИЛОМ
- В. Ю. Москаленко, С. І. Мерзлікін (Харків)
ДОСЛІДЖЕННЯ ХРОМАТОГРАФІЧНОЇ **58**
ПОВЕДІНКИ МЕТФОРМІНУ В УМОВАХ
ЗАГАЛЬНОГО ТШХ-СКРИНІНГУ ЛІКАРСЬКИХ
РЕЧОВИН

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА

- Ю. А. Равлів, О. В. Тригубчак, Т. А. Грошовий
(Тернопіль)
МАРКЕТИНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ **63**
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ДОБАВОК ТА
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО МІСТЯТЬ
АМІНОКИСЛОТИ
- В. П. Попович, О. М. Глущенко, С. Л. Хоменко
(Київ)
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ РИНОК М'ЯКИХ **68**
ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

ОРГАНІЗАЦІЯ РОБОТИ АПТЕЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

- І. Я. Городецька, Є. А. Доскоч (Львів)
ДОСЛІДЖЕННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ КОНТРОЛЮ ЗА **72**
ОБІГОМ НАРКОТИЧНИХ І ПСИХОТРОПНИХ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В СРСР ТА УКРАЇНІ В
ДРУГІЙ ПОЛОВИНІ XX СТОЛІТТЯ
- А. М. Соломенний (Київ)
СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПРОБЛЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ **78**
МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
ПОСТРАЖДАЛИХ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ІЗ
ТОРАКОАБДОМІНАЛЬНОЮ ТРАВМОЮ

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ, БІОФАРМАЦІЯ, ГОМЕОПАТІЯ

- Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова (Запоріжжя)
ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ **83**
ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК ІЗОНІАЗИДУ З
ТІОТРИАЗОЛІНОМ МЕТОДОМ ВОЛОГОЇ
ГРАНУЛЯЦІЇ
- В. М. Коваль (Вінниця)
ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК **88**
ЦИНКУ АСПАРАГІНАТУ З КИСЛОТОЮ
АСКОРБІНОВОЮ ТА ЕКСТРАКТОМ ЕХІНАЦЕЇ
- В. І. Гриценко, О. А. Рубан (Харків)
ДОСЛІДЖЕННЯ ПОРОШКІВ РОСЛИННИХ **92**
ЕКСТРАКТІВ З МЕТОЮ СТВОРЕННЯ
СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ
ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ
- В. В. Ковальов (Харків)
ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНИХ **96**
ВЛАСТИВОСТЕЙ КОМБІНОВАНОЇ М'ЯКОЇ
ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З РОСЛИННИМ
ЕКСТРАКТОМ

ANALYSIS OF DRUGS

- I. Y. Halkevych, B. S. Zimenkovsky (Lviv)
METHOD OF PAROXETINE ISOLATION FROM
BIOLOGICAL MATERIALS WITH ACIDIFIED
ACETONITRILE
- V. Yu. Moskalenko, S. I. Merzlikin (Kharkiv)
RESEARCH OF METFORMIN
CHROMATOGRAPHIC BEHAVIOUR UNDER TLC-
SCREENING CONDITIONS OF DRUGS

PHARMACEUTICAL MANAGEMENT, MARKETING AND LOGISTICS

- Yu. A. Ravliv, O. V. Tryhubchak, T. A. Hroshovi
(Ternopil)
MARKET RESEARCH OF BIOLOGICALLY ACTIVE
ADDITIVES AND MEDICINES CONTAINING AMINO
ACIDS
- V. P. Popovych, O. M. Hlushchenko,
S. L. Khomenko (Kyiv)
PHARMACEUTICAL MARKET OF SOFT MEDICAL
FORMS

ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL STRUCTURES' WORK

- I. Ya. Horodetska, E. A. Doskoch (Lviv)
RESEARCH OF CONTROL ORGANISATION OVER
NARCOTIC AND PSYCHOTROPIC MEDICINES
CIRCULATION IN THE USSR AND IN UKRAINE IN
THE SECOND HALF OF XX CENTURY
- A. M. Solomennyyi (Kyiv)
MODERN CONDITION AND PROBLEMS OF
ORGANIZATION OF MEDICAL SUPPLY
SERVICEMEN WITH THORACOABDOMINAL
INJURY

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, BIOPHARMACY, HOMEOPATHY

- L. I. Kucherenko, O. V. Khromylyova (Zaporizhzhia)
CHOICE OF EXCIPIENTS TO OBTAIN TABLETS OF
ISONIAZID WITH THIOTRIAZOLINE BY WET
GRANULATION
- V. M. Koval (Vinnytsia)
OPTIMIZATION OF COMPOSITION AND
TECHNOLOGY OF THE TABLETS WITH ZINC
ASPARTATE, ASCORBIC ACID AND ECHINACEA
EXTRACT
- V. I. Hrytsenko, O. A. Ruban (Kharkiv)
RESEARCH OF PLANT EXTRACTS POWDERS TO
CREATE THE SUPPOSITORIES FOR TREATING
PROSTATOPATHIES
- V. V. Kovalyov (Kharkiv)
STUDY OF THE STRUCTURAL AND MECHANICAL
PROPERTIES OF MILD COMBINED MEDICINAL
FORM WITH PLANT EXTRACTS

О. Ф. Пімінов, Т. С. Безценна, Л. І. Шульга
(Харків)

РОЗРОБКА СКЛАДУ СТОМАТОЛОГІЧНОГО
ЗБОРУ "ДЕНТА-ФІТ" **101**

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

Н. А. Прилипко, Л. М. Унгуран (Одеса)
ВАРТІСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ТА
ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ **105**

О. Б. Піняжко, О. М. Заліська, Н. Р. Готь,
Л. І. Гнатишак (Львів)
АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
ПРИ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ В
УКРАЇНІ ТА СВІТІ **109**

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА

О. Я. Барковська, С. В. Огарь (Харків)
МЕТОДОЛОГІЧНІ ЗАСАДИ ОРГАНІЗАЦІЇ
ВИРОБНИЧОЇ ПРАКТИКИ СТУДЕНТІВ ГАЛУЗІ
ЗНАНЬ "ФАРМАЦІЯ" **116**

Т. С. Прокопенко, І. В. Коломієць (Харків)
ФОРМА ДЕРЖАВНОЇ АТЕСТАЦІЇ МОЛОДШИХ
СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ ЯК ЗАСІБ
ДІАГНОСТИКИ РІВНЯ СФОРМОВАНOSTI
ПРОФЕСІЙНИХ КОМПЕТЕНТНОСТЕЙ **121**

О. Я. Барковська, С. В. Огарь (Харків)
СТРУКТУРНО-ЗМІСТОВНІ АСПЕКТИ НАВ-
ЧАЛЬНО-ВИРОБНИЧОЇ ПРАКТИКИ СТУДЕНТІВ ЗА
СПЕЦІАЛЬНІСТЮ "ФАРМАЦІЯ" **125**

ОГЛЯДИ

М. Б. Демчук, С. М. Гуреева, В. П. Марценюк,
Т. А. Грошовий (Тернопіль)
СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА
ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ
ПРЕПАРАТІВ **131**

О. О. Ващенко, К. Ф. Ващенко, І. С. Куплевська
(Львів)
СУЧАСНИЙ СТАН І ПЕРСПЕКТИВИ
ЗАСТОСУВАННЯ ПІРУДОТЕРАПІЇ **137**

М. М. Васенда (Тернопіль)
СУЧАСНИЙ СТАН ВИРОБНИЦТВА
ФІТОПРЕПАРАТІВ **143**

ЮБІЛЕЇ

ДО ЮБІЛЕЮ ІРИНИ ЯРОСЛАВІВНИ
ГОРОДЕЦЬКОЇ **148**

О. F. Piminov, T. S. Beztsenna, L. I. Shulga
(Kharkiv)

DEVELOPMENT OF COMPOSITION OF DENTAL
COLLECTION "DENTA-PHIT"

PHARMACOECONOMICS

N. A. Prylypko, L. M. Unhurian (Odessa)
COST ASPECTS OF THE TREATMENT OF
CHILDREN AND TEENAGERS WITH
TUBERCULOSIS **105**

O. B. Piniashko, O. M. Zaliska, N. R. Hot,
L. I. Hnatyshak (Lviv)
ANALYSIS OF PHARMACEUTICAL PROVIDING FOR
GYNECOLOGICAL DISEASES IN UKRAINE AND IN
THE WORLD **109**

PHARMACEUTICAL EDUCATION

O. Ya. Barkovska, S. V. Ohar (Kharkiv)
METHODOLOGICAL BASES OF ORGANIZATION
THE INDUSTRIAL STUDENTS' PRACTICE OF THE
AREA OF EXPERTISE "PHARMACY" **116**

T. S. Prokopenko, I. V. Kolomiyets (Kharkiv)
FORM OF STATE CERTIFICATION OF JUNIOR
SPECIALISTS AS A MEANS OF DIAGNOSTICS OF
THE FORMATION OF THE LEVEL OF
PROFESSIONAL COMPETENCES **121**

O. Ya. Barkovska, S. V. Ohar (Kharkiv)
STRUCTURAL AND SUBSTANTIVE ASPECTS OF
TRAINING AND INDUSTRIAL STUDENTS'
PRACTICE IN THE SPECIALTY "PHARMACY" **125**

REVIEWS

M. B. Demchuk, S. M. Hureyeva, V. P. Martsenyuk,
T. A. Hroshovyi (Ternopil)
MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION
AND RESEARCH OF TABLET MEDICATIONS **131**

A. A. Vashchenko, K. F. Vashchenko, I. S. Kuplevska
(Lviv)
CURRENT STATUS AND PROSPECTS OF
HIRUDOTHERAPY APPLICATION **137**

M. M. Vasenda (Ternopil)
MODERN STATUS OF THE PRODUCTION OF
PHITOPREPARATIONS **143**

JUBILEES

FOR THE ANNIVERSARY OF
IRYNA YAROSLAVIVNA HORODETSKA **148**

Рекомендована д. фармац. наук, проф. І. А. Мазуром

УДК 615.012.1:547.789.1

СИНТЕЗ АМІДІВ 2-ОКСО-5-ФЕНІЛ-7-АРИЛ(ГЕТЕРИЛ)-3,7-ДИГІДРО-2Н-ТІОПІРАНО[2,3-d]ТІАЗОЛ-6-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

©А. В. Лозинський, Р. Б. Лесик

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: реакцією гетеро-Дільса-Альдера 5-іліден-4-тіоксо-2-тіазолідинонів як гетеродієнів та амідів коричної кислоти як дієнофілів одержано неописані в науковій літературі аміді 2-оксо-5-феніл-7-арил(гетерил)-3,7-дигідро-2Н-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонových кислот. Діастереоселективність процесу і структура синтезованих сполук підтверджена методом спектроскопії ПМР.

Ключові слова: реакція гетеро-Дільса-Альдера, аміді коричної кислоти, 5-іліденізороданіни, тіопірано[2,3-d]тіазоли.

Вступ. 4-Тіазолідинони та споріднені гетероциклічні системи уже тривалий час є предметом зацікавлення багатьох наукових груп, які працюють в галузі медичної хімії [1, 2]. Однією з нових тенденцій в зазначеному науковому напрямку є вивчення конденсованих гетероциклічних систем на основі 4-тіазолідинону, в тому числі тіопірано[2,3-d]тіазолів, для яких встановлено протипухлинну, протитрипаносомну, противірусну та протигрибкову активності [3-10]. Важливим підходом у побудові тіопіранотіазольного циклу є використання реакції гетеро-Дільса-Альдера, яка дозволяє із відносно простих реагентів одержувати складні структури з визначеною стереоконфігурацією, що важливо і актуально для сучасного процесу пошуку лікарських засобів [4, 9, 11]. Крім того, зазначена синтетична стратегія забезпечує "фіксування" біофорного 4-тіазолідинового фрагмента у "жорсткій" конденсованій системі та дає змогу зберегти біологічну активність синтетичних прекурсорів 5-ариліден-4-тіазолідинонів, які, з одного боку, є групою потенційних біологічно активних сполук, а з другого – мають певні обмеження для використання в сучасному процесі пошуку лікарських засобів. Так, останнім часом 5-ариліден-4-тіазолідинони розглядають як електрофіли та потенційно реактивні системи внаслідок імовірної здатності приєднувати нуклеофільні залишки білків (приєднання Міхаеля) до екзоциклічних подвійних зв'язків. Ця властивість характеризує 5-ариліден-4-тіазолідинони як "frequent hitters" чи "pan assay interference compounds", які є недоцільними в сучасному процесі пошуку лікарських засобів, внаслідок їх недостатньої селективності [12-15]. Тіопірано[2,3-d]тіазоли можна розглядати як циклічні ізостеричні міме-

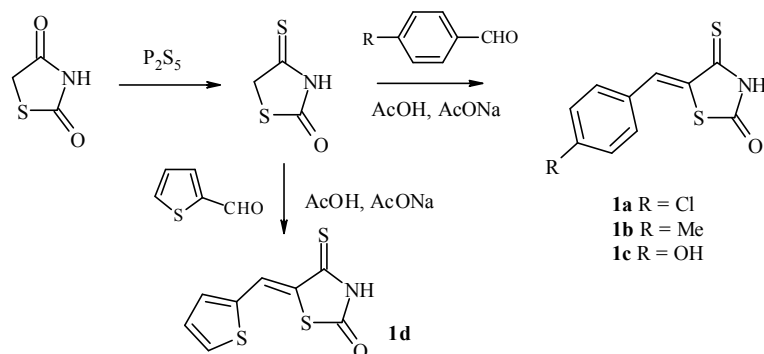
тики їх синтетичних прекурсорів 5-ариліден-4-тіазолідинонів без властивостей, характерних для акцепторів Міхаеля, що може бути одним з ефективних підходів до вирішення зазначеної вище проблеми [9,11]. Більше того, поєднання тіазолу та тіопірану у конденсованій гетеросистемі є передумовою створення "консервативних центрів" комплексу зв'язування ліганд-мішень та сприяє підвищенню потенційної селективності до біомішеней. Тому спрямований пошук нових хіміотерапевтичних агентів серед тіопірано[2,3-d]тіазолів є виправданим і перспективним напрямком медичної хімії. Разом з тим, одним із шляхів оптимізації структури "лікоподібних молекул" є введення фрагментів, що близькі до природних сполук. Такими сполуками є коричні кислоти та їх похідні, що є активними дієнофілами і проявляють антимікробну, H₃-гістаміноблокувальну, протигрибкову та інші види біологічної дії [16-18]. Враховуючи зазначене мета роботи – синтез ряду нових амідів 2-оксо-5-феніл-7-арил(гетерил)-3,7-дигідро-2Н-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонových кислот на основі амідів коричної кислоти як дієнофілів у реакції гетеро-Дільса-Альдера.

Методи дослідження. При виконанні експериментальної частини роботи використано традиційні методи органічного синтезу. Вихідні реагенти синтезовані за відомими методиками із комерційно доступних реактивів [19, 20]. Повноту перебігу реакції та чистоту отриманих сполук підтверджено хроматографічно. Структуру та стереохімію синтезованих сполук підтверджено методом спектроскопії ПМР.

Результати й обговорення. Для реалізації запланованих синтетичних досліджень 5-іліден-4-тіоксо-2-тіазолідинони (5-іліденізороданіни) як

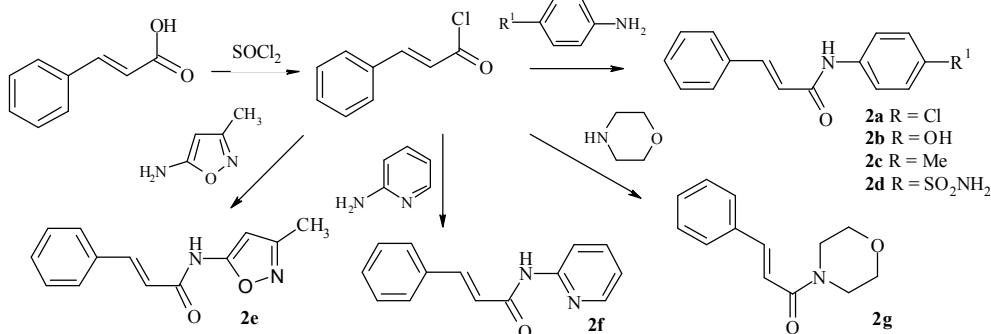
ключові гетеродієни синтезовані в умовах реакції Кьовенагеля 4-тіоксо-2-тіазолідинону та 4-заміщеними бензальдегідами і тіофен-2-кар-

бальдегідом (середовище – оцтова кислота, каталізатор – безводний ацетат натрію) за відомим методом [19, 20].



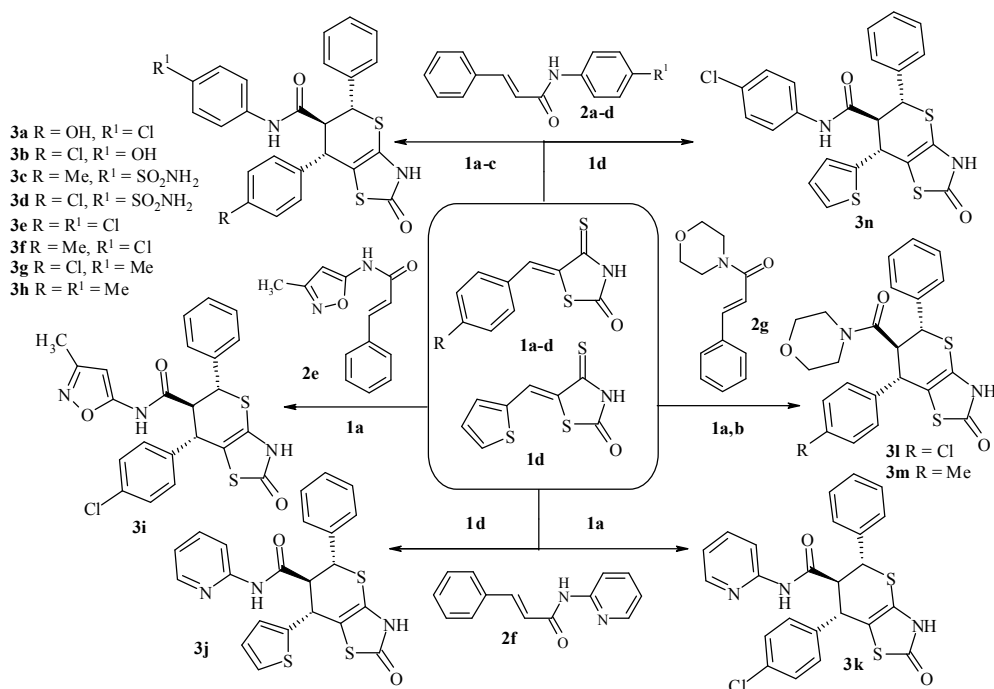
Для формування дієнофільної компоненти ми одержали ряд амідів коричної кислоти взаємодією відповідного хлорангідриду з 4-заміщени-

ми анілінами, морфоліном, 2-амінопіридином та 3-метил-5-аміноізоксазолем в середовищі безводного діоксану.



Реакцію гетеро-Дільса-Альдера 5-іліденізороданінів 1a-d з амідами коричної кислоти 2a-g проводили у середовищі льодяної оцтової кислоти при додаванні каталітичних кількостей

гідрокінону, що дозволило отримати серію неописаних в літературі амідів 2-оксо-5,7-діарил (гетерил)-3,7-дигідро-2Н-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонових кислот 3a-n.



Структуру синтезованих сполук підтверджено спектрами ПМР, на основі яких показано особливості стереохімії, наведеної вище реакції гетеро-Дільса-Альдера. Ми встановили, аміді коричневої кислоти в [4+2]-циклоконденсаціях з 5-іліденізороданінами утворюють пару (5RS,6SR,7SR)-діастереомерів 3а-п, що підтверджено значеннями КССВ в межах 10,4-11,5 Гц для сигналів тіопіранового ядра у спектрах ПМР (триплет і два дублети при 3,40-4,87 м.ч.) і свідчить про аксіально-аксіальну взаємодію 5-Н, 6-Н та 6-Н, 7-Н пар протонів. Важливо вказати, що аналогічну картину ми спостерігали раніше для похідних циннамових кислот як діенофілів в реакціях гетеро-Дільса-Альдера [4, 11].

Експериментальна частина

Спектри ПМР синтезованих сполук знімали на приладі "Varian VXR-400", розчинник DMSO-d₆, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст нітрогену і сульфору відповідають розрахованим (±0,3%).

Загальна методика синтезу амідів коричневої кислоти 2а-г.

Синтез хлорангідриду коричневої кислоти. У колбу поміщають 0,022 моль тіонілхлориду і при постійному перемішуванні порційно додають 0,02 моль коричневої кислоти. Реакційну суміш перемішують при 80 °С протягом двох годин, утворений осад відфільтровують. Одержаний хлорангідрид використовували без подальшої очистки.

0,01 моль хлорангідриду коричневої кислоти розчиняють у невеликій кількості діоксану і при перемішуванні додають до суміші 0,01 моль відповідного аміну та 0,01 моль тріетиламіну у діоксані, реакційну суміш витримують протягом двадцяти хвилин при температурі 100 °С і заливають водою. Утворений осад відфільтровують і перекристалізують із етанолу.

Загальна методика синтезу амідів 5-феніл-7-арил(гетерил)-3,7-дигідро-2Н-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонових кислот 3а-п.

Суміш 0,002 моль відповідного 5-іліден-4-тіоксо-2-тіазолідинону, 0,0022 моль відповідного амиду коричневої кислоти і декількох кристаликів гідрокінону в 5 мл оцтової кислоти кип'яють із зворотним холодильником протягом 4–7 годин (ТШХ контроль: бензен : АсОEt 2:1). Утворений осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, етанолом та діетиловим етером і перекристалізують з відповідного розчинника.

4-Хлорофеніламід (5RS,6SR,7SR)-2-оксо-5-феніл-7-(4-гідроксифеніл)-3,5,6,7-тетрагідро-2Н-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонової кислоти (3а). Вихід – 49 %, Т. пл. – 234-236 °С (EtOH). Знайдено, %: N – 5,64, S – 12,91.

C₂₅H₁₉ClN₂O₃S₂. Вирахувано, % N – 5,66, S – 12,95. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,47 (т, 1Н, J = 10,4 Гц, 6-Н), 4,21 (д, 1Н, J = 10,4 Гц, 7-Н), 4,83 (д, 1Н, J = 10,4 Гц, 5-Н), 6,70 (д, 2Н, J = 8,8 Гц, аром.), 6,88 (д, 2Н, J = 8,8 Гц, аром.), 7,00 (д, 2Н, J = 8,4 Гц, аром.), 7,12 (д, 2Н, J = 8,4 Гц, аром.), 7,20 (т, 1Н, J = 7,2 Гц, аром.), 7,28 (т, 2Н, J = 7,2 Гц, аром.), 7,46 (д, 2Н, J = 7,2 Гц, аром.), 9,38 (с, 1Н, OH), 10,27 (с, 1Н, NH), 11,50 (с, 1Н, NH).

4-Гідроксифеніламід (5RS,6SR,7SR)-2-оксо-5-феніл-7-(4-хлорофеніл)-3,5,6,7-тетрагідро-2Н-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонової кислоти (3б). Вихід – 37 %, Т. пл. – 220-224 °С (EtOH). Знайдено, %: N – 5,64, S – 12,98. C₂₅H₁₉ClN₂O₃S₂. Вирахувано, % N – 5,66, S – 12,95. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,44 (т, 1Н, J = 10,4 Гц, 6-Н), 4,28 (д, 1Н, J = 10,4 Гц, 7-Н), 4,68 (д, 1Н, J = 10,4 Гц, 5-Н), 6,47 (д, 2Н, J = 8,8 Гц, аром.), 6,60 (д, 2Н, J = 8,8 Гц, аром.), 7,00-7,40 (м, 7Н, аром.), 7,50 (д, 2Н, J = 7,2 Гц, аром.), 9,20 (с, 1Н, OH), 9,83 (с, 1Н, NH), 11,53 (с, 1Н, NH).

4-Сульфамойлфеніламід (5RS,6SR,7SR)-2-оксо-5-феніл-7-(4-метилфеніл)-3,5,6,7-тетрагідро-2Н-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонової кислоти (3с). Вихід – 60 %, Т. пл. – 188-190 °С (EtOH). Знайдено, %: N – 7,84, S – 17,94. C₂₆H₂₃N₃O₄S₃. Вирахувано, % N – 7,82, S – 17,89. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 2,27 (с, 3Н, CH₃), 3,95 (т, 1Н, J = 11,4 Гц, 6-Н), 4,47 (д, 1Н, J = 11,4 Гц, 7-Н), 4,73 (д, 1Н, J = 11,4 Гц, 5-Н), 6,98 (д, 2Н, J = 7,8 Гц, аром.), 7,09 (д, 2Н, J = 7,8 Гц, аром.), 7,28 (с, 2Н, NH₂), 7,30-7,50 (м, 5Н, аром.), 7,80 (д, 2Н, J = 9,0 Гц, аром.), 7,87 (д, 2Н, J = 9,0 Гц, аром.), 10,49 (с, 1Н, NH), 11,41 (с, 1Н, NH).

4-Сульфамойлфеніламід (5RS,6SR,7SR)-2-оксо-5-феніл-7-(4-хлорофеніл)-3,5,6,7-тетрагідро-2Н-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонової кислоти (3д). Вихід – 38 %, Т. пл. – 182-184 °С (EtOH). Знайдено, %: N – 7,51, S – 17,18. C₂₅H₂₀ClN₃O₄S₃. Вирахувано, % N – 7,53, S – 17,24. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,95 (т, 1Н, J = 11,6 Гц, 6-Н), 4,46 (д, 1Н, J = 11,6 Гц, 7-Н), 4,65 (д, 1Н, J = 11,6 Гц, 5-Н), 7,08 (д, 2Н, J = 8,8 Гц, аром.), 7,27 (д, 2Н, J = 8,8 Гц, аром.), 7,29 (с, 2Н, NH₂), 7,30-7,50 (м, 5Н, аром.), 7,76 (д, 2Н, J = 8,6 Гц, аром.), 7,83 (д, 2Н, J = 8,6 Гц, аром.), 10,56 (с, 1Н, NH), 11,55 (с, 1Н, NH).

4-Хлорофеніламід (5RS,6SR,7SR)-2-оксо-5-феніл-7-(4-хлорофеніл)-3,5,6,7-тетрагідро-2Н-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонової кислоти (3е). Вихід – 35 %, Т. пл. – 216-218 °С (EtOH). Знайдено, %: N – 5,47, S – 12,43. C₂₅H₁₈Cl₂N₂O₃S₂. Вирахувано, % N – 5,46, S – 12,49. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,44 (т, 1Н, J = 10,4 Гц, 6-Н), 4,31 (д, 1Н, J = 10,4 Гц, 7-Н), 4,72 (д, J = 10,4 Гц, 5-Н), 6,96 (д, 2Н, J = 8,4 Гц, аром.), 7,03 (д, 2Н, J = 8,4 Гц, аром.), 7,16-7,31 (м, 7Н, аром.), 7,44 (д, 2Н,

J = 7,0 Гц, аром.), 9,46 (с, 1H, NH), 11,31 (с, 1H, NH).

4-Хлорофеніламід (5RS,6SR,7SR)-2-оксо-5-феніл-7-(4-метилфеніл)-3,5,6,7-тетрагідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонової кислоти (3f). Вихід – 75 %, Т. пл. – 200-202 °C (EtOH). Знайдено, %: N – 5,64, S – 26,43. $C_{26}H_{21}ClN_2O_2S_2$. Вирахувано, % N – 5,68, S – 13,01. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 2,28 (с, 3H, CH₃), 3,44 (т, 1H, J = 10,4 Гц, 6-H), 4,26 (д, 1H, J = 10,4 Гц, 7-H), 4,70 (д, 1H, J = 10,4 Гц, 5-H), 6,96 (д, 2H, J = 8,8 Гц, аром.), 7,02 (д, 2H, J = 8,8 Гц, аром.), 7,05 (д, 2H, J = 7,6 Гц, аром.), 7,13 (д, 2H, J = 7,6 Гц, аром.), 7,18 (т, 1H, J = 7,2 Гц, аром.), 7,24 (т, 2H, J = 7,2 Гц, аром.), 7,44 (д, 2H, J = 7,2 Гц, аром.), 9,41 (с, 1H, NH), 11,23 (с, 1H, NH).

4-Метилфеніламід (5RS,6SR,7SR)-2-оксо-5-феніл-7-(4-хлорофеніл)-3,5,6,7-тетрагідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонової кислоти (3g). Вихід – 70 %, Т. пл. – 234-236 °C (EtOH). Знайдено, %: N – 5,69, S – 13,04. $C_{26}H_{21}ClN_2O_2S_2$. Вирахувано, % N – 5,68, S – 13,01. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 2,16 (с, 3H, CH₃), 3,44 (т, 1H, J = 10,4 Гц, 6-H), 4,30 (д, 1H, J = 10,4 Гц, 7-H), 4,70 (д, 1H, J = 10,4 Гц, 5-H), 6,75 (д, 2H, J = 8,4 Гц, аром.), 6,83 (д, 2H, J = 8,4 Гц, аром.), 7,20-7,30 (м, 7H, аром.), 7,46 (д, 2H, J = 7,2 Гц, аром.), 9,23 (с, 1H, NH), 11,29 (с, 1H, NH).

4-Метилфеніламід (5RS,6SR,7SR)-2-оксо-5-феніл-7-(4-метилфеніл)-3,5,6,7-тетрагідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонової кислоти (3h). Вихід – 36 %, Т. пл. – 230-232 °C (EtOH). Знайдено, %: N – 5,94, S – 13,54. $C_{27}H_{24}N_2O_2S_2$. Вирахувано, % N – 5,93, S – 13,57. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 2,16 (с, 3H, CH₃), 2,28 (с, 3H, CH₃), 3,45 (т, 1H, J = 10,4 Гц, 6-H), 4,26 (д, 1H, J = 10,4 Гц, 7-H), 4,70 (д, 1H, J = 10,4 Гц, 5-H), 6,77 (д, 2H, J = 8,0 Гц, аром.), 6,82 (д, 2H, J = 8,0 Гц, аром.), 7,06 (д, 2H, J = 7,6 Гц, аром.), 7,14 (д, 2H, J = 7,6 Гц, аром.), 7,21 (т, 1H, J = 7,2 Гц, аром.), 7,25 (т, 2H, J = 7,2 Гц, аром.), 7,46 (д, 2H, J = 7,2 Гц, аром.), 9,18 (с, 1H, NH), 11,22 (с, 1H, NH).

3-Метил-(ізооксазол-4-іл)амід (5RS,6SR,7SR)-2-оксо-5-феніл-7-(4-хлорофеніл)-3,5,6,7-тетрагідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонової кислоти (3i). Вихід – 87 %, Т. пл. – 122-124 °C (толуен). Знайдено, %: N – 8,71, S – 13,28. $C_{23}H_{18}ClN_3O_3S_2$. Вирахувано, % N – 8,68, S – 13,25. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 2,30 (с, 3H, CH₃), 3,40 (т, 1H, J = 10,4 Гц, 6-H), 4,31 (д, 1H, J = 10,4 Гц, 7-H), 4,71 (д, 1H, J = 10,4 Гц, 5-H), 7,18 (д, 2H, J = 8,0 Гц, аром.), 7,25-7,42 (м, 8H, аром.), 9,60 (с, 1H, NH), 11,55 (с, 1H, NH).

(Піридин-2-іл)амід (5RS,6SR,7SR)-2-оксо-5-феніл-7-(тіофен-2-іл)-3,5,6,7-тетрагідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонової

кислоти (3j). Вихід – 76 %, Т. пл. – 150-152 °C (AcOH). Знайдено, %: N – 9,32, S – 21,36. $C_{22}H_{17}N_3O_2S_3$. Вирахувано, % N – 9,30, S – 21,30. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,43 (т, 1H, J = 10,5 Гц, 6-H), 4,62 (д, 1H, J = 10,5 Гц, 7-H), 4,84 (д, J = 10,5 Гц, 5-H), 7,20-7,61 (м, 9H, аром., тіофен., пірид.), 7,86 (д, 1H, J = 4,0 Гц, тіофен.), 8,10-8,20 (м, 2H, пірид.), 10,29 (с, 1H, NH), 11,47 (с, 1H, NH).

(Піридин-2-іл)амід (5RS,6SR,7SR)-7-(4-хлорофеніл)-2-оксо-5-феніл-3,5,6,7-тетрагідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонової кислоти (3k). Вихід – 26 %, Т. пл. – 178-180 °C (AcOH). Знайдено, %: N – 8,77, S – 13,69. $C_{24}H_{18}ClN_3O_2S_2$. Вирахувано, % N – 8,75, S – 13,66. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,48 (т, 1H, J = 10,5 Гц, 6-H), 4,24 (д, 1H, J = 10,5 Гц, 7-H), 4,84 (д, J = 10,5 Гц, 5-H), 7,16-7,45 (м, 9H, аром., пірид.), 10,21 (с, 1H, NH), 11,50 (с, 1H, NH).

(5RS,6SR,7SR)-6-(Морфолін-4-карбоніл)-2-оксо-5-феніл-7-(4-хлорофеніл)-3,5,6,7-тетрагідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол (3l). Вихід – 90 %, Т. пл. – 206-208 °C (EtOH). Знайдено, %: N – 5,93, S – 13,59. $C_{23}H_{21}ClN_2O_3S_2$. Вирахувано, % N – 5,92, S – 13,56. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,44 (т, 1H, J = 10,4 Гц, 6-H), 3,45-3,55 (м, 4H, морфолін), 3,73-3,81 (м, 2H, морфолін), 4,24 (д, 1H, J = 10,4 Гц, 7-H), 4,64 (д, 1H, J = 10,4 Гц, 5-H), 7,10 (д, 2H, J = 8,0 Гц, аром.), 7,18-7,34 (м, 7H, аром.), 11,33 (с, 1H, NH).

(5RS,6SR,7SR)-6-(Морфолін-4-карбоніл)-2-оксо-5-феніл-7-(4-метилфеніл)-3,5,6,7-тетрагідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол (3m). Вихід – 37 %, Т.пл. – 176-178 °C (бензен). Знайдено, %: N – 6,20, S – 14,13. $C_{24}H_{24}N_2O_3S_2$. Вирахувано, % N – 6,19, S – 14,17. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 2,33 (с, 3H, CH₃), 2,77-2,86 (м, 4H, морфолін), 2,92-2,95 (м, 2H, морфолін), 3,76 (т, 1H, J = 10,4 Гц, 6-H), 4,14 (д, 1H, J = 10,4 Гц, 7-H), 4,69 (д, 1H, J = 10,4 Гц, 5-H), 7,10 (шс, 4H, аром.), 7,25-7,34 (м, 3H, аром.), 7,40 (д, 2H, J = 7,0 Гц, аром.), 11,25 (с, 1H, NH).

4-Хлорофеніламід (5RS,6SR,7SR)-2-оксо-5-феніл-7-(тіофен-2-іл)-3,5,6,7-тетрагідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонової кислоти (3n). Вихід – 84 %, Т. пл. – 208-210 °C (EtOH). Знайдено, %: N – 5,76, S – 19,87. $C_{23}H_{17}ClN_2O_2S_3$. Вирахувано, % N – 5,78, S – 19,83. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,55 (т, 1H, J = 10,5 Гц, 6-H), 4,72 (д, 1H, J = 10,5 Гц, 7-H), 4,87 (д, J = 10,5 Гц, 5-H), 6,92 (дд, 1H, J = 5,1, 3,6 Гц, тіофен.), 6,98 (д, 1H, J = 2,4 Гц, тіофен.), 7,05 (д, 2H, J = 9,0 Гц, аром.), 7,17 (д, 2H, J = 8,4 Гц, аром.), 7,13 (д, 2H, J = 7,6 Гц, аром.), 7,26 (т, 1H, J = 7,0 Гц, аром.), 7,30 (т, 2H, J = 7,5 Гц, аром.), 7,45 (д, 1H, J = 5,1 Гц, тіофен.), 7,51 (д, 2H, J = 7,2 Гц, аром.), 9,46 (с, 1H, NH), 11,31 (с, 1H, NH).

Висновки. 1. Показано, що 5-іліден-2-тіоксо-4-тіазолідинони регіо- та діастереоселективно

вступають в реакцію гетеро-Дільса-Альдера з амідами коричневої кислоти, це дозволило одержати серію неописаних в хімічній літературі амідів 5-феніл-7-арил(гетерил)-3,7-дигідро-2Н-тіопірано[2,3-*d*]тіазол-6-карбонових кислот.

2. Встановлено, що реакція між 5-ариліден-4-

тіоксо-2-тіазолідонами та амідами коричневих кислот проходить з утворенням (5*RS*,6*SR*,7*SR*)-діастереомерів, що важливо для спрямованого пошуку потенційних біологічно активних сполук серед функціональних похідних тіопірано[2,3-*d*]тіазолового ряду.

Література

1. Зіменковський Б. С. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи / Б. С. Зіменковський, Р. Б. Лесик. – Вінниця : Нова книга, 2004. – 106с.
2. Lesyk R. B. 4-Thiazolidones: Centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry / R. B. Lesyk, B. S. Zimenkovsky // *Curr. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 8. – P. 1547-1577.
3. Anticancer thiopyrano[2,3-*d*]thiazol-2-ones with norbornane moiety. Synthesis, cytotoxicity, physico-chemical properties, and computational studies / R. Lesyk, B. Zimenkovsky, D. Atamanyuk [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* – 2006. – Vol. 14. – P. 5230–5240.
4. Зеліско Н. І. Синтез, перетворення та біологічна активність тіопірано[2,3-*d*]тіазол-карбонових кислот: автореф. на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук / Н. І. Зеліско. – Львів, 2012. – 20 с.
5. Atamanyuk D. Synthesis and anticancer activity of novel thiopyrano[2,3-*d*]thiazole-based compounds containing norbornane moiety / D. Atamanyuk, B. Zimenkovsky, R. Lesyk // *Journal of Sulfur Chemistry.* – Vol.29. – № 2. – 2008. – P.151–162.
6. Kryshchyshyn A. Fused Thiopyrano[2,3-*d*]thiazole Derivatives as Potential Anticancer Agents / A. Kryshchyshyn, D. Atamanyuk, R. Lesyk // *Scientia Pharmaceutica.* – 2012. – Vol.80. – № 3. – P. 509-529.
7. Synthesis and Biological Activity of New Thiopyrano[2,3-*d*][1,3]thiazoles Containing a Naphthoquinone Moiety / D. Atamanyuk, B. Zimenkovsky, V. Atamanyuk [et al.] // *Scientia Pharmaceutica.* – 2013. – Vol.81. – № 2. – P. 423–436.
8. Isorodanine and Thiorodanine Motifs in the Synthesis of Fused Thiopyrano[2,3-*d*]thiazoles / D. Kaminsky, O. Vasylenko, D. Atamanyuk [et al.] // *Synlett.* – 2011. – Vol. 3. – P. 1385–1388.
9. Synthesis and antitrypanosomal activity of new 6,7,7-trisubstituted thiopyrano[2,3-*d*][1,3]thiazoles / N. Zelisko, D. Atamanyuk, O. Vasylenko [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* – 2012. – Vol. 22. – P. 7071–7074.
10. Комарица И. Д. Синтез, превращения и биологическая активность некоторых азолідонів и их конденсированных производных: автореф. дисс. ... д-ра фармацевт. наук / И. Д. Комарица. – Москва, 1989. – 32 с.
11. Crotonic, cinnamic and propiolic acids motifs in the synthesis of thiopyrano[2,3-*d*][1,3]thiazoles via hetero-Diels-Alder reaction and related tandem processes / N. Zelisko, D. Atamanyuk, O. Vasylenko [et al.] // *Tetrahedron.* – 2013. doi: 10.1016/j.tet.2013.11.083 (in press).
12. Tomasic T. Rhodanine as a scaffold in drug discovery: a critical review of its biological activities and mechanisms of target modulation / T. Tomasic, L. P. Masic // *Expert Opin. Drug. Discov.* – 2012. – Vol. 7. – № 7. – P. 549–560.
13. Baell J.B. Observations on screening-based research and some concerning trends in the literature / J. B. Baell // *Future Med. Chem.* – 2010. – Vol.2. – № 10. – P.1529–1546.
14. Baell J. B. New Substructure Filters for Removal of Pan Assay Interference Compounds (PAINS) from Screening Libraries and for Their Exclusion in Bioassays / J. B. Baell, G. A. Holloway // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol.53. – № 7. – P. 2719–2740.
15. Mendgen T. Privileged Scaffolds or Promiscuous Binders: A Comparative Study on Rhodanines and Related Heterocycles in Medicinal Chemistry / T. Mendgen, C. Steuer, C. D. Klein // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol.55. – № 2. – P. 743–753.
16. Ureas with histamine H3-antagonist receptor activity: A new scaffold discovered by lead-hopping from cinnamic acid amides / J. Lau, C. Jeppsen, K. Rimvall [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* – 2006. – 16. – P. 5303–5308.
17. Phytotoxic and antimicrobial constituents of *Argyrea speciosa* and *Oenothera biennis* / Y. Shukla, A. Srivastava, S. Kumar [et al.] // *Journal of Ethnopharmacology.* – 1999. – Vol. 67. – P. 241–245.
18. Esters, amides and substituted derivatives of cinnamic acid: synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations / B. Narasimhan, D. Belsare, D. Pharanade [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2004. – Vol. 39. – P. 827–834.
19. Превращение некоторых гетероциклических оксосоединений в их тиоаналоги / А. П. Гришук, С. Н. Баранов, Т. Е. Гориздра, И. Д. Комарица [та ін.] // *Журн. прикл. химии.* – 1967. – Т. 40, № 6. – С. 1389–1392.
20. Комарица И. Д. Арилиденпроизводные изороданина / И. Д. Комарица, С. Н. Баранов, А. П. Гришук // *Химия гетероциклических соединений.* – 1967. – № 4. – С. 664–665.

СИНТЕЗ АМИДОВ 2-ОКСО-5-ФЕНИЛ-7-АРИЛ(ГЕТЕРИЛ)-3,7-ДИГИДРО-2Н-ТИОПИРАНО[2,3-D]ТИАЗОЛ-6-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

А. В. Лозинский, Р. Б. Лесык

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: реакцией гетеро-Дильса-Альдера 5-илиден-4-тиоксо-2-тиазолидинонов как гетеродиенов и амидов коричной кислоты в качестве диенофилов получены неописанные в научной литературе амиды 2-оксо-5-фенил-7-арил(гетерил)-3,7-дигидро-2Н-тиопирано[2,3-d]тиазол-6-карбоновых кислот. Диастереоселективность процесса и структура синтезированных соединений подтверждена методом спектроскопии ПМР.

Ключевые слова: реакция гетеро-Дильса-Альдера, амиды коричной кислоты, 5-илиденизороданины, тиопирано[2,3-d]тиазолы.

SYNTHESIS OF 2-OXO-5-PHENYL-7-ARYL(HETERYL)-3,7-DIHYDRO-2H-THIOPYRANO[2,3-D]THIAZOLE-6-CARBOXYLIC ACIDS AMIDES AS POTENTIAL BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

A. V. Lozinsky, R. B. Lesyk

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Summary: based on hetero-Diels-Alder reaction with 5-ylideneisorhodanines as heterodienes and cinnamic acid amides as dienophilic reagents new 2-oxo-5-phenyl-7-aryl(heteryl)-3,7-dihydro-2H-thiopyrano[2,3-d]thiazole-6-carboxylic acids amides were synthesized. Diastereoselectivity of the reaction and structures of synthesized compounds were confirmed by ¹H NMR spectroscopy.

Key words: hetero-Diels-Alder reaction, cinnamic acid amides, 5-ylideneisorhodanines, thiopyrano[2,3-d]thiazoles.

ОПРАЦЮВАННЯ ЛАБОРАТОРНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ СУБСТАНЦІЇ АМІЗОНУ ДЛЯ ЇЇ ВИКОРИСТАННЯ У ПРОМИСЛОВИХ УМОВАХ

©В. М. Кушнірук, В. А. Георгіянц, Н. В. Гарна

Національний фармацевтичний університет, Харків

ПАТ "Фармак", Київ

Резюме: досліджено методики синтезу амізону в лабораторних умовах із перспективою використання в промисловому виробництві. Обґрунтовано вибір вихідних речовин, розчинника, умов синтезу для забезпечення належної чистоти та високого виходу кінцевого продукту.

Ключові слова: амізон, вихідний розчин, розчинник, синтез.

Вступ. Амізон був розроблений вченими Інституту фармакології та токсикології НАМН України як анагетичний та протизапальний засіб [1, 2]. В подальшому було виявлено ефективність як імуномодулятора за рахунок інтерферогенного ефекту, що зробили його цінним у лікуванні та профілактиці вірусних інфекцій в дорослих та дітей [3-7]. Зважаючи на високу ефективність у доклінічних та клінічних дослідженнях цей препарат є перспективним для виробництва.

За хімічною будовою амізон є йодметилатом бензиламіді ізонікотинової кислоти (БІНК) (1) і його синтез може бути відтворений декількома шляхами. Найбільш простий – одностадійний з промислового бензиламіді ізонікотинової кислоти, що присутній на ринку хімічних реактивів. Для зменшення собівартості за наявності можливості елементарного хімічного синтезу виробництво може бути здійснено у дві стадії – 1) одержання напівпродукту БІНК; 2) взаємодія БІНК з йодистим метилом. У свою чергу, як вихідні речовини для одержання БІНК можуть бути використані ізонікотинова кислота, її естери та хлорангідрид.

Мета роботи – визначення оптимальних умов синтезу амізону в лабораторних умовах із можливістю їх подальшого масштабування у промисловому виробництві.

Методи дослідження. В роботі використовували субстанції: ізонікотинову кислоту (99 %, CAS Number: 55-22-1, Sigma-Aldrich), бензиламід ізонікотинової кислоти (лабораторний зрозок), етиловий естер ізонікотинової кислоти (98 %, CAS 2459-09-08, Sigma-Aldrich). Розчинники – спирт етиловий, ізопропіловий технічні після перегонки. Хімічний посуд – скляний виробництва Lachema (Чехія).

Методики синтезу.

Одержання бензиламіді ізонікотинової кислоти.

Спосіб 1 [8]. Розчин 0,1 моль ізонікотинової кислоти в 0,12 моль бензиламіну нагрівають при температурі 160-185 °С протягом 4-5 годин з відгонкою води та надлишку бензиламіну. Одержаний плав бензиламіді ізонікотинової кислоти охолоджують до температури 80-100 °С і розчиняють в 0,3 л толуолу, відфільтровують ізонікотинову кислоту, що не прореагувала. Після охолодження відфільтровують бензиламід ізонікотинової кислоти. Вихід 98 %. Одержаний БІНК без очищення використовують в наступній стадії синтезу.

Спосіб 2. Аналогічно, використовуючи замість ізонікотинової кислоти її метиловий естер. Під час реакції відганяють етанол замість води. Вихід 98 %.

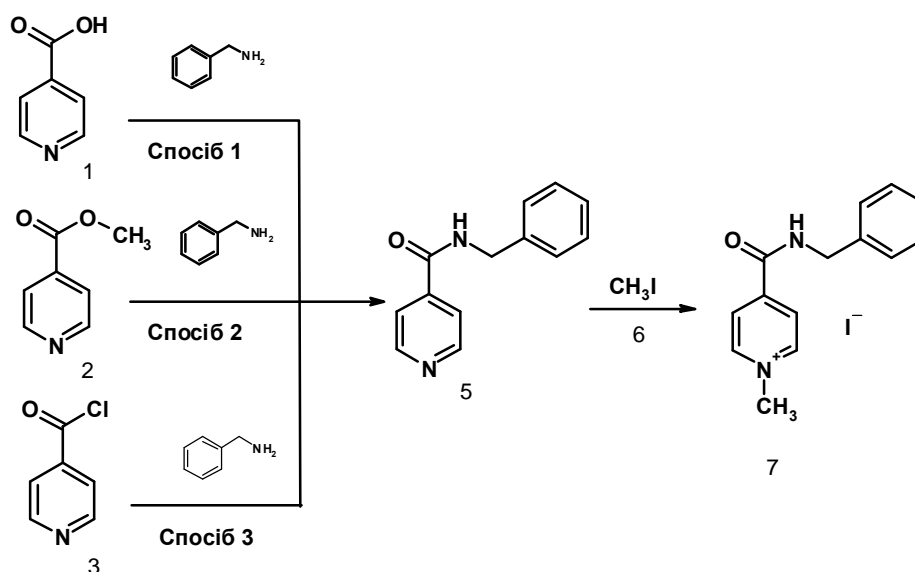
Одержання йодметилату бензиламіді ізонікотинової кислоти.

Спосіб 1. 1 моль бензиламіді ізонікотинової кислоти розчиняють в 0,6 л ацетону, до розчину додають при кімнатній температурі протягом 0,5 год 1,2 моль йодистого метилу, суміш нагрівають при температурі 40-50 °С протягом 3-4 год. Реакційну суміш охолоджують, відфільтровують неочищений напівпродукт, сушать і перекристалізують з води з додаванням 3 % активованого вугілля. Вихід 92 %, у перерахунку на вихідну кислоту 89 %.

Спосіб 2. Аналогічно до способу 1 без виділення з реакційного середовища напівпродукту. Вихід 94 %.

Результати й обговорення. Бензиламін, завдяки унікальній реакційній здатності, може успішно утворювати аміді з використанням різних ацилюючих агентів – кислот, естерів і хлорангідридів. Можливі варіанти синтезу наведено на схемі 1.

Схема 1.



Українськими та російськими вченими розроблено спосіб синтезу амізону, описаний у патентах [8, 9]. При цьому як вихідні речовини автори пропонують використовувати ізонікотинову кислоту [8] або її хлорангідрид [9]. У першому випадку встановлено, що оптимальним співвідношенням ізонікотинової кислоти та бензиламіну є 1:1,2, відповідно, що є загальноприйнятим в методології органічного синтезу. В результаті цього цільовий БНК одержують з виходом 98 %. Щодо другого запропонованого способу, то він вимагає попереднього синтезу вихідного хлорангідриду (3) з кислоти, що вже зменшує вихід кінцевого продукту та збільшує кількість стадій синтезу. Автори використали як розчинник бензол, що є небажаним у синтезі фармацевтичних субстанцій внаслідок високої токсичності. Синтез проводиться при охолодженні реакційної суміші до 5 °С.

Тому від цього способу (спосіб 3, схема), що передбачає використання хлорангідриду ізонікотинової кислоти (3), ми одразу відмовились, оскільки цей процес супроводжується активним виділенням хлороводню, розігріванням реакційного середовища, вимагає значного охолодження та використання токсичних органічних розчинників. Все вищенаведене створює певні проблеми в промислових умовах – необхідність спеціального обладнання та вибухонебезпечність.

Подальше опрацювання методики ми проводили з використанням двох вихідних речовин – ізонікотинової кислоти (1) та метилізонікотинату (2). Ми використовували співвідношення реагентів 1:1,2. Як показали результати експериментів, в обох випадках цільовий бензиламід ізонікотинової кислоти утворюється з високими

виходами (експериментальна частина). Тому як один з факторів, що можуть впливати на вибір вихідної речовини, ми визначили вартість вихідних речовин. Так, в каталозі найбільш відомої бази хімічних реактивів SigmaAldrich ціни за 100 г становлять для метилізонікотинату 72,10 євро, а для ізонікотинової кислоти – 30,40 євро, що надає очевидну перевагу кислоті (1) перед естером (2).

Оскільки кінцевий продукт – це активний фармацевтичний інгредієнт, ми звернули особливу увагу на чистоту субстанції та наявність домішок. Тому контроль за ходом реакції здійснювали хроматографічно. Оскільки ізонікотинова кислота за розчинністю в спирті більше відрізняється від бензиламіду, її видаляють при додаванні спирту фільтруванням, тоді як метилізонікотинат за таких умов не відділяється за рахунок своєї гарної розчинності в спиртах. Як наслідок, на хроматограмі напівпродукту, що був одержаний з естеру (спосіб 2), наявна значна пляма домішки вихідного метилізонікотинату. Таким чином, цей спосіб вимагатиме додаткової очистки напівпродукту кристалізацією, що неминуче призведе до зменшення виходу.

Таким чином, було визначено, що з урахуванням експериментальних досліджень та економічних розрахунків найбільш доцільно проводити синтез амізону з використанням як вихідної речовини ізонікотинової кислоти (1).

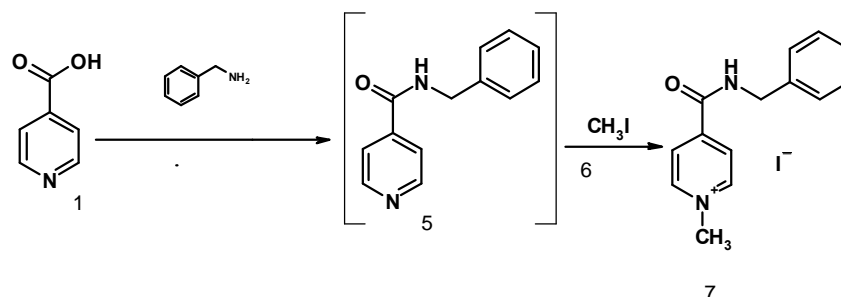
Наступним етапом синтезу є утворення йодметилату, що відбувається протягом 3-4 годин при нагріванні реакційного середовища до 40 °С. Одержаний сирець амізону-субстанції добре очищується перекристалізацією з води.

Хроматографічні дослідження, що підтвердили достатньо високу чистоту синтезованого за

способом 1 бензиламиду (5), стали передумовою спроби синтезу амізону без виділення проміжного БІНК (5) з реакційного середовища. Тому ми

відтворили послідовно дві стадії синтезу в одному реакторі відповідно до схеми 2.

Схема 2.



При цьому постає питання вибору розчинника, що водночас може відмити БІНК від залишків вихідних речовин та використовуватись як середовище при подальшому солеутворенні. Враховуючи властивості розчинності, проміжний продукт (5) відмивали від ізонікотинової кислоти (1) з використанням ацетону, що був використаний в подальшому синтезі як реакційне середовище. Експериментальні дослідження показали, що відтворення синтезу

без виділення напівпродукту збільшує вихід амізону в перерахунку на вихідну ізонікотинову кислоту. Методом ТШХ встановлено, що кількість супутніх домішок при цьому не збільшується.

Висновки. Опрацьовано лабораторну методику синтезу амізону, що може бути масштабована в умовах промислового підприємства. Доведена можливість синтезу цільового продукту без виділення проміжного.

Література

1. Бухтиарова Т. А. Амизон – новий неопіодний анальгетик з протизапальними, жарознижжувачими та інтерферогенними властивостями / Т. А. Бухтиарова // Ліки. – 1997. – № 3. – С. 54-55.
2. Бухтиарова Т. А. Експериментальне дослідження впливу нового неопіодного анальгетика амізону на периферичну кров та кровотворення / Т. А. Бухтиарова // Ліки. – 1997. – № 6. – С. 69-73.
3. Сучасний нестероїдний протизапальний препарат та індуктор інтерферону амизон: перспективи застосування / Т. А. Бухтиарова, В. П. Даниленко [та ін.] // Український медичний альманах. – 2003. – № 1 (33). – С. 72-74.
4. Фролов А. Ф. Амизон: опыт клинического применения нового украинского препарата / А. Ф. Фролов, В. М. Фролов, И. В. Лоскутова // Український медичний альманах. – 2000. – № 1 (15). – С. 78-80.
5. Фролов А. Ф. Клинические аспекты применения амизона / А. Ф. Фролов, В. М. Фролов, Т. А. Бухтиарова // Український медичний альманах. – 2004. – № 1 (39). – С. 69-74.
6. Фролов А. Ф. Применение нового украинского препарата "Амизон" в педиатрической практике / А. Ф. Фролов, В. М. Фролов, И. В. Лоскутова // Перинатология та педіатрія. – 1999. – № 3. – С. 61-63.
7. Бухтиарова Т. А. Структура и противовоспалительная активность ариламидов изоникотиновой и никотиновой кислот / Т. А. Бухтиарова, Ф. П. Тринус, В. Ф. Даниленко // Хим. фарм. ж. – 1997. – Т. 31. – С. 30-32.
8. Патент 6752 України "4-N-бензиламинокарбоніл-1-метилпіридиний йодид – знеболюючий засіб з інтерферогенними, протизапальними та жарознижжувачими властивостями" / Тринус Ф. П., Даниленко В. П., Фролов А. Ф. [та ін.] / Промислова власність, Бюл. № 8-1, 29 грудня 1994.
9. Патент 2429230 Россия Способ получения л-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида / Сысолятин С. В., Сакович Г. В., Крюков Ю. А., Рогова А. И., Бубело В. Д., Чернов А. И. / Заявка 2010121683/15, 27.05.2010

ОТРАБОТКА ЛАБОРАТОРНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ СУБСТАНЦИИ АМИЗОНА ДЛЯ ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПРОМЫШЛЕННЫХ УСЛОВИЯХ

В. Н. Кушнирук, В. А. Георгиянц, Н. В. Гарная

*Национальный фармацевтический университет, Харьков
ПАО "Фармак", Киев*

Резюме: исследованы методики синтеза амизона в лабораторных условиях с перспективой использования в промышленном производстве. Обоснован выбор исходных веществ, растворителя, условий синтеза для обеспечения надлежащей чистоты и высокого выхода конечного продукта.

Ключевые слова: амизон, исходные вещества, растворитель, синтез.

TESTING OF THE LABORATORY TECHNOLOGY OF SUBSTANCE AMIZONE SYNTHESIS FOR ITS USE IN INDUSTRIAL ENVIROMENTS

V. M. Kushniruk, V. A. Heorhiyants, N. V. Harna

*National University of Pharmacy, Kharkiv
JSC "Farmak", Kyiv*

Summary: the methods for the amizone synthesis in the laboratory with a view to following use in the industrial manufacturing was investigated. The choice of the final materials, solvent, the synthesis conditions for good purity and high yield of the final product was substantiated.

Key words: amizone, final solution, solvent, synthesis.

STRUCTURAL AND PHYSICAL PROPERTIES OF NANOPARTICLE SYSTEMS $Zn_xFe_{3-x}O_4$ FOR BIOMEDICAL PURPOSE

©Yevgen Levitin¹, Iryna Vedernikova¹, Alla Koval¹, Larisa Olkhovik², Nathalie Borisova², Zynaida Sizova², Alina Fatalieva¹

¹National University of Pharmacy

²Kharkiv National University named after V.N. Karazin

Correspondence should be addressed to Iryna Vedernikova; irina.vedernicova@rambler.ru

The developed technology provides obtaining finely-dispersed ferrite powders $Zn_xFe_{3-x}O_4$ ($x=0-0.5$), which meet the requirements to magnetic nanoagents used in the biomedical field such as biochemical purity, nanometric particle size, rather high magnetization and superparamagnetic state in the therapeutic range of temperatures. The average particle sizes have been determined by the methods of X-ray diffraction analysis and electron microscopy. The dependence of the crystalline lattice constants on the zinc ions concentration has been determined. Magnetic measurements at 300 K have demonstrated the increase of magnetization as a result of replacement of iron ions with zinc ions and the size effect – the superparamagnetic state of the powder particles has been found. The work has been performed within the project No. DR 0112U005918.

1. Introduction

Currently finely-dispersed ferrite powders are actively studied due to the possibility of their application in innovative biomedical technologies. Such applications of magnetic nanoparticles as targeted drug delivery to the disease sites with the help of magnetic field, hyperthermia for treating oncological diseases, usage in radiopaque fluids in the rentgenological study are considered.

The main requirements to both individual magnetic nanoagents and powder materials are: biocompatibility, the particle size at the level of the cell size (10-100 nm), proteins (5-50 nm) or genes (2-10 nm), rather high magnetization and magnetic susceptibility, close to the critical for superparamagnetic particle volume.

Besides, the finely-dispersed ferrite particles are of interest as an object of research to detect and study size effects. For ferrites of the spinel structural type the change of the magnetic state of particles, stipulated by the size effect in relation to the temperature and magnetic strength, is the most extensively studied area [1,2].

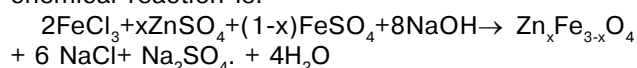
In the biomedical field the magnetite particles (Fe_3O_4) are widely used as magnetocontrollable particles because of good biocompatibility of magnetite [3-12]. For a macroanalog of the given ferrite, it is known that its magnetization can be increased by partial substitution of Fe^{2+} ions with Zn^{2+} ions [1].

The aim of this work was to obtain the system of nanoparticles of zinc-substituted magnetite with different concentration of zinc ions and to study the effect of the size factor on magnetic and structural parameters.

2. Material and Methods

2.1. Samples and Chemicals. To obtain a finely-dispersed ferrite powders with the composition $Zn_xFe_{3-x}O_4$ with the concentration of zinc $x = 0; 0.1,$

0.2, 0.3, 0.4, 0.5, the method of chemical condensation of ferrite-forming components from aqueous solutions of salts in the alkaline medium has been used. The corresponding equation for the chemical reaction is:



It has been experimentally confirmed that for proceeding the reaction and forming a black precipitate, which is characteristic to magnetite, it is sufficient to keep the mixture, obtained as the result of the reaction on the water bath for approximately two hours at $T = 80^\circ C$, constantly stirring. Then the mixture is kept up to 2 days for complete "maturation" of the precipitate, after that it is repeatedly washed by distilled water to $pH = 7.5 - 8.0$. To prevent a possible aggregation of ferrite particles the obtained water suspension is placed to the ultrasonic disperser for 2-3 min.

2.2. Analytical Methods. X-ray and electron microscopic research of the synthesized powder.

2.2.1. X-ray analysis. The X-ray research of the samples was conducted on the automated X-ray diffractometer DRON-4 with the source of monochromated Co-radiation. The spectra were processed by the modified Rietveld method using applied programs [13, 14].

Fig. 1 presents diffraction patterns of the powder samples under research. The diffraction patterns character testifies the powders single phase and indicates the fact that the synthesized crystals have a cubic structure of the ferrite spinel type belonging to $Fd3m(227)$ space group. From diffraction patterns using Selyakov formula ($D = K\beta/\lambda\cos\theta$) the average particle sizes were determined for all the studied compositions. The obtained values were in the range of 5.8-9.2 nm.

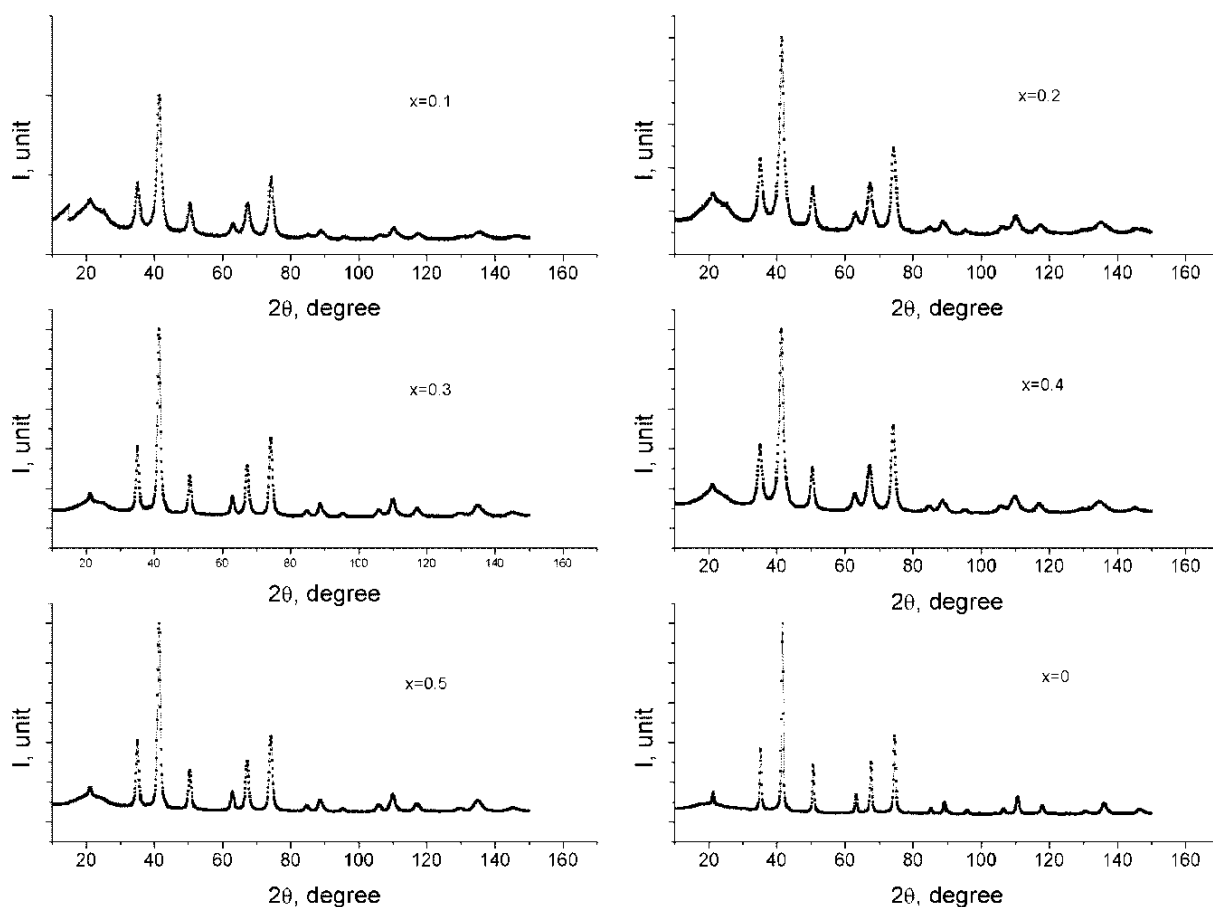


Figure 1. X-ray spectra of the synthesized nanopowder with $\text{Zn}_x\text{Fe}_{3-x}\text{O}_4$ composition

2.2.2. Electron microscopic research. The method of electron microscopy was used in order to determine the distribution of particles by size, which is necessary, in particular to identify their magnetic state. Fig. 2 as an example presents the

electronic picture of the powder particles for the composition with the zinc concentration of $x=0.4$ and their distribution by size obtained with statistics of ~400 particles. Distribution is close to symmetrical, the range of values is $D=3-13$ nm, the mean $\langle D \rangle$

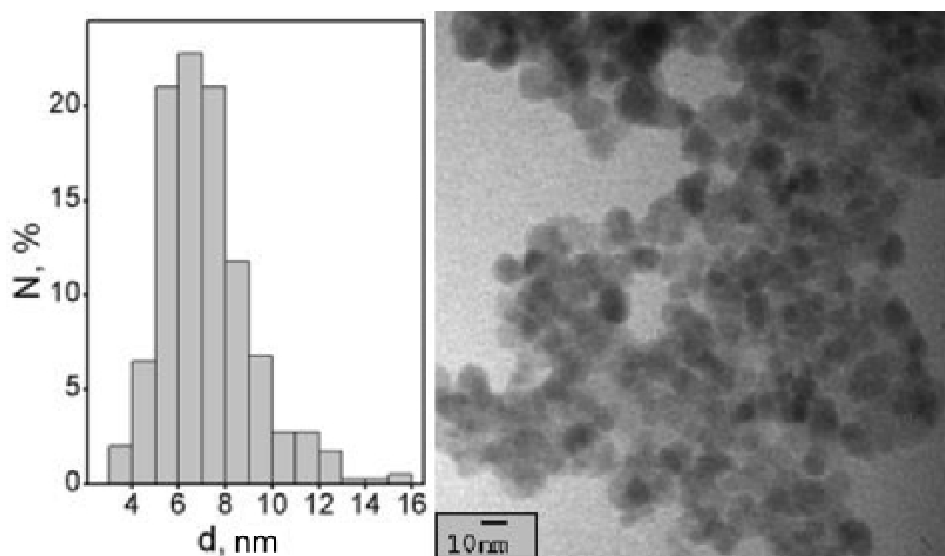


Figure 2. Electronic picture of powder particles with the composition $x=0.4$ and their distribution by size.

value is ~ 6.5 nm. At the same time approximately 80 % of particles have the size of 5.0-9.0 nm, and it is consistent with the result obtained by the X-ray diffraction method.

Thus, the single-phase ferrite powders with the obtained compositions with rather narrow distribution of particles by size at the lower limit of the nanoscale can be classified as model systems intended for solving fundamental tasks.

3. Results and Discussion

3.1. Structural size effect. For finely-dispersed powder materials it is known that the structural size effect can be revealed in the change of syngony and the constant of the crystalline lattice [15, 16]. In this case the crystal symmetry is not changed for all the studied compositions. Therefore, only the change of the lattice constant might be expected.

The value of the lattice parameters were calculated from diffraction patterns with an accuracy of $(3-4) \cdot 10^{-4} \text{ \AA}$. Fig. 3 shows the dependence of the crystalline lattice a on the Zn^{2+} ions concentration comparing to the linear dependence supposed for macroanalogs. It is obvious that for all studied compositions the values of the lattice parameter are less than for the corresponding macroanalogs. The observed difference exceeds the experimental error by an order and changes from 0.25% to 0.20 % with increase of the zinc concentration in the range of $x = 0.1-0.5$. It should be noted that the greater deviation for magnetite (0.45 %) can be associated with the supplementary reasons with the exception the size factor, namely with the presence of iron

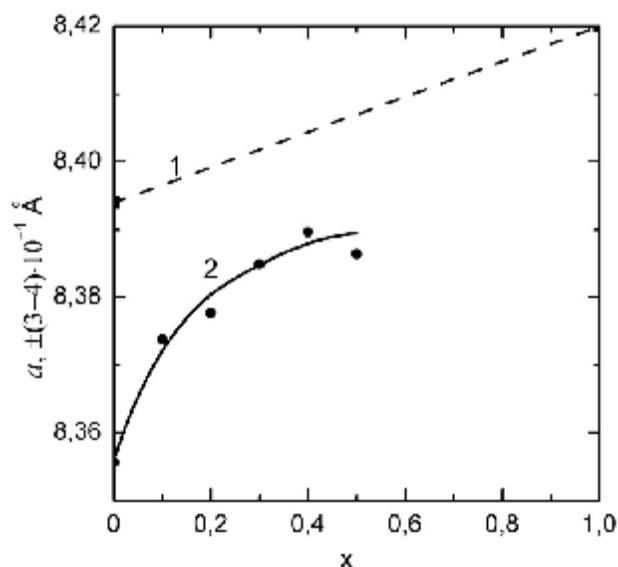


Figure 3. The dependence of the crystalline lattice of zinc-substituted magnetite $\text{Zn}_x\text{Fe}_{3-x}\text{O}_4$ on the zinc ions concentration: 1 – macroscopic analog, 2 – nanodispersed powder-based samples.

oxide $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ on the surface of magnetite particles, as referred in the paper [17].

Increase of the concentration of zinc leads to increase of the lattice constant, which can be explained as follows. Unlike replaceable Fe^{2+} ions located in octahedral interstitial sites, substituting Zn^{2+} ions are prone to the tetrahedral surrounding, i.e. after substitution the regular decrease of degree of ferrite structure conversion is expected. The ion radii of Zn^{2+} (0.82 Å) and Fe^{2+} (0.83 Å) are practically the same. However, the interstitial site both for Fe_3O_4 (0.55 Å) and for ZnFe_2O_4 (0.65 Å) has smaller size than the octahedral one (0.75 Å and 0.70 Å, respectively). In this regard localization of Zn^{2+} ions in tetrahedral interstitial sites leads to increase of the lattice constant. The nonlinear character of the observed dependence $a(x)$ can be associated with the fact that Zn^{2+} ions take partially octahedral sites.

3.2. Development of the size effect on magnetic properties. It is known that decrease of particle sizes to the nanoscale is accompanied by decrease of magnetization for all oxide ferrimagnets [17]. For the test powder with the composition of $x=0.5$ the specific magnetization value in the field $H=17$ kOe equals $\sigma = 75 \text{ emu} \cdot \text{g}^{-1}$ (fig. 4); it is twice less than for macroanalog. However, it is important that it exceeds the value of $\sigma = 67 \text{ emu} \cdot \text{g}^{-1}$ for the magnetite nanopowder ($x=0$).

Substitution with zinc ions allowed increasing the powder magnetization, and in combination with the small particle size it corresponds to the requirements to magnetic nanoagents used in the biomedical field. It is desirable the particles to be in the superparamagnetic state, which is characterized by a high magnetic susceptibility and, thus, by a good magnetic control.

The comparison of the real volumes of zinc-substituted magnetite particles with the critical superparamagnetic volume allowed predicting the superparamagnetic state even for the largest particles of the researched powders in the therapeutic range of temperatures. This forecast was confirmed by the results of studying the processes of magnetization and demagnetization in the fields sufficient for saturation of a macroscopic analog. It has been shown that the curves of magnetization and demagnetization coincide, i.e. the anhysteretic character of the magnetization process is observed: residual magnetization equals zero, the coercive force is absent (Fig. 4); therefore, it shows the superparamagnetic state of the samples of all compositions under research.

4. Conclusions

The given method for obtaining nanodispersed powder-based samples of the zinc-substituted magnetite system provides the chemical homogeneity of the powder, small particle sizes (at

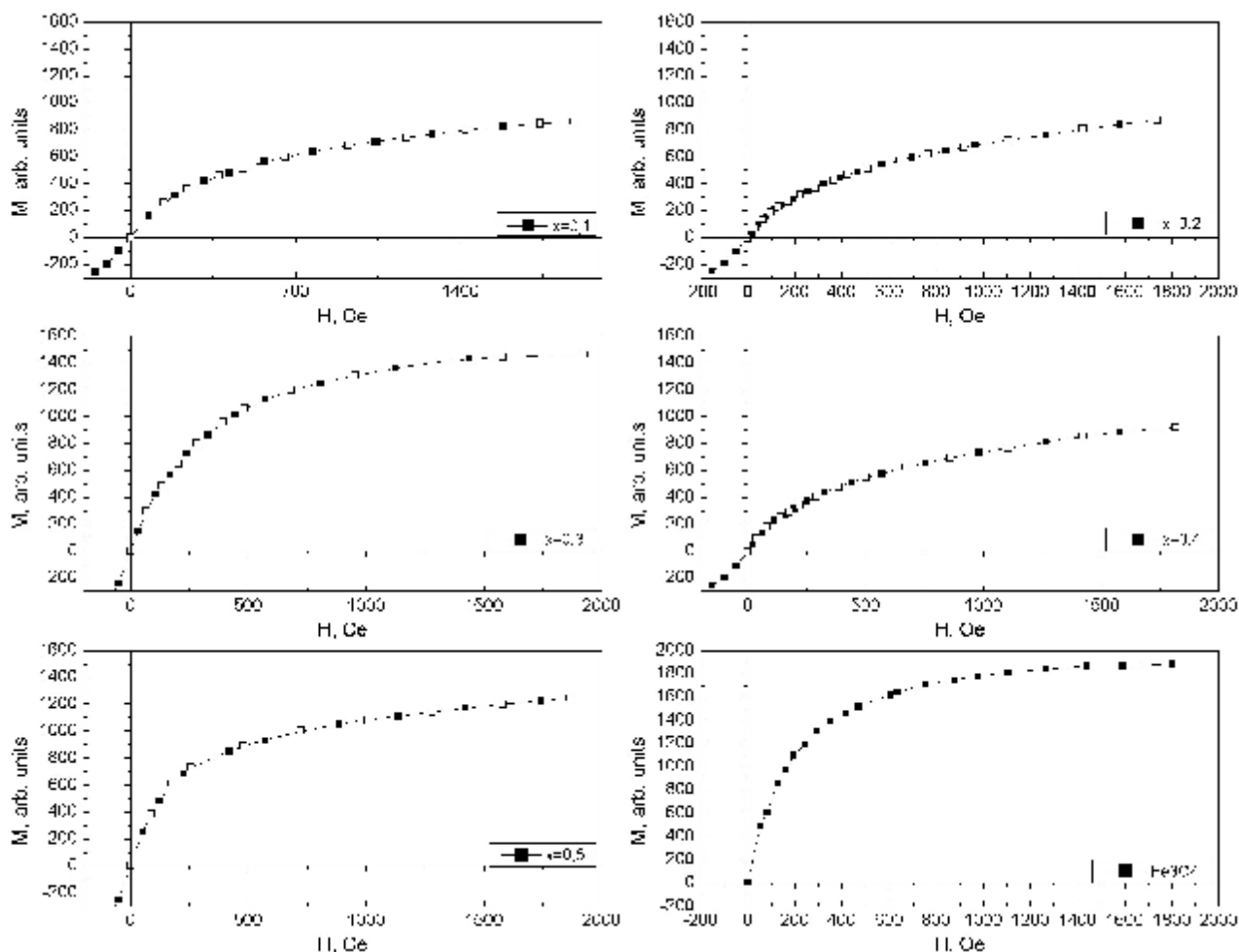


Figure 4. Illustration of the superparamagnetic state of the small particles systems of pure and zink-substituted magnetite.

the nanoscale lower limit), sufficient magnetization and the superparamagnetic state of particles in the therapeutic range of temperatures required for biomedical application. The size effect consisting in decrease of the array parameter with increase of the zinc concentration at constant synergy of the crystalline structure of ferrite has been found.

Acknowledgment

The authors really appreciate the assistance of the staff of the National Research Technology University (Moscow), in particular prof. V.V.Khovailo and engineer M.V.Gorshenkov for conducting the X-ray research of the test samples.

References

1. Study of magnetically ordered structure formation in magnesium-zinc ferrites using Mossbauer method / B. Ostafychuk, O. Kopayev, I. Gasyuk [et al.] // Functional materials. – 2001. – V. 8, № 3. – P. 502–506.
2. Effects of Interparticle Interactions upon the Magnetic Properties of CoFe_2O_4 and MnFe_2O_4 Nanocrystals / C. R. Vestal, Q. Song, Z. J. Zhang // Journal of Physical Chemistry B. – 2004. – V. 108, № 47 – P. 18222–18227.
3. Preparation of magnetite aqueous dispersion for magnetic fluid hyperthermia / T. Kikuchi, R. Kasuya, S. Endo [et al.] // Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2011. – V. 323, № 10. – P. 1216–1222.
4. Kumar C. Nanomaterials for medical diagnosis and

- therapy / Kumar C. Darmstadt, Germany : Wiley VCH, 2009, 143 p.
5. Vizirianakis I. Nanomedicine and personalized medicine toward the application of pharmacotyping in clinical practice to improve drug-delivery outcomes / I. Vizirianakis // Nanomedicine. – 2011. – V. 10, № 7. – P. 11–17.
6. Zahn M. Magnetic fluid and nanoparticle applications to nanotechnology / M. Zahn // Journal of Nanoparticle Research. – 2001. – V. 1, № 3. – P. 73–78.
7. Indira T. Magnetic nanoparticles / T. Indira, P. Lakshmi // International Journal of Pharmacy Science and Nanotechnology – 2010. – V. 3, № 3. – P. 1035–1042.
8. Application of magnetic techniques in the fields of drug

- discovery and biomedicine / Z. Saiyed, S. Telang, C. Ramchand // Biomagnetic Research and Technology. – 2003. – V. 1, № 2 – P. 1021–1030.
9. Magnetic nanoparticles and targeted drug delivering / J. Chomoucka, J. Drbohlavova, D. Huska [et al.] // Pharmaceutical Research – 2010. – V. 1, №. 62. – P. 144–149.
10. H. Yiu Engineering the multifunctional surface on magnetic nanoparticles for targeted biomedical applications: a chemical approach / Yiu H. // Nanomedicine – 2011. – V. 6, №. 8 – P. 1429–1446.
11. Synthesis and characterization of magnesium zinc ferrites as electromagnetic source / N. Yahya, A. Mohamad, H. Daud [et al.] // American Journal of Engineering and Applied Sciences – 2008. – V. 1, №. 1. – P. 54–57.
12. D. Yener Synthesis of pure and manganese-, nickel-, and zinc-doped ferrite particles in water-in oil microemulsion / Yener D. // Journal of the American Ceramic Society – 2001. – V. 84, №. 9. – P. 1987–1995.
13. E. Shelekhov Programs for x-ray analysis of polycrystals / Shelekhov E., Sviridova T. // Metal science and heat treatment – 2000. – V. 42, № 7. P. 309–313.
14. Application of Rietveld method of the structural characteristics of substituted copper ferrite compounds / I. Farag, M. Ahmed, S. Hammad [et al.] // Crystal Research and Technology – 2001. – V. 36, № 1. – P. 85–92.
15. Magnetic and structural properties of nickel zinc ferrite nanoparticles synthesized at room temperature / Morrison S., Cahill C., Carpenter E. // Journal of Applied Physics – 2011. – V. 95, № 11. – P. 6392–6395.
16. Physical and technological principles of creating biocompatible superparamagnetic particles / Levitin Ye., Koval A., Vedernikova I. [et al.] // Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research – 2011. – V. 68, № 4. – P. 549–553.
17. Influence of crystallite size on the magnetic properties of acicular $\text{-Fe}_2\text{O}_3$ particles / Berkowitz A., Schuele W., Flanders P. // Journal of Applied Physics – 1968. – V. 39, №. 1. – P. 1261–1263.

СТРУКТУРНІ ТА ФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НАНОЧАСТИНОК СИСТЕМИ $\text{Zn}_x\text{Fe}_{3-x}\text{O}_4$ БІОМЕДИЧНОЮ МЕТОЮ

Є. Левітін¹, І. Ведернікова¹, А. Коваль¹, Л. Ольховік², Н. Борисова², З. Сизова², А. Фаталієва¹

¹Національний фармацевтичний університет,

²Харківський національний університет імені В. М. Каразіна

Резюме: розроблено технологію, яка забезпечує отримання дрібнодисперсних порошків феритів $\text{Zn}_x\text{Fe}_{3-x}\text{O}_4$ ($x=0-0,5$), які відповідають вимогам до магнітних наночастинок, що використовуються в галузі біомедицини, таким як біохімічна чистота, розмір наночастинок, досить висока здатність намагнічуватись і суперпарамагнітний стан в терапевтичному діапазоні температур. Середній розмір частинок був визначений методами рентгенівської дифракції та електронної мікроскопії. Визначено залежність констант кристалічної решітки від концентрації іонів цинку. Магнітні вимірювання при 300 К показали збільшення здатності намагнічуватись в результаті заміни іонів заліза на іони цинку і розмірного ефекту – таким чином було визначено суперпарамагнітний стан частинок порошку.

Ключові слова: наночастинок, ферити, здатність намагнічуватись, суперпарамагнітний стан.

СТРУКТУРНЫЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НАНОЧАСТИЦ СИСТЕМ $\text{Zn}_x\text{Fe}_{3-x}\text{O}_4$ В БИОМЕДИЦИНСКИХ ЦЕЛЯХ

Е. Левитин¹, И. Ведерникова¹, А. Коваль¹, Л. Ольховик², Н. Борисова², З. Сизова², А. Фаталиева¹

¹Национальный фармацевтический университет,

²Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

Резюме: разработана технология, которая обеспечивает получение мелкодисперсных порошков ферритов $\text{Zn}_x\text{Fe}_{3-x}\text{O}_4$ ($x=0-0,5$), отвечающих требованиям к магнитным наночастицам, которые используются в области биомедицины, таким как биохимическая чистота, размер наночастиц, достаточно высокая намагничиваемость и суперпарамагнитное состояние в терапевтическом диапазоне температур. Средний размер частиц был определен методами рентгеновской дифракции и электронной микроскопии. Определена зависимость констант кристаллической решетки от концентрации ионов цинка. Магнитные измерения при 300 К показали увеличение намагничиваемости в результате замены ионов железа на ионы цинка и размерного эффекта – таким образом было определено суперпарамагнитное состояние частиц порошка.

Ключевые слова: наночастицы, ферриты, намагничиваемость, суперпарамагнитное состояние.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. В. М. Ковальовим

УДК 582.6:581.43.08

МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПІДЗЕМНИХ ОРГАНІВ ДЯГЕЛЯ ЛІКАРСЬКОГО

©І. М. Потішний, С. М. Марчишин, Т. М. Гонтова

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено макро-і мікроскопічний аналіз підземних органів дягеля лікарського. Для ідентифікації нової лікарської рослинної сировини встановлено основні діагностичні ознаки.

Ключові слова: дягель лікарський, макро- і мікроскопічний аналіз, підземні органи.

Вступ. Сучасний етап розвитку медицини та фармації дозволяють ефективно боротися із складними захворюваннями та патологіями. Проте стрімкий розвиток суспільства створює нові виклики для медичних і фармацевтичних фахівців, які все частіше використовують рослинний світ як джерело для створення нових лікарських засобів.

Одним з таких представників флори України є рослина роду Дягель (*Angelica* L.) – дягель лікарський (*Angelica arhangelica* L.). Ця рослина здавна відома у народній медицині і застосовується як ефективний протизапальний, сечогінний, жовчогінний, заспокійливий, відхаркувальний і потогінний засіб. Її рекомендують при розладах шлунково-кишкового тракту, запальних та застудних захворюваннях, бронхітах та пневмонії [4, 6].

Мета роботи – морфолого-анатомічне вивчення кореневищ та коренів дягеля лікарського для встановлення їх основних діагностичних ознак. Отримані дані можуть бути використані для ідентифікації та стандартизації нової лікарської рослинної сировини.

Методи дослідження. Для дослідження використано кореневища та корені дягеля лікарського, заготовленого у жовтні 2012 року на території Теребовлянського району Тернопільської області. Виготовлення та дослідження мікропрепаратів проводили за загальноприйнятими методиками. Для мікроскопічних досліджень використовували рослинну сировину, фіксовану в суміші гліцерин-етанол-вода (1:1:1). Розмочування сировини проводили протягом 4 діб. Для ущільнення тканин, перед мікроскопічним аналізом, сировину поміщали на 20 хв в суміш спирт-гліцерин (2:1) [1-3, 5, 7]. Діагностичні мікроскопічні ознаки фіксували за допомогою мікроскопа "Granum" при збільшенні $\times 40$, $\times 100$, $\times 400$ разів. Фотознімки робили за допомогою фотоапарату Sony DSC-W80.

Результати й обговорення. У результаті проведеного дослідження встановлено, що ароматне кореневище коротке, буре, товсте з чисельними придатковими коренями. На поперечному розрізі кореневище світло бежеве, від 2,5 до 6 см у діаметрі, корені близько 1,0 см.

За результатами мікроскопічного аналізу встановлено, що кореневище і корені вкриті шаром перидерми коричневого кольору, що легко злущується (рис. 1,1). Перидерма коренів складається з 2-3 шарів паренхімних клітин коричневого кольору (рис. 1,2). Одразу під перидермою містяться паренхімні клітини запасаючої корової паренхіми, яка добре розвинена (рис. 1,3). На подовжному розрізі клітини мають трохи видовжену форму. У клітинах запасається вторинний крохмаль, представлений невеликими складними крохмальними зернами (реакція з розчином Люголя) (рис. 1,3). Корова паренхіма, що прилягає до покривної тканини, має великі або маленькі ліycopодібні повітряні порожнини, що розташовані безладно (рис. 1,1, 1,2). Корова паренхіма пронизана схізогенними вмістищами (рис. 1,5), які розташовуються одне над одним розрідженими ланцюжками, розмір вмістищ збільшується за розміром ближче до перидерми. Клітини, що вистилають вмістища, добре виражені. Флоема дрібноклітинна, виділяється тонкою смужкою. Вторинна ксилема центрального осевого циліндра утворена широкопросвітними спіральними трахеїдами та судинами, що розташовуються у 2-3 ряди, клітинами серцевинних променів. Трахеїди мають скошені кінці (рис. 1,6). Клітини 3-4-рядних серцевинних променів дрібні, заповнені крохмалем (1,4). Серед трахеїд зустрічаються клітини, заповнені темно-коричневим вмістом. Первинна ксилема діархна. Судини виражені слабо.

Перидерма кореневища 3-4-шарова, легко відділяється від первинної кори. На відміну від

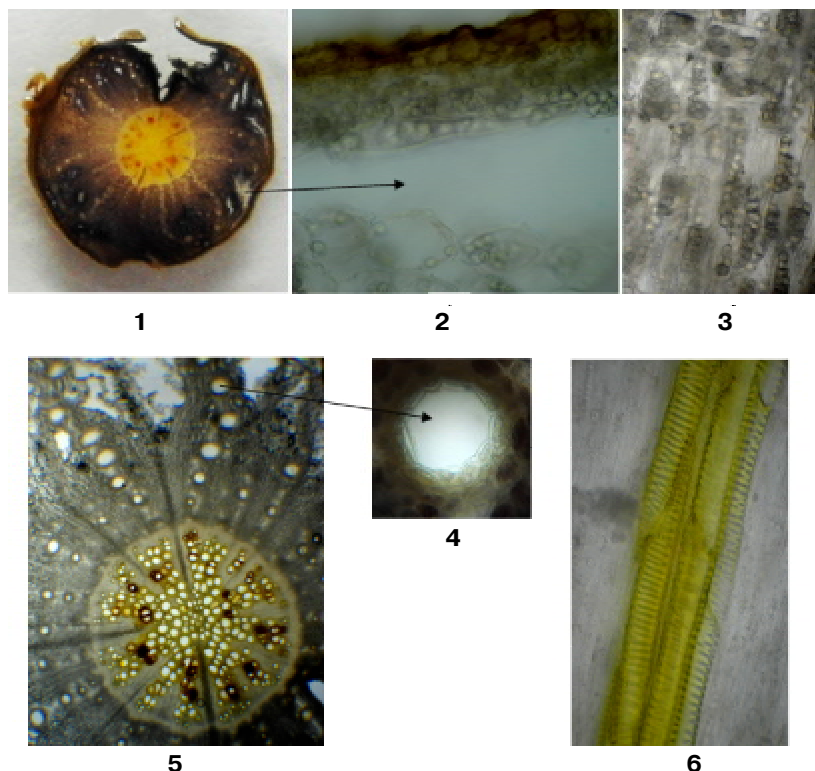


Рис. 1. Мікроскопічні ознаки кореня:
1 – загальний вигляд, 2 – перидерма та порожнини в коровій паренхімі,
3 – запасуюча паренхіма з крохмальними зернами, 4 – фрагмент первинної кори та центрального циліндра, 5 – схізогенне вмістище, 6 – спіральні трахеїди.

коренів у кореневища повітряні порожнини більші за розмірами, чисельні, іноді розташовані одна над одною (рис. 2, 1). Схізогенні вмістища трапляються частіше, за розміром вони май-

же однакові (рис. 2, 2). Клітини корової паренхіми розташовані достаньо щільно, їх оболонки потовщені слабо. Шар камбію добре виражений – 3-6-рядний.

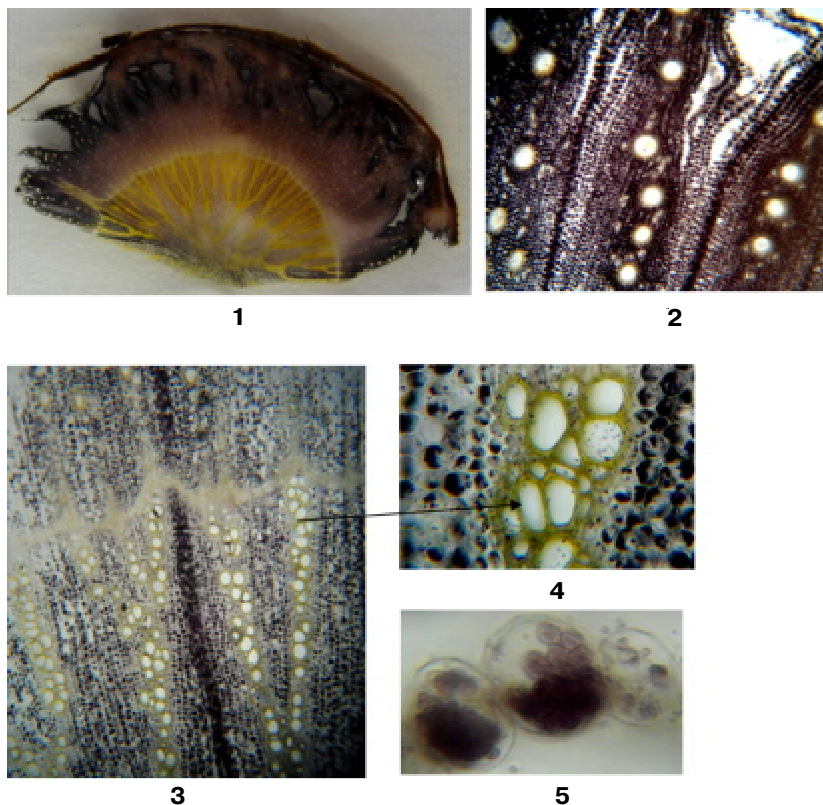


Рис. 2. Мікроскопічні ознаки кореневища: 1 – загальний вигляд, 2 – фрагмент запасуючої корової паренхіми зі схізогенними вмістищами і повітряними порожнинами, 3,4 – фрагмент центрального осевого циліндра, 5 – клітини зі складними крохмальними зернами.

На поперечному розрізі видно, що у центральному циліндрі провідні елементи ксилеми розташовуються ланцюжками, які двічі або тричі розгалужуються до верхівки, що нагадує дихотомічне галуження (рис. 2,1, 2,3, 2,4). Трахеїди та судини розташовані у 2-3 ряди. Клітини паренхіми серцевинних променів дрібні, заповнені крохмалем (2,5).

Висновки. У результаті проведеного дослідження встановлено діагностичні морфологічні та анатомічні особливості будови кореневища та коренів *Angelica officinalis* L.:

1. Кореневище ароматне, товсте з чисельними коренями, вкриті коричневою перидермою,

на розрізі світло бежеві з добре помітними включеннями.

2. У кореневищі і коренів добре розвинена запасюча коропа паренхіма, що накопичує складні крохмальні зерна. У коровій паренхімі підземних органів містяться чисельні схізогенні вмістища. Вторинна ксилема центрального осевого циліндра утворена широкопросвітними спіральними трахеїдами, рідко зустрічаються судини. Первинна ксилема діархна.

3. Одержані дані будуть використані при стандартизації досліджуваної лікарської рослинної сировини.

Література

1. Барыкина Р. П. Справочник по ботанической микротехнике. Основы и методы / Р. П. Барыкина. – М. : Изд-во МГУ, 2004. – 312 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Доп. 2. – Х. : Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр", 2008. – 620 с.
3. Практикум по фармакогнозии: учеб. пособие для студ. вузов / В. Н. Ковалев, Н. В. Попова, В. С. Кисличенко и др. ; под общ. ред. В. Н. Ковалева. – Х. : Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. – 512 с.

4. Сафонов М. М. Повний атлас лікарських рослин / М. М. Сафонов. – Тернопіль : Навчальна книга – Богдан, 2010. – С. 84-85.
5. European Pharmacopoeia. – 4-th ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2007. – 2416 p.
6. Farmacognosia, botanica, chimica e farmacologia delle piante medicinali. Springer-Verlag Italia S.r.l., Via Decembrio 28, I-20137 Milano 2011. – 489 P.
7. Michael Spencer. Fundamentals of light microscopy. / Michael Spencer. – New York: Cambridge University Press, 2009. – 93 P.

МОФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ ДЯГЕЛЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО

И. М. Потешный, С. М. Марчишин, Т. М. Гонтовая

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского
Национальный фармацевтический университет, Харьков*

Резюме: проведен макро- и микроскопический анализ подземных органов дягеля лекарственного. Для идентификации нового лекарственного растительного сырья установлены основные диагностические признаки.

Ключевые слова: дягель лекарственный, макро- и микроскопический анализ, подземные органы.

MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL RESEARCH OF UNDERGROUND ORGANS ANGELICA OFFICINALIS

I. M. Potishnyy, S. M. Marchyshyn, T. M. Hontova

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky
National Pharmaceutical University, Kharkiv*

Summary: macro and microscopic analysis of underground organs of *Angelica officinalis*, were conducted. Set the main diagnostic features to identify new medicinal plants material.

Key words: *Angelica officinalis*, macro-and microscopic analysis, underground organs.

ДОСЛІДЖЕННЯ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК СУХОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ЕВКАЛІПТА, ОДЕРЖАНОГО ШЛЯХОМ КОМПЛЕКСНОЇ ПЕРЕРОБКИ

©Ю. Н. Авідзба, О. М. Кошовий, А. М. Комісаренко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: вивчено якісний склад та кількісний вміст фенольних сполук сухого гідрофільного екстракту з листя евкаліпта, одержаного зі шроту після виробництва настойки. Встановлено, що екстракт містить гідроксикоричні кислоти, флавоноїди, значну кількість дубильних речовин, що гідролізуються, та має антимікробну активність щодо *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *B.subtilis*, *C.albicans*, *C. d. gravis* та *C. d. mitis* та виражену протизапальну дію.

Ключові слова. *Eucalyptus viminalis* Labill., листя, гідрофільний екстракт, фенольні сполуки, антимікробна, протизапальна активність.

Вступ. У сучасних умовах обмеження природних ресурсів перспективним напрямком розвитку фармацевтичної науки є створення нових лікарських препаратів шляхом комплексної переробки різної рослинної сировини. Такий підхід дозволяє забезпечити розширення номенклатури вітчизняних препаратів, раціонально використовувати природні ресурси, підвищити рентабельність виробництва та зменшити його негативний вплив на навколишнє середовище. Перспективним об'єктом для вивчення є листя евкаліпта, оскільки фармацевтичною промисловістю використовують, в основному, ізопреноїдні речовини – терпени, похідні порфіринів тощо, тоді як рослина містить ще значну кількість фенольних сполук.

Щорічно відходами виробництва настойки евкаліпта стають близько 75 тонн шроту листя евкаліпта, який містить значну кількість БАР, зокрема фенольні. Тому доцільно було отримати зі шроту водний екстракт, дослідити його хімічний склад, антимікробну та протизапальну активність.

Отже, метою наших досліджень було вивчити фенольний склад сухого екстракту з листя евкаліпта, одержаного шляхом комплексної переробки, його антимікробну та протизапальну активність.

Методи дослідження. Об'єктом нашого дослідження був сухий екстракт з листя евкаліпта (*Folia E. viminalis* Labill.), одержаний шляхом комплексної переробки після одержання настойки.

Для одержання сухого екстракту 5,0 кг шроту листя евкаліпта після одержання настойки вміщували в колбу зі шліфом, доливали 15,0 л води і проводили екстракцію на киплячому водянному нагрівнику протягом 10 годин. Екстракцію проводили тричі. Одержані витяги об'єднували, упарювали при температурі 85 – 95 °C під

вакуумом у вакуум-циркуляційному апараті при розрідженні 680-700 мм рт. ст. до об'єму водного залишку 2,0 л. Кубовий залишок – густа прозора темно-коричнева рідина, яку залишають для відстоювання на 4-5 діб у холодильнику. Одержаний водний концентрат сушать у розпилювальній сушильні з температурою теплоносія на вході 160 °C і на виході – 80 – 90 °C до сухого екстракту. В експериментах вивчали чотири серії екстрактів.

Для встановлення якісного складу екстрактів використовували загальноприйняті методи досліджень – якісні реакції, паперову (ПХ) та тонкошарову хроматографію (ТШХ) [1, 2].

Гідроксикоричні кислоти та флавоноїди вивчали методом двовимірної ПХ порівняно з вірогідними зразками гідроксикоричних кислот та флавоноїдів у системах н-бутанол – оцтова кислота – вода (4:1:2) та 5 % оцтова кислота з наступною обробкою хроматограм парами аміаку.

Для виявлення кумаринів екстракти хроматографували (ПХ) в системах хлороформ (формамід 25 %) та гексан (формамід 25 %) з наступним переглядом хроматограм у фільтрованому УФ-світлі до та після обробки 10 % спиртовим розчином калію гідроксиду.

У результаті хроматографічного вивчення водного екстракту та продукту його гідролізу (5 % сірчана кислота) за допомогою ПХ в системах: I – н-бутанол – оцтова кислота – вода (4:1:2), II – 5%, III – 30 % та IV – 60 % оцтова кислота з використанням 1% спиртового розчину заліза хлориду (IV) як хромогенного реактиву, встановили наявність галової, елагової кислот, гало- та елаготанінів.

Кількісне визначення БАР проводили спектрофотометричним методом. Похідні гідроксикоричної кислоти в перерахунку на хлорогенову кислоту визначали при довжині хвилі 327 нм;

флавоноїди в перерахунку на рутин після утворення комплексу з алюмінію хлоридом – при 417 нм; поліфенольні сполуки в перерахунку на галову кислоту – при довжині хвилі 270 нм. Оптичну густину вимірювали у кюветі з товщиною шару 10 мм на спектрофотометрі Specol 1500 (Швейцарія). Для статистичної достовірності результатів визначення проводили не менше 5 разів [1, 2].

Вивчення антибактеріальної активності екстрактів проводили методом послідовних розведень у рідкому живильному середовищі в Інституті мікробіології та імунології імені І. І. Мечнікова в лабораторії біохімії мікроорганізмів та живильних середовищ під керівництвом канд. біол. наук Т. П. Осолодченко [3]. Відповідно до рекомендацій ВООЗ для оцінки активності препаратів використовували референс-штами

Staphylococcus aureus ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* 6538 ATCC, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* NCTC 4636, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas aeruginosa* 9027 ATCC, *Basillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* 885/653 ATCC. Крім цього, вивчення проводили на музейних штаммах: *Salmonella typhimurium* 144, *Salmonella paratyphi* A-290, *Shigella flexneri* 170, *Corynebacterium diphtheriae* gravis 14 tox+, *C. d. mitis* 6 tox+. Використовували поживний бульйон для культивування мікроорганізмів, виробництва НПО "Живильні середовища" МОЗ Російської Федерації з додаванням глюкози в розрахунку 3 мл на 100 мл бульйону. У досліді використовували 13 стандартних штамів мікроорганізмів і 8 штамів клінічних, отриманих від хворих із запальними захворюваннями (табл. 1).

Таблиця 1. Дослідження антибактеріальної активності екстракту зі шроту листа евкаліпта методом серійних розведень у рідкому живильному середовищі

Мікроорганізми	МГК екстракту евкаліпта, млг/мл
<i>S. aureus</i> 25923 ATCC	25-35
<i>S. aureus</i> 6538 ATCC	25-35
<i>E. coli</i> 25922 ATCC	35-45
<i>P. vulgaris</i> 4636 NCTC	45-50
<i>P. aeruginosa</i> 27853 ATCC	50-55
<i>P. aeruginosa</i> 9027 ATCC	50-60
<i>B. subtilis</i> 6633 ATCC	25-35
<i>C. albicans</i> 885/653 ATCC	45-65
<i>S. typhimurium</i> 144	45-50
<i>S. paratyphi</i> A 290	45-50
<i>S. flexneri</i> 170	45-50
<i>C. d. gravis</i> 14 tox+	45-50
<i>C. d. mitis</i> 6 tox +	35-45
<i>S. aureus</i> (ангіна)	50-70
<i>S. aureus</i> (бронхіт)	50-70
<i>Streptococcus pyogenes</i> (бронхіт)	45-55
<i>E. coli</i> (гнійна рана)	60-80
<i>P. aeruginosa</i> (гнійна рана)	60-80
<i>P. aeruginosa</i> (опік)	100-150
<i>Candida albicans</i> (вагініт)	45-60
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (запалення легень)	100-120

Протизапальну активність досліджували у дослідах на білих мишах масою 17 – 22 г на моделі формалінового набряку [3]. Препаратом порівняння обрали вольтарен. Дослідні тварини поділили на три групи: контрольна, група, яку лікували екстрактом евкаліпта, та група, яку лікували препаратом порівняння.

Ступінь протизапальної активності екстракту оцінювали за антиексудативним ефектом. Для відтворення гострого асептичного ексудативного запалення використовували як флоген 2 % розчин формаліну, який вводили субплантарно в кількості 0,05 мл через 1 годину після перо-

рального введення досліджуваного екстракту евкаліпта, препарату порівняння вольтарену і у контрольній групі – води. Активність досліджуваних засобів вивчали за їх здатністю зменшувати розвиток набряку порівняно з контролем.

Результати й обговорення. У результаті попереднього хімічного та хроматографічного дослідження отриманих екстрактів встановлено наявність таких груп БАП, як похідні гідроксикоричної кислоти, флавоноїди та поліфенольні сполуки, амінокислоти та цукри.

В сухому екстракті з листа *Eucalyptus viminalis* Labill. виявлено: 2 фенолкарбонові кислоти –

галову та елагову; 5 похідних гідроксикоричної кислоти – *п*-кумарову, кавову, ферулову, хлорогенову та неохлорогенову; 6 кумаринів – кумарин, умбеліферон, скополетин, дафноретин, скимін і скополін; 8 флавоноїдів та їх глікозидів – лутеолін, мірицетин, кверцетин, кемпферол, ізорамнетин, ізокверцитрин, астрагалін і ізорамнетин-3-О-β-D-глюкопіранозид.

У результаті вивчення фенольного складу сухого екстракту з листя евкаліпта встановили вміст гідроксикоричних кислот ($1,91 \pm 0,05$ %), флавоноїдів ($1,41 \pm 0,07$ %) та поліфенольних сполук ($12,81 \pm 0,03$ %).

Отримані на моделі формалінового набряку у мишей результати свідчать про виражену протизапальну активність сухого екстракту з шроту листя евкаліпта, отриманого шляхом комплексної пе-

реробки. Максимальний антиексудативний ефект екстракту 57,23 % спостерігався у дозі 20 мг/кг.

Екстракт зі шроту листя евкаліпта виявляє антибактеріальну дію щодо різних таксономічних груп мікроорганізмів.

Проведенні фармакологічні дослідження вказали на перспективність використання екстракту з листя евкаліпта, отриманого шляхом комплексної переробки як антибактеріального та протизапального засобу.

Висновки. Вивчено якісний склад та кількісний вміст фенольних сполук в сухому екстракті з листя евкаліпта, одержаного шляхом комплексної переробки, досліджено його антимікробну та протизапальну активність, що свідчить про перспективність використання його для створення нових лікарських засобів.

Література

1. Дослідження фенольних сполук листя евкаліпта / О. М. Кошовий, А. М. Комісаренко, А. М. Ковальова [та ін.] // Фармаком. – 2005. – № 2/3. – С. 151 – 161.
2. Розробка методу стандартизації нового лікарського засобу піфламін / А. М. Ковальова, Г. В. Георгієвський,

В. М. Ковальов [та ін.] // Фармаком. – 2002. – № 2. – С. 92-97.

3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод рекомендацій / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Здоров'я, 2001. – С. 292-306.

ИССЛЕДОВАНИЯ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ЛИСТЬЕВ ЭВКАЛИПТА, ПОЛУЧЕННОГО ПУТЕМ КОМПЛЕКСНОЙ ПЕРЕРАБОТКИ

Ю. Н. Авидзба, А. Н. Кошевой, А. Н. Комиссаренко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: изучены качественный состав и количественное содержание фенольных соединений сухого гидрофильного экстракта из листьев эвкалипта, полученного из шрота после производства настойки. Установлено, что экстракт содержит гидроксикоричные кислоты, флавоноиды, значительное количество гидролизующихся дубильных веществ и обладает антимикробной активностью в отношении *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *C. albicans*, *C. d. gravis* и *C. d. mitis*, а также выраженное противовоспалительное действие.

Ключевые слова: *Eucalyptus viminalis* Labill., листья, гидрофильный экстракт, фенольные соединения, антимикробная, противовоспалительная активность.

RESEARCH OF PHENOLIC COMPOUNDS OF DRY EXTRACT FROM EUCALYPTUS LEAVES OBTAINED BY COMPLEX PROCESSING

Yu. N. Avidzba, O. M. Koshovyi, A. M. Komisarenko

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the qualitative and quantitative analysis of phenolic compounds of dry hydrophilic extract from eucalyptus leaves obtained from waste product after getting tincture were studied. It was established that the extract contains hydroxycinnamic acids, flavonoids, a significant amount of tannins and has antimicrobial activity against *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *C. albicans*, *C. d. gravis* and *C. d. mitis* and pronounced anti-inflammatory effect.

Key words: *Eucalyptus viminalis* Labill., leaves, hydrophilic extract, phenolic compounds, antimicrobial, anti-inflammatory activity.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. В. М. Ковальовим

УДК 582.657.24:577.118:581.43:581.45

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ КОРЕНЕВИЩ ІЗ КОРЕНЯМИ, ЛИСТЯ ТА ПЛОДІВ ЩАВЛЮ КІНСЬКОГО ТА ЩАВЛЮ КУЧЕРЯВОГО

©Т. М. Крючкова

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: визначено якісний та кількісний склад елементів у коренях, листі та плодах двох видів щавлю: *Rumex confertus* Willd. та *Rumex crispus* L. атомно-емісійним спектрографічним методом. Встановлено наявність дев'ятнадцяти елементів, найбільший елементний склад серед досліджуваних видів сировини мають плоди щавлю кучерявого. Вміст суми важких металів у межах допустимих концентрацій для лікарської рослинної сировини і харчових продуктів. Результати дослідження можна використати для розробки методів контролю якості сировини.

Ключові слова: щавель кінський, щавель кучерявий, макро- та мікроелементи, калій, кальцій, фосфор, силіцій, магній.

Вступ. Для нормальної життєдіяльності живого організму необхідні поживні речовини, вітаміни та біологічно значущі елементи. Біологічно значущі елементи вуглець, гідроген, нітроген, кисень, фосфор, сірку, калій, кальцій, натрій, магній, хлор часто називають макронутрієнтами. Добова потреба організму людини в кожному з цих елементів становить більш ніж 200 мг на добу. Відомо, що кальцій є одним з найважливіших елементів, вміст кальцію в організмі людини приблизно 1,9 % від маси тіла, магній бере участь у синтезі білка, нормалізує функції нирок та жовчовивідних шляхів, впливає на роботу серцево-судинної і нервової систем, добова потреба організму 300-400 мг.

Інших елементів організм потребує менше, але їх дефіцит призводить до дисбалансу багатьох систем організму. Життєво необхідним є ферум, потреба чоловічого організму в цьому елементі 10 мг, а жіночого – 18 мг на добу, манган бере участь у формуванні кісток і кровотворенні.

Щавель кінський та щавель кучерявий найбільш поширені в Україні види, що належать до секції *Loratum*. У попередніх дослідженнях підтверджено наявність сполук антрахінонової природи у коренях та плодах щавлю кучерявого [1] та встановлено морфолого-анатомічні ознаки [2]. Кореневища з коренями щавлю кінського містять фенолкарбонові кислоти (кавову, хлорогенову), лимонну і молочну кислоти, сліди ефірної олії, оксикумарини, іридоїди, стероїди, смоли, до 1,5 % органічних сполук заліза, вітамін К, каротиноїди, вуглеводи (сахарозу) [7]. Листя та стебла щавлю кінського та кучерявого містять аскорбінову кислоту, в народній медицині використовують як протицинготні за-

соби, корені мають протизапальні, антимікробні, антиоксидантні властивості [6, 8]. Кореневище з коренями щавлю кінського є офіційною сировиною в Україні, щавель кучерявий застосовують в Європі у складі препарату "Синупрет", у США у складі дієтичних добавок.

Відомо, що неорганічні іони беруть певну участь і в обміні речовини рослини. Продемонстровано, що в рослинах щавлю кучерявого *Rumex crispus* L. посилено синтезуються лейкоантоціанідини у відповідь на забруднення атмосфери смогом [9, 10]. Таким чином, ці природні антиоксиданти забезпечують захист рослинних клітин від вільнорадикального пошкодження під впливом агресивних антропогенних факторів навколишнього середовища. На прикладі щавлю тяньшанського доведено, що застосування манганевого мікродобрива збільшує вміст катехинів і флавоноїдів у рослинах при збереженні їх якісного складу [3]. При цьому не тільки збільшується врожайність щавлю, а й посилюються лікувальні властивості лікарських засобів за рахунок збагачення екстрагованих сполук манганом.

Методи дослідження. Мета роботи – дослідження мінерального складу листя, кореневищ із коренями та плодів двох видів щавлю (*Rumex crispus* L., *Rumex confertus* Willd.). Об'єкти вивчення – листя, зібране в травні 2012 року, кореневища з коренями та плоди – у вересні 2012 року в Харківській області [4].

Дослідження якісного складу і кількісного вмісту макро- та мікроелементів проводили методом атомної абсорбційної спектроскопії, заснований на випаровуванні золи лікарської рослинної сировини в дуговому розряді, фотографічній реєстрації розкладеного на спектр

випромінювання та вимірюванні інтенсивності спектральних ліній окремих елементів [9].

Результати й обговорення. Результати ви-

значень вмісту макро- та мікроелементів у листі, кореневищах з коренями та плодах щавлю наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Кількісний вміст елементів у різних видах сировини щавлю кінського та щавлю кучерявого (мг/100г)

	Дослідж. рослина	Rumex confertus			Rumex crispus		
	елемент	кореневища з коренями	плоди	листя	кореневища з коренями	плоди	листя
Макроелементи, мг/100 г							
1	Калій	3420,0	3670,0	4100,0	470,0	3500,0	3500,0
2	Кальцій	1000,0	760,0	1190,0	3710,0	760,0	1050,0
3	Фосфор	110,0	260,0	215,0	126,0	260,0	220,0
4	Натрій	710,0	650,0	780,0	710,0	650,0	650,0
5	Магній	706,0	760,0	445,0	710,0	800,0	445,0
Мікроелементи, мг/100 г							
6	Силіцій	940,0	750,0	1070,0	940,0	750,0	750,0
7	Ферум	350,0	470,0	115,0	70,0	470,0	156,0
8	Алюміній	350,0	650,0	300,0	350,0	650,0	125,0
9	Манган	35,0	10,0	19,0	430,0	10,0	46,0
10	Стронцій	18,0	14,0	50,0	18,0	4,0	43,0
11	Цинк	12,0	0,02	26,0	12,0	0,02	37,0
12	Купрум	4,0	3,0	6,0	4,0	3,0	10,0
13	Плюмбум	0,5	0,4	4,0	0,8	0,4	1,0
14	Нікель	0,35	0,6	1,6	0,35	0,6	1,4
15	Хром	0,02	0,4	0,6	0,02	0,4	0,4
16	Молибден	0,03	0,02	<0,02	0,05	0,2	<0,02
17	Кобальт	2	<0,5	<0,5	6	<0,5	<0,5
18	Станум	4	2	<0,3	6	0,7	<0,3
19	Кадмій	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
20	Арсен	<0,01	<0,01	<0,02	<0,01	<0,01	<0,02
21	Гідраргірум	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
22	Стібій	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5
23	Кадмій	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
24	Вісмут	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2

Як видно з даних, наведених у таблиці 1, плоди, листя та корені щавлю кінського та кучерявого накопичують значну кількість калію, кальцію та ряд есенціальних мікроелементів. Вміст суми важких металів у межах допустимих концентрацій для лікарських препаратів та харчових продуктів [5].

Вміст мікроелементів у щавлю кучерявому перевищує їх вміст у щавлю кінському. Це стосується таких елементів, як калій, магній, силіцій, ферум, манган, купрум.

Висновки. 1. Методом атомної абсорбційної спектроскопії встановлено якісний склад та кількісний вміст макро- та мікроелементів у кореневищах та коренях, листі та плодах *Rumex confertus* і *Rumex crispus*.

2. Встановлено, що кореневища і корені, пло-

ди та листя щавлю кінського та щавлю кучерявого накопичують значну кількість калію, кальцію, магнію, натрію, силіцію і низку есенціальних (ферум, цинк, купрум, нікель, манган, хром) та умовно есенціальних (станум, рубідій, бром) мікроелементів.

3. Найбільший сумарний вміст макро- та мікроелементів встановлено для плодів щавлю кучерявого.

4. Вміст суми важких металів у межах допустимих концентрацій для лікарських препаратів і харчових продуктів, отже вивчені види сировини можна використати для виготовлення лікарських препаратів.

5. Результати кількісного визначення можна використати при розробці МКЯ на сировину "Щавлю корені" та "Щавлю плоди".

Література

1. Журавльов М. С. Фармакогностичне дослідження *Rumex crispus* L. виділення агліконів антрахінонів із підземних органів / М. С. Журавльов, Т. М. Крючкова // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 74–78.
2. Крючкова Т. М. Морфолого-анатомічне вивчення коренів *Rumex crispus* L. / Т. М. Крючкова, В. П. Руденко // Журнал клінічної і лабораторної медицини. – № 4. – 2012. – С. 73–74.
3. Литвиненко Ю. А. Антиоксидантная активность фитопрепарата из корней щавеля тяньшаньского / Ю. А. Литвиненко, Р. А. Музыкина // Химия и технология растительных веществ: V Всерос. науч. конф., 8-12 июня 2008 г. – Уфа, 2008. – С. 124.
4. Определитель высших растений Украины / Д. Н. Доброчаева, М. Т. Котов, Ю. Н. Прокудин и др. – К.: Наук. думка, 1987. – 548 с.
5. СанПин 42-123-4089-86. Гранично допустимі концентрації важких металів і миш'яку в продовольчій сировині і харчових продуктах. Гігієнічні вимоги до транспортування, зберігання та застосування мінеральних добрив. – Київ, 2006. – С. 54–55.
6. Abdelnaser Abdelghany Elzaawely Antioxidant and Antibacterial Activities of *Rumex japonicus* Houtt. Aerial Parts / Abdelnaser Abdelghany Elzaawely, Tran Dang Xuan, Shinkichi Tawata // Biol. Pharm. Bull. – 2005. – Vol. 28, № 2. – P. 2225–2230.
7. Babulka P. Les rumex, de l'ethnobotanique a la phytotherapie moderne (*Rumex* spp.) / P. Babulka // Phytotherapie. – 2004. – Vol. 2, № 5. – P. 153–156.
8. Dabi-Lenguel E. Jamber E. Chemical composition and biological activity of the *Rumex crispus* L. / Jamber E. Dabi-Lenguel E., Tetenyp Danos B. // Herba Hung. – 1991. – Vol. 30, № 1-2. – P. 91–97.
9. Pehlivan M. The Some Nutrient and Trace Element Content of Wild Using as Ethno botanical and Grown in the Gaziantep Region. / M. Pehlivan, H. Akgul, F. Yayla // Journal of Applied Pharmaceutical science. – 2013. – Vol.3(04). – P. 143–145.
10. Phytoextraction of Heavy Metals by Eight Plant Species in the Field. // P. Zhuang, Q. W. Yang, H. B. Wang, W. S. Shu // Water Air Soil Pollut. – 2007. – Vol. 184. – P. 235–242.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА КОРНЕВИЩ С КОРНЯМИ, ЛИСТЬЕВ И ПЛОДОВ ЩАВЕЛЯ КОНСКОГО И ЩАВЕЛЯ КУРЧАВОГО**Т. Н. Крючкова***Национальный фармацевтический университет, Харьков*

Резюме: определен качественный и количественный состав элементов в корнях, листьях и плодах двух видов щавеля: *Rumex confertus* Willd. и *Rumex crispus* L. атомно-эмиссионным спектрографическим методом. Установлено наличие пяти макро- и девятнадцати микроэлементов, наиболее богатый элементный состав среди исследуемых видов сырья имеют плоды щавеля курчавого. Суммарное содержание тяжелых металлов в пределах допустимых концентраций для лекарственного растительного сырья и пищевых продуктов. Результаты могут быть использованы для разработки методов контроля качества сырья.

Ключевые слова: щавель конский, щавель курчавый, макро- и микроэлементы, калий, кальций, фосфор, кремний, магний.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE ELEMENT COMPOSITION OF HORSE SORREL AND CURLY SORREL RHIZOMES AND ROOTS, LEAVES AND FRUITS**Т. М. Kryuchkova***National University of Pharmacy, Kharkiv*

Summary: qualitative and quantitative composition of elements in the roots, leaves and fruits of the two sorrel species: *Rumex confertus* Willd. and *Rumex crispus* L. by atomic emission spectrographic method is determined. The presence of five macro minerals and nineteen microminerals was established. Fruits of sorrel curly have the most rich elemental composition. Heavy metal total contents meets the standards for the Herbal drugs and food. The results of research can be used to develop Quality Control Methods.

Key words: horse sorrel, curly sorrel, macro and micro minerals, potassium, calcium, phosphorus, silicon, magnesium.

МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЛОДІВ ЛИМОННИКА КИТАЙСЬКОГО

©О. Б. Михалюк

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: вивчено морфолого-анатомічну будову плодів лимонника китайського. Для ідентифікації даної сировини встановлено її основні макро- і мікроскопічні ознаки.

Ключові слова: лимонник китайський, морфологічна будова, анатомічна будова, плоди.

Вступ. Лимонник китайський (*Schizandra chinensis* (Turcz.) Baill.) - багаторічна ліана з родини лимонникові (*Schizandraceae*), яку використовують у народній і науковій медицині як стимулювальний і тонізуючий засіб [1, 2, 3].

Вважаємо, що дослідження плодів лимонника китайського як нової лікарської сировини є досить перспективним.

Мета роботи – морфолого-анатомічне вивчення плодів лимонника китайського для виділення їх основних діагностичних ознак. Отримані дані можуть бути використані у разі ідентифікації та стандартизації даної лікарської рослинної сировини.

Методи дослідження. Для досліджень використовували свіжі, висушені та фіксовані в суміші гліцерин-спирт-вода (1:1:1) плоди лимонника китайського. Сировину заготовляли в період повного дозрівання плодів (вересень-жов-

тень) на території Тернопільської області. Виготовлення мікропрепаратів, макро- і мікроскопію рослинних об'єктів проводили загальноприйнятими методами [4, 5]. Анатомічну будову досліджували за допомогою мікроскопа MC10, макро- і мікрофотознімки зроблено DIGITAL CAMERA OLIMPUS NO. FE-140 з їх подальшою комп'ютерною обробкою. Проаналізовано зрізи оплодня і насінини лимонника китайського.

Результати й обговорення. Морфологічний опис плодів.

Соковита гроноподібна багатолістянка (рис. 1) з видовженим до 5-8 см квітколожем, на якому більш чи менш щільно, по спіралі розміщено від декількох до кількох десятків плодиків – ягодоподібних 1-2 насінних листяночок. Вони кулясті або овальні, яскраво-червоні, діаметром 5-10 мм.



Рис. 1. Соковиті багатолістянки.

Насінини (рис. 2) свіжозібрані жовтувато-бурі або світло-оранжеві, потім стають коричнюваторудими. За формою ниркоподібно-кулясті, з одного боку виїмчасті. За розмірами поділяються на 3 фракції: дрібні, середні та великі. У середньому їх довжина 3-5 мм, ширина 2-4 мм, товщина

1,5-3 мм. Насінна шкірка блискуча, гладка, крихка, легко відокремлюється. Ендосперм ниркоподібної форми, жовтуватий, зі світло-коричневою борозенкою на опуклій стороні. Бік, де міститься зародок, дещо загострений, а протилежний – округлий. Зародок дуже дрібний або відсутній.

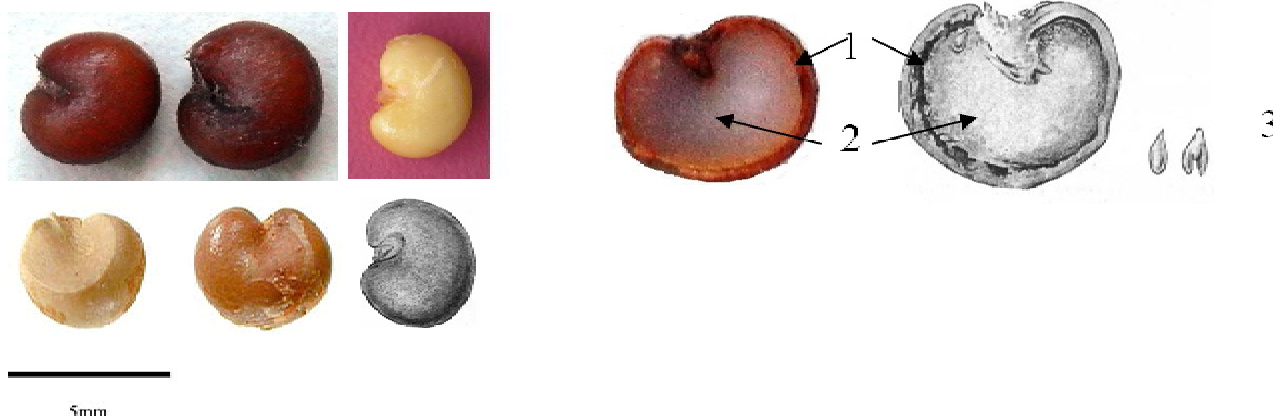


Рис. 2. Насінини: 1 – шкірка, 2 – ендосперм, 3 – зародок.

Анатомічні ознаки оплодня і насінини. Оплодень. Клітини епідерми екзокарпія соковитих листяночок (рис. 3) 4-5-кутові, прямокутні, забарвлені темно- чи буро-оранжевим вмістом. Серед цих клітин часто зустрічаються і добре вирізняються світлі, великі, кулясті ефіроолійні ідіобласти (ре-

акція з 0,1% розчином судану III). Епідермальні клітини, що їх оточують, зі складчастою кутикулою. Вкрай рідко зустрічаються овальні продиhi тетрацитного типу. Внутрішні шари екзокарпія складаються зі сплюснених, лопатевих, тонкостінних клітин з темним вмістом.

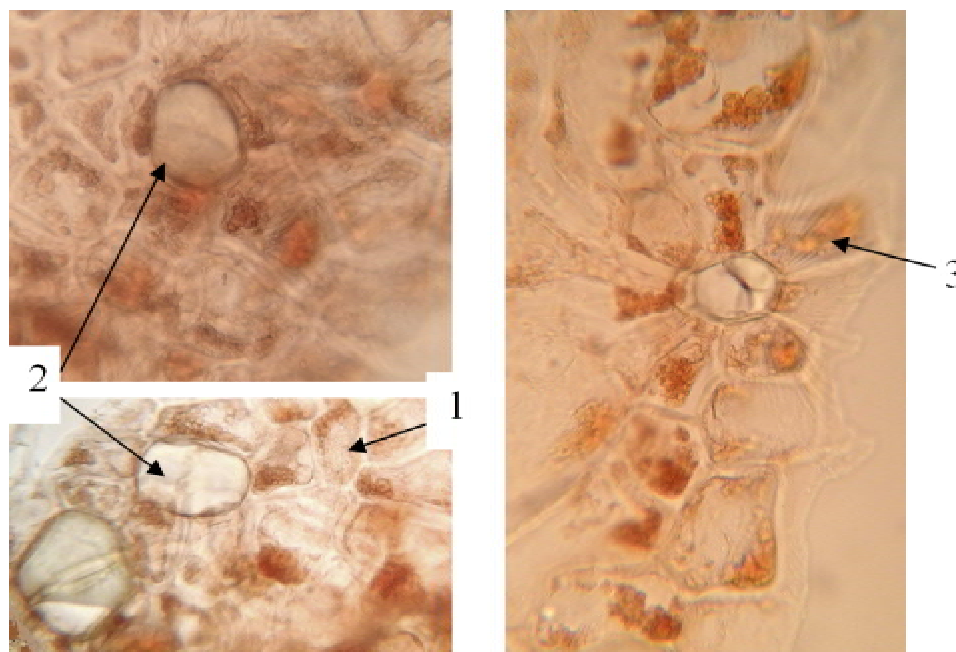


Рис. 3. Епідерма листяночок з поверхні: 1 – епідермальні клітини, 2 – ефіроолійні ідіобласти, 3 – розеткові клітини з радіальними складочками кутикули.

М'якоть листяночок (рис. 4) представлена пухкою, тонкостінною запасуючою паренхімою з незначним вмістом крохмальних зерен. Клітини видовжені, округлі, кутасті або лопатеві, з тонкими оболонками. Крохмальні зерна прості, досить великі (діаметр 8-14 мкм), багатокутно-кулясті чи овальні, у центрі – більш чи менш помітна тріщинка. Як і екзокарпій, м'якоть містить ефіроолійні ідіобласти. Також зустрічаються згруповані по декілька або відокремлені склерейди з незначно потовщеною, лігніфікованою, пори-

стою оболонкою. Подекуди розпізнаються тяжі провідних елементів, серед яких переважають спіральні судини і трахеїди (рис. 4).

Насінина. Насінна шкірка (спермодерма) багатшарова. Зовнішній (епідермальний) шар (рис. 5) складають великі, 4-6-кутні, радіально видовжені (стовпчасті) вузькопросвітні клітини, оболонка яких темно-жовта, значно потовщена, лігніфікована, пронизана щілиноподібними порами. Під епідермою помітні 3-6 щільних шарів склерейд з потовщеною, здерев'янілою, порис-

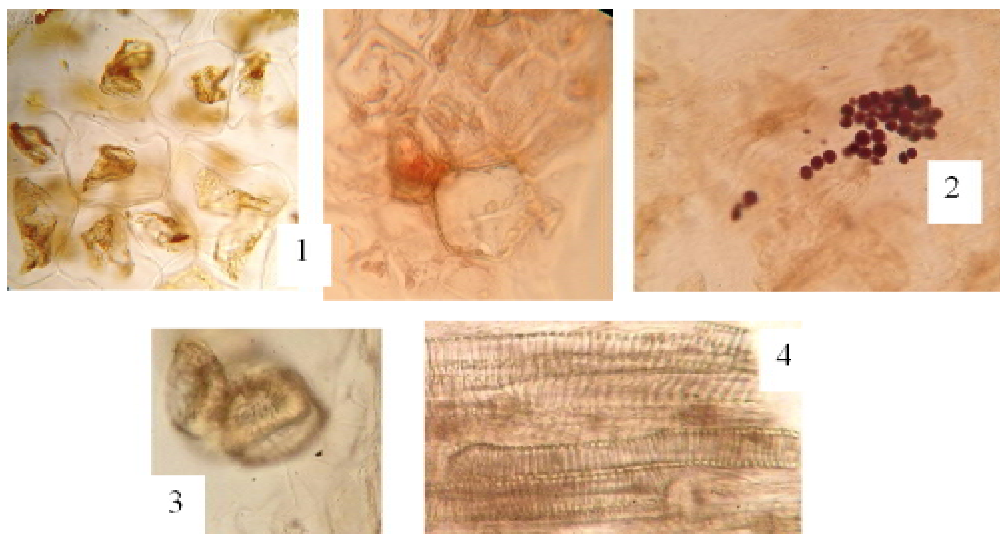


Рис. 4. Елементи м'якоті оплодня: 1 – тонкостінна запасуюча паренхіма, 2 – крохмальні зерна паренхіми, 3 – склерейди, 4 – спіральні судини і трахеїди.

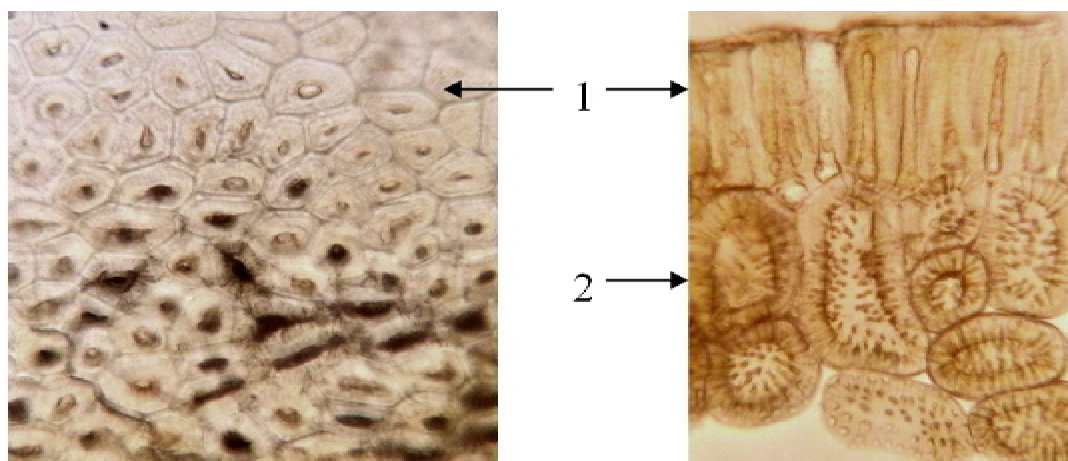


Рис. 5. Зовнішні шари насінної шкірки: 1 – епідерма (вигляд зверху і у розрізі), 2 – склерейди склеренхімного шару.

то-комірковою оболонкою (рис. 5). Середню і внутрішню частини шкірки складають шари вузьких, спалих, дещо облітерованих клітин. Між ними добре помітний шар великих тонкостінних 4-кут-

них клітин з лимонно-жовтими краплями олії.

Клітини ендосперму (рис. 6) багатокуткові, накопичують жирну олію та складні алейронові зерна діаметром 8-15 мкм.

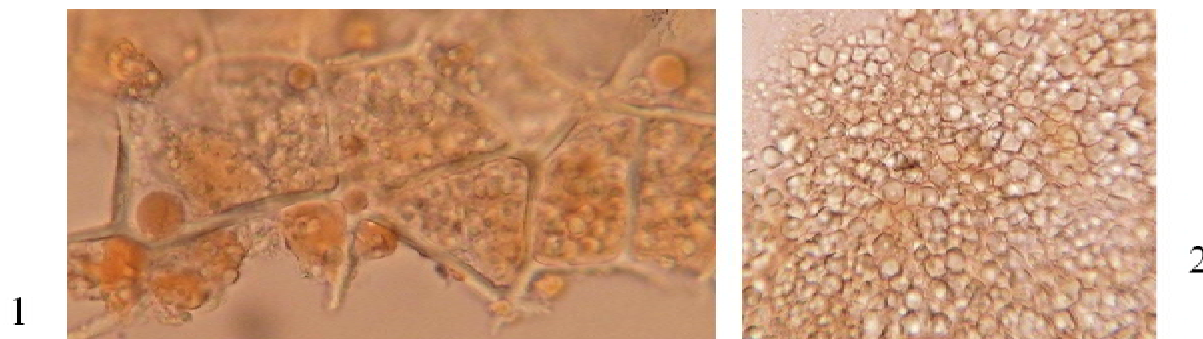


Рис. 6. Зрізи ендосперму насінин: 1 – клітини з краплями (реакція з 0,1% розчином судану III), 2 – клітини з складними алейроновими зернами (реакція з 3 % розчином Люголя).

Висновки. Морфолого-анатомічними дослідженнями встановлено видові макро- і мікроскопічні ознаки плодів лимонника китайського,

які використано при складанні методик контролю якості на нову рослинну сировину.

Література

1. Лимонник китайський [Електронний ресурс] // Лимонник китайський. – Режим доступа к инф. : <http://www.divo-gorod.narod.ru>
2. Лимонник китайський [Електронний ресурс] // Лимонник китайський. – Режим доступа к инф. : <http://ru.wikipedia.org>
3. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / ред. А. М. Гродзінський. – К. : Голов. ред. УРЕ, 1989. –

С. 217-218.

4. Справочник по ботанической микротехнике. Основы и методы / Р. П. Барыкина, Т. Д. Веселова, А. Г. Девятков [и др.]. – М. : Изд-во МГУ, 2003. – 312 с.
5. Фурст Г. П. Методы анатомо-гистохимического исследования растительных тканей / Г. П. Фурст. – М. : Наука, 1979. – 154 с.

МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛОДОВ ЛИМОННИКА КИТАЙСКОГО

Е. Б. Михалюк

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: изучено морфолого-анатомическое строение плодов лимонника китайского. Для идентификации данного сырья установлены его основные макро- и микроскопические признаки.

Ключевые слова: лимонник китайский, морфологическое строение, анатомическое строение, плоды.

MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL STUDIES OF THE FRUITS OF SCHISANDRA CHINENSIS

О. В. Mykhaliuk

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: there was studied the morphological and anatomical structure of the fruits of Schisandra chinensis. For identification of this raw material the main macro- and microscopic characteristics were set up.

Key words: Schisandra chinensis, morphological structure, anatomy structure, fruit.

КАРБОНОВІ КИСЛОТИ БРУНЬОК БАЛЬЗАМІЧНИХ ТОПОЛЬ

©А. М. Рудник

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: методом хромато-мас-спектрометрії визначено вміст карбонових кислот у бруньках *Populus balsamifera* L. – 3784,8 мг/кг, *P. laurifolia* L. – 3457,3 мг/кг, *P. simonii* Carr. – 2465,2 мг/кг, *P. Chberolinensis* Dipp. – 8730,0 мг/кг, які культивуються в Україні. Ідентифіковано 7 аліфатичних і 14 ароматичних карбонових кислот. Спільними для всіх видів є щавелева, лимонна, бензойна та ферувова кислоти.

Ключові слова: Родина вербові, рід тополя, бруньки, карбонові кислоти, хромато-мас-спектрометрія.

Вступ. Рід *Populus* L. нараховує більш як 40 видів, які за морфолого-анатомічними ознаками розділені на 7 секцій [6]. На території України природно поширені 3 види – тополя чорна (*P. nigra* L.), т. тремтяча або осика (*P. tremula* L.), т. біла (*P. alba* L.), які утворюють мішані ліси. Однак для озеленення населених пунктів, створення захисних насаджень, отримання деревини та інших потреб [8] використовують чисельну кількість міжсекційних штучних та природних гібридів. Особливо широко культивують гібриди секцій *Aigiri* Dode. (чорні тополі) та *Tacamahaca* Spach. (бальзамічні тополі) [7].

Бруньки, листя і кора тополь є цінною лікарською сировиною і здавна використовуються в народній медицині. Згідно з дослідженнями вітчизняних і зарубіжних вчених, екстракти з бруньок проявляють антибактеріальну, протизапальну, репаративну, анагетичну, сечогінну дії [9, 1, 10, 11, 12].

Раніше було досліджено склад і вміст ефірної олії і фенольних сполук у бруньках [13-17]. Відомостей про склад і вміст карбонових кислот у бруньках практично немає. Враховуючи вищесказане, метою нашої роботи стало хромато-мас-спектрометричне дослідження складу і вмісту карбонових кислот бруньок 4 видів бальзамічних тополь, які культивуються в Україні.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження були бруньки чотирьох видів бальзамічних тополь: т. бальзамічної (*P. balsamifera* L.), т. лавролистий (*P. laurifolia* L.), т. китайської (*P. simonii* Carr.), т. берлінської (*P. Chberolinensis* Dipp.).

Сировину для досліджень заготовляли з дерев, що ростуть на околицях Муромського водосховища Харківської обл. (т. лавролиста) і в ботанічному саду Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (інші види). Листові бруньки збирали з молодих та багаторічних пагонів у листопаді 2011 року. Зразки сировини висушували повітряно-тіньовим способом.

Визначення складу і вмісту карбонових кислот проводили хромато-мас-спектрометричним методом в Національному інституті винограду і вина "Магарах" Української академії аграрних наук за сприяння Б. О. Виноградова за наступною методикою: до 50 мг висушеного рослинного матеріалу у віалі на 2 мл додають внутрішній стандарт (50 мкг тридекана в гексані) і доливають 1,0 мл метилюючого агента (14% BCl_3 в метанолі, Supelco 3-3033). Суміш витримують в герметично закритій віалі 8 годин за температури 65 °С. За цей час зметилуються вільні органічні і фенолкарбонові кислоти.

Введення проби (2 мкл) в хроматографічну колонку проводять у режимі splitless, тобто, без поділу потоку. Швидкість введення проби 1,2 мл/хв протягом 0,2 хвилин. Хроматограф Agilent Technologies 6890 з мас-спектрометричним детектором 5973. Хроматографічна колонка – капілярна INNOWAX вн. діам. 0,25 мм і завдовжки 30 м. Швидкість газу-носія (гелій) 1,2 мл/хв. Температура нагрівача введення проби – 250 °С. Температура термостата програмована від 50 до 250 °С зі швидкістю 4 °/хв.

Компоненти ідентифікували шляхом порівняння отриманих мас-спектрів сполук із спектрами стандартних речовин із бібліотеки мас-спектрів NIST05 і WILEY 2007, з використанням програм для ідентифікації AMDIS і NIST.

Для кількісних розрахунків використовували метод внутрішнього стандарту. Розрахунок вмісту компонентів проводили за формулою:

$$Z = K1XK2X1000, \text{ мг/кг,}$$

де $K1 = P1/P2$ ($P1$ – площа піку досліджуваної речовини, $P2$ – площа піку стандарту);

$K2 = 50/M$ (50 – вага внутрішнього стандарту (мкг), введеного у зразок,

M – наважка зразка (мг).

Результати й обговорення. В результаті аналізу у бруньках досліджуваних видів бальзамічних тополь було ідентифіковано 21 органі-

чну кислоту: 7 аліфатичних і 14 ароматичних. Склад та вміст ідентифікованих кислот представлено в таблиці 1. Вміст кислот в бруньках значно варіює від 0,24 % (т. китайська) до 0,87 % (т. берлінська).

Таблиця 1. Вміст карбонових кислот у бруньках рослин роду *Populus* L.

№ з/п	Назва кислоти	Вміст кислоти, мг/кг			
		<i>P. balsamifera</i> L.	<i>P. laurifolia</i> L.	<i>P. simonii</i> Carr.	<i>P. Chberolinensis</i> Dipp.
1	капронова	–	50,6	192,1	–
2	тиглінова	51,8	25,6	–	–
3	левулінова	–	124,8	125,6	254,0
4	щавелева	345,4	671,1	605,9	1769,0
5	фумарова	–	21,3	–	–
6	азелаїнова	71,7	45,4	202,6	–
7	лимонна	101,2	520,0	483,9	614,0
<i>Ароматичні кислоти</i>					
8	бензойна	191,9	582,0	151,9	300,0
9	саліцилова	–	479,1	43,9	–
10	фенілоцтова	47,7	–	–	–
11	2-метоксибензойна	–	659,9	366,9	927,0
12	анісова (4-метоксибензойна)	–	105,3	–	–
13	корична	62,7	–	–	118,0
14	дигідрокорична	–	–	–	272,0
15	4-оксикорична (п-кумарова)	68,4	62,9	50,2	–
16	пара-метоксикорична	–	–	–	461,0
17	пара-оксикорична	–	–	–	1824,0
18	3,4-диметоксикорична	2335,8	–	–	1548,0
19	диметоксикорична	–	–	–	184,0
20	ферулова	312,8	109,3	138,7	279,0
21	ізоферулова	195,4	–	133,2	–
Всього		3784,8	3457,3	2465,2	8730,0

ка – 27,29 %, т. лавролиста – 34,45 %, т. китайська – 44,21 %. У найбільшій кількості щавелева кислота міститься у бруньках т. берлінської – 1769 мг/кг. Накопичуючись восени в паренхімі бруньок у вигляді друз оксалату кальцію (що підтверджується результатами анатомічних досліджень [1]), навесні вона активно використовується для ресинтезу вуглеводнів [3].

Цікавим виявився факт присутності у бруньках т. китайської значної кількості азелаїнової кислоти – 202,6 мг/кг, препарати якої (Скінорен гель, Азогель) з успіхом використовуються для лікування вугрової хвороби та гіперпігментації шкіри.

Найбільший науковий інтерес становить склад і вміст ідентифікованих ароматичних кислот. У бруньках т. бальзамічної ідентифіковано 7 ароматичних кислот, що складає 86,18 %, т. берлінської – 67,74 %, т. лавролиста – 57,81 %, т. китайської – 35,89 %.

Спільними для всіх зразків виявились бензойна і ферулова кислоти. Бензойна кислота є агліконом фенологлікозида популіна, який є одним

Серед аліфатичних кислот спільними для всіх зразків і домінуючими за вмістом виявились щавелева та лимонна кислоти. Їх сумарний вміст у бруньках відносно загальної суми кислот різниться: т. бальзамічна – 11,80 %, т. берлінська –

із основних фенологлікозидів рослин родини Вербові. В організмі людини він гідролізується до бензойної кислоти, яка проявляє антисептичні властивості [1]. В найбільшій кількості бензойна кислота міститься у бруньках т. лавролиста – 582 мг/кг і т. берлінської – 300 мг/кг. Необхідно зауважити, що в усіх досліджуваних зразках, крім бруньок т. бальзамічної, міститься значна кількість 2-метоксибензойної кислоти.

Серед 14 ідентифікованих ароматичних кислот половину складають корична кислота та її похідні. У бруньках т. бальзамічної 61,7 % від загального вмісту складає 3,4-диметоксикорична кислота. У бруньках т. берлінської значно домінують за вмістом: параоксикорична кислота (20,89 %), пара-3,4-диметоксикорична кислота (17,73 %), метоксикорична кислота (5,28 %).

Висновки. 1. Вперше методом хромато-мас-спектрометрії досліджений склад та вміст карбонових кислот у бруньках 4 видів бальзамічних тополь, які культивуються в Україні.

2. Ідентифіковано 7 аліфатичних і 14 ароматичних карбонових кислот загальним вмістом:

т. бальзамічна – 3784,8 мг/кг, т. лавролиста – 3457,3 мг/кг, т. китайська – 2465,2 мг/кг, т. берлінська – 8730,0 мг/кг.

Література

1. Рудник А. М. Фармакогностичне дослідження бальзамічних тополь флори України : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня. канд. фарм. наук : спец. 15.00.02 "Фармацевтична хімія та фармакогнозія" / А. М. Рудник. – Харків, 2011. – 20 с.
2. Синцов М. Ф. Анатомическое строение чешуй почек некоторых видов рода *Populus* L. / М. Ф. Сенцов, Л. П. Артамонова, В. А. Куркин // Растительные ресурсы. – 1995. – Т. 24, вып. 3. – С. 89-92.
3. Филиппова Г. Г. Основы биохимии растений: курс лекцій / Г. Г. Филиппова, И. И. Смолич. – Мн. : БГУ, 2004. – 136 с.
4. Антимикробная активность экстрактов и эфирных масел почек некоторых видов *Populus* L. / В. Б. Браславский, В. А. Куркин [и др.] // Растительные ресурсы. – 1991. – Т. 27, вып. 2. – С. 77 – 81.
5. Ким А. М. Органическая химия / А. М. Ким. – Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2002. – 972 с.
6. Eckenwalder J. E. Systematics and evolution of *Populus* / J. E. Eckenwalder, R. F. Stettler // Biology of *Populus* and its implications for management and conservation. – London, 1996. – P. 7-32.
7. Редько Г. И. Дендрологическая характеристика топей, культивируемых на Украине / Г. И. Редько. – К. : Урожай, 1966. – 76 с.
8. Консенсусный документ по биологии тополя *Populus* L. №16. – Париж, 2000. – 25 с.
9. Браславский В. Б. Комплексное фармакогностическое и физико-химическое исследование флавоноидов и фенилпропаноидов представителей семейства ивовых (*Salicaceae*) : автореф. дис. ... д. фарм. наук : спец. 15.00.02 "Фармацевтическая химия и фармакогнозия" / В. Б. Браславский. – Самара, 2012. – 46 с.
10. Кодакова М. Н. Действие препаратов растений семейства Ивовых на экскреторную функцию почек в норме и при токсической нефропатии : автореф. дис.

3. Спільними для всіх видів є щавлева, лимонна, бензойна та ферувова кислоти.

- на здобуття наук. ступеня. канд. мед. наук : спец. 14.03.06 "Фармакология, клиническая фармакология" / М. Н. Кодакова. – Уфа, 2010. – 22 с.
11. Исаева Е. В. Комплексная переработка вегетативной части тополя бальзамического с получением биологически активных продуктов / Е. В. Исаева : автореф. дис. докт. техн. наук : спец. 05.21.03 "Технология и оборудование химической переработки биомассы дерева; химия древесины". – Красноярск, 2008. – 43 с.
12. Адекенов С. М. Биологически активные соединения растений *Populus* L. и препараты на их основе / С. М. Адекенов, В. В. Поляков. – Алматы, 1999. – 160 с.
13. Хромато-мас-спектрометричне дослідження ефірної олії бруньок тополі лавролистої та тополі берлінської / А. М. Рудник, Н. В. Бородіна, В. М. Ковальов [та ін.] // Журнал клінічної та експериментальної медицини. – 2012. – №1 (16). – С. 120-123.
14. Рудник А. М. Дослідження летючих компонентів бруньок *Populus trichocarpa* Torr. et Gray. / А. М. Рудник, В. М. Ковальов, Н. В. Бородіна : збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2010. – Вип. 19, К. 3. – С. 667-671.
15. Рудник А. М. Дослідження фенольних сполук тополі китайської (*Populus Simonii* Carr.) / А. М. Рудник, В. М. Ковальов, Н. В. Бородіна // Фармацевтичний часопис. – 2008. – № 4. – С. 37-40.
16. Рудник А. М. Дослідження хімічного складу і антибактеріальної активності ефірної олії бруньок *Populus Simonii* Carr. / А. М. Рудник, В. М. Ковальов, Н. В. Бородіна // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 3. – С. 12-16.
17. Рудник А. М. Дослідження летючих компонентів бруньок *Populus suaveolens* Fisch. / А. М. Рудник, В. М. Ковальов, Н. В. Бородіна : збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2009. – Вип. 18, К. 3. – С. 490-493.

КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ ПОЧЕК БАЛЬЗАМИЧЕСКИХ ТОПОЛЕЙ

А. М. Рудник

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: методом хромато-масс-спектрометрии определено содержание карбоновых кислот в почках *Populus balsamifera* L. – 3784,8 мг/кг, *P. laurifolia* L. – 3457,3 мг/кг, *P. simonii* Carr. – 2465,2 мг/кг, *P. Chberolinensis* Dipp. – 8730,0 мг/кг, которые культивируют в Украине. Идентифицированы 7 алифатических и 14 ароматических карбоновых кислот. Общими для всех видов явились щавелевая, лимонная, бензойная и ферувовая кислоты.

Ключевые слова: Семейство вербовые, род тополь, почки, карбоновые кислоты, хромато-масс-спектрометрия.

CARBOXYLIC ACID BALSAM POPLAR BUDS**A. M. Rudnyk***National University of Pharmacy, Kharkiv*

Summary: by the method GC/MS the content of carboxylic acids was determined in the buds of *Populus balsamifera* L. – 3784,8 mg/kg, *P. laurifolia* L. – 3457,3 mg/kg, *P. simonii* Carr. – 2465,2 mg/kg, *P. Ч berolinensis* Dipp. – 8730,0 mg/kg, which grow in Ukraine. 7 aliphatic and 14 aromatic carboxylic acids were identified. Oxalic, citric, benzoic and ferulic acids were common to all buds.

Key words: family Salicaceae, genus *Populus*, buds, carboxylic acids, GC/MS.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ ЛИСТЯ, СТЕБЕЛ ТА СУЦВІТЬ VITEX AGNUS-CASTUS L. ТА V. CANNABIFOLIA SIEB© **О. В. Ющишена¹, О. О. Цуркан¹, О. А. Корабльова², Н. П. Ковальська³**¹ДУ "Інститут фармакології і токсикології НАМНУ", Київ²Національний ботанічний сад імені М. М. Гришка НАН України, Київ³Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Резюме: у статті наведено результати якісного та кількісного визначення компонентного складу ефірної олії в листках, стеблах та суцвіттях вітексу священного *Vitex agnus-castus* L. та вітексу коноплеподібного *Vitex cannabifolia* Sieb., вирощених на території України, методами тонкошарової хроматографії та хромато-мас-спектрометрії. Виявлено локалізацію ефірних олій за допомогою мікрохімічних реакцій. Встановлено, що основним компонентом ефірної олії різних видів сировини вітексу коноплеподібного є β -каріофілен (до 56,12 %), у суцвіттях та листі вітексу священного домінують β -каріофілен (25,54 % та 18,30 % відповідно) та транс- β -фарнезен, у стеблах вітексу священного – транс- β -фарнезен (15,39 %), спатуленол (14,33 %) та епі- α -кадінол (10,98 %).

Ключові слова: *Vitex agnus-castus* L., *Vitex cannabifolia* Sieb., ефірна олія, β -каріофілен, транс- β -фарнезен, хромато-мас-спектрометричний метод.

Вступ. Зважаючи на перспективність пошуку нової рослинної сировини для створення лікарських засобів, цікавими для вивчення є рослини вітекс священний (*Vitex agnus-castus* L.) та вітекс коноплеподібний (*V. cannabifolia* Sieb.). Ці рослини здавна використовують у народній медицині різних країн, однак біологічно активні речовини в даній сировині вивчені недостатньо [1, 2]. Мета – роботи дослідити ефіроолійний склад листя, стебел та суцвіть даних рослин, вирощених в умовах Правобережного Лісостепу України, і визначити особливості накопичення окремих сполук у різних видах рослинної сировини.

Методи дослідження. Об'єкти дослідження – листя, стебла та суцвіття вітексу священного та вітексу коноплеподібного, зібрані у фазу цвітіння на території Національного ботанічного саду імені М. М. Гришка НАН України влітку 2012 року.

Для проведення мікрохімічних реакцій на поперечний зріз свіжого листка в зоні центральної жилки наносили краплю реактиву (розчин Судану III), витримували 2 хв, промивали зріз водою очищеною і поміщали на предметне скельце в краплину води. Свіжоприготовлений мікропрепарат розглядали в тринокулярному світловому мікроскопі фірми ULAB при збільшенні в 40, 100 і 400 разів. Фотографували зрізи за допомогою цифрової дзеркальної фотокамери Canon EOS 550.

Для ідентифікації терпеноїдів методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) як досліджувані розчини використовували спиртові розчини ефірних олій вказаних видів сировини, отриманих методом перегонки з водяною парою.

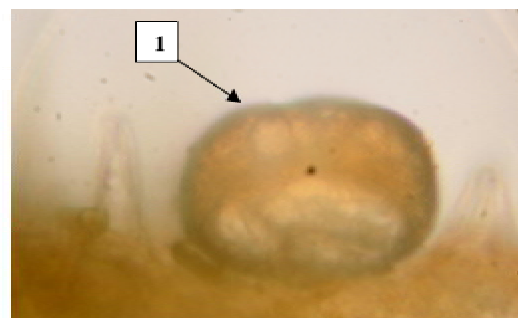
Взірцями слугували спиртові розчини α -терпінєолу, ліналоолу, 1,8-цинеолу, α -терпініл-ацетату та α -пінену. Дослідження проводили на пластинках розміром 10×10 см із силікагелем 60 F₂₅₄. Рухомою фазою – толуол, етилацетат (93 : 7). Для проявлення плям пластинку послідовно обприскували 1 % спиртовим розчин ваніліну і рівною кількістю 10 % спиртового розчину кислоти сірчаної, термостатували 5 хв при температурі +110 °C і досліджували при денному світлі.

Якісне та кількісне визначення терпенів проводили методом хромато-мас-спектрометрії з використанням внутрішнього стандарту тридекану. Для цього після відгонки з сировини леткі сполуки змивали пентаном у віали та концентрували продуванням азоту. Хроматографування здійснювали на приладі Agilent Technologies 6890 з мас-спектрометричним детектором 5973, використовуючи капілярну колонку DB-5 з внутрішнім діаметром 0,25 мм і довжиною 30 м. Швидкість газу-носія (гелій) 1,2 мл/хв. Температура нагрівача введення проби + 250 °C, температура термостату змінювалась від +50 до 320 °C зі швидкістю 4 °C/хв. Ідентифікацію компонентів проводили, використовуючи бібліотеки мас-спектрів NIST05 та WILEY 2007 в поєднанні з програмним забезпеченням для ідентифікації AMDIS та NIST.

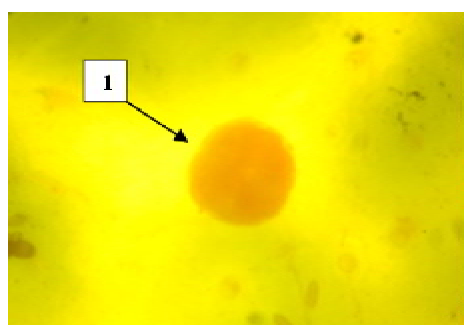
Результати й обговорення. За результатами мікрохімічної реакції з розчином Судану III (червоне забарвлення) встановлено, що ефірні олії локалізуються в ефіроолійних залозках, які мають чотири видільні клітини (рис. 1, А – Г), а також в термінальних клітинах головчастих волосків (рис. 1, Д – Ж).



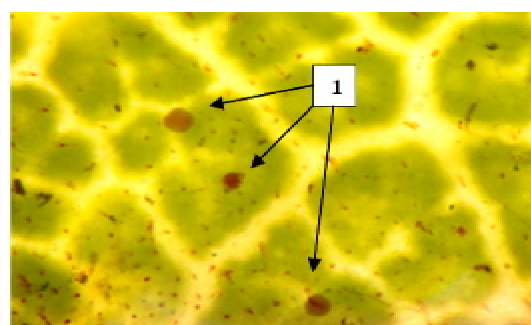
А. Ефіроолійна залозка (вигляд збоку) до проведення мікрохімічної реакції (зб. 1×1000).



Б. Ефіроолійна залозка (вигляд збоку) після проведення мікрохімічної реакції (червоне забарвлення вмісту) (зб. 1×1000).



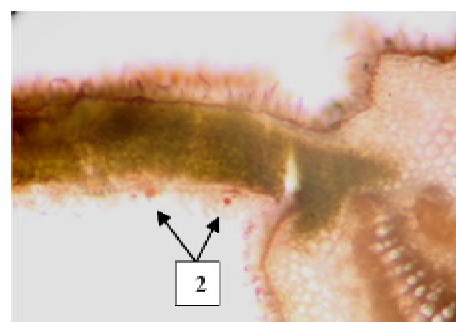
В. Ефіроолійна залозка (вигляд зверху) після проведення мікрохімічної реакції (червоне забарвлення вмісту) (зб. 1×400).



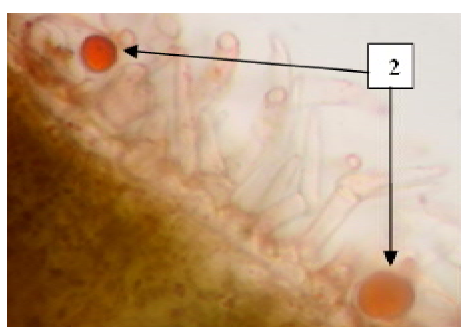
Г. Ефіроолійні залозки на нижньому епідермісі (вигляд зверху) після проведення мікрохімічної реакції (червоне забарвлення вмісту) (зб. 1×100).



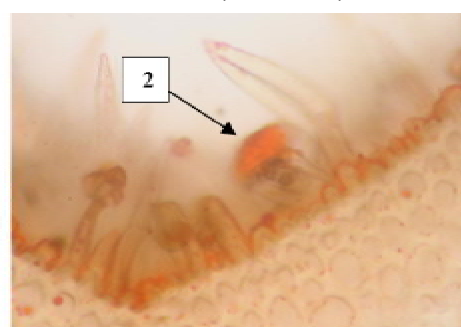
Д. Головчасті волоски (вигляд збоку) до проведення мікрохімічної реакції (зб. 1×1000).



Е. Поперечний переріз листка через центральну жилку після проведення мікрохімічної реакції (зб. 1×100).



Є. Головчасті волоски (вигляд збоку) після проведення мікрохімічної реакції (зб. 1×1000).



Ж. Головчасті волоски (вигляд збоку) після проведення мікрохімічної реакції (зб. 1×1000).

Рис. 1. Результати мікрохімічної реакції з Суданом III, проведеної на листках *Vitex agnus-castus* L. (1 – ефіроолійні залозки, 2 – головчасті волоски).

На хроматограмі витягів з листя та суцвіть вітексу священного виявлено плями, що за кольором та величиною R_f відповідають α -терпінеолу, ліналоолу, 1,8-цинеолу, α -терпініл-ацетату та α -пінену, у стеблах же 1,8-цинеол та α -пінен відсутні або містяться в кількості, яка виходить за межі визначення даною методикою. У суцвіт-

тях та листі вітексу коноплеподібного виявлено α -терпінеол та ліналоол. У стеблах даним методом виявлено лише α -терпінеол.

Методом хромато-мас-спектрометрії у досліджуваній сировині визначено 85 сполук, з них ідентифіковано 75 (табл.1).

Таблиця 1. Компонентний склад ефірної олії вітексів залежно від ботанічного виду та типу сировини, мг/кг

Компоненти	<i>Vitex agnus-castus</i>			<i>Vitex cannabifolia</i>		
	суцвіття	листки	стебла	суцвіття	листки	стебла
1	2	3	4	5	6	7
цис-3-гексен-1-ол	-	-	-	-	2,1	-
α -пінен	1,5	0,8	-	-	3,4	0,2
гептаналь	-	-	2,8	-	-	-
сабінен	5,5	3,1	-	-	57,4	0,2
β -пінен	-	-	3,4	-	-	-
1-октен-3-ол	-	-	-	-	-	1,4
фенол	-	-	-	1,7	-	-
мірцен	4,1	2,7	8,3	-	0,9	-
α -феландрен	2,6	5,2	10,7	-	-	0,5
α -терпінен	-	-	9,5	-	3,3	0,5
1,3,8-пара-ментатрієн	3,8	6,2	6,8	-	-	-
фенілацетальдегід	-	-	-	2,1	-	-
β -феландрен	-	-	22,6	-	13,0	0,9
лімонен	-	-	19,9	2,2	21,4	2,2
1,8-цинеол	94,1	136,5	-	-	-	-
γ -терпінен	3,5	8,1	4,3	-	16,4	0,5
транс-сабіненгідрат	2,9	8,7	5,1	-	4,8	1,8
пара-, α -диметилстирен	-	-	5,5	-	-	-
терпінолен	1,4	4,1	4,3	-	-	-
цис-сабіненгідрат	-	-	20,0	-	9,0	3,0
ліналоол	11,5	21,1	14,6	14,5	3,8	3,3
пара-мент-2-ен-1-ол	-	-	-	-	3,0	0,7
2-етилкапронова кислота	-	-	-	7,9	-	1,4
пінокарвон	3,2	-	-	-	-	-
вербенон	-	-	10,9	-	-	-
2-метилбензофуран	15,3	27,0	-	9,3	6,3	-
криптон	-	-	9,7	-	-	-
δ -терпінеол	-	20,0	56,3	-	-	1,9
терпінен-4-ол	21,1	76,5	72,9	4,3	67,9	18,2
α -терпінеол	50,5	181,9	240,8	7,0	9,2	7,1
деканаль	-	-	-	-	-	0,8
цитронелол	6,9	21,6	42,3	-	-	-
α -іонон	-	-	-	6,6	9,3	2,0
дигідроедулан II	-	5,5	-	5,1	-	2,3
δ -елемен	-	-	161,2	86,2	64,1	28,3
α -терпінілацетат	126,2	213,1	79,4	-	-	3,7
цитронелілацетат	8,8	-	9,9	-	-	-
β -бурбонен	-	-	-	-	-	5,6
β -елемен	13,8	16,2	43,1	188,4	92,7	41,5
α -гур'юнен	-	-	24,5	-	-	-
β -каріофілен	420,3	386,8	388,5	3367,0	1089,9	563,8

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7
γ-елемен	-	-	-	54,3	-	10,3
транс- α -бергамотен	16,1	9,2	-	-	-	-
цис- β -фарнезен	20,9	11,5	52,0	-	-	-
гумулен	24,4	12,4	55,3	266,3	108,1	41,5
аромадендрен	-	-	-	70,4	13,6	-
β -фарнезен	-	-	-	-	-	18,9
транс- β -фарнезен	208,9	338,1	952,3	-	-	-
α -аморфен	13,1	19,0	-	-	-	-
гермакрен D	9,1	12,5	62,6	136,6	75,7	32,3
α -фарнезен	-	-	54,3	-	-	-
β -селінен	-	-	-	212,7	20,0	11,1
α -селінен	-	-	-	312,1	54,1	24,5
гермакрен A	-	-	-	-	-	3,0
біциклогермакрен	102,5	112,5	199,7	-	-	-
α -аморфен	-	-	-	-	-	2,6
γ -кадінен	17,5	13,4	47,1	-	-	2,6
7-епі- α -селінен	-	-	-	13,3	-	-
δ -кадінен	9,1	7,5	19,2	15,1	5,5	3,2
елемол	-	-	-	71,5	-	5,6
каріофіла-2(12),6(13)-дієн-5-он	-	-	-	93,1	7,7	7,3
пальострол	19,1	22,2	90,2	-	-	-
спатуленол	99,9	111,6	886,6	235,1	34,0	38,7
каріофіленоксид	11,2	16,6	143,4	135,5	112,4	33,5
гумуленоксид	-	-	-	-	15,9	7,9
глобулол	5,4	4,7	16,2	-	-	-
віридіфлорол	79,9	72,1	419,9	-	-	-
каріофіла-4(12),8(13)-дієн-5-ол	-	-	-	452,0	84,3	29,0
каріофіла-3,8(13)-дієн-5-ол	-	-	-	-	-	7,2
епі- α -кадінол	83,7	75,9	679,6	-	-	-
α -кадінол	7,8	10,2	58,1	-	-	-
α -бісаболол	18,7	12,4	74,9	-	-	-
α -циперон	-	-	-	22,5	-	-
міристинова кислота	-	-	248,1	-	-	20,7
ВСЬОГО	1645,4	2114	6187,5	6454,3	2058,7	1004,7

Встановлено, що головним чином до складу ефірної олії вказаних об'єктів входять сесквітерпеноїди. Найбільшу кількість сполук виявлено у стеблах вітексу священного та суцвіттях вітексу коноплеподібного. Спільними для усіх досліджуваних зразків виявились 11 речовин. У суцвіттях та листі вітексу священного домінують β-каріофілен та транс-β-фарнезен, у стеблах вітексу священного – транс-β-фарнезен, спатуленол та епі-β-кадінол, у всіх видах сировини вітексу коноплеподібного значно переважає β-каріофілен при повній відсутності транс-β-фарнезену. Характерною ознакою вітексу священного є наявність епі-β-кадінолу (до 679,6 мг/кг).

Незважаючи на те, що β-каріофілен характерний для усіх досліджуваних видів сировини, лише

у сировині вітексу коноплеподібного встановлено у велику кількість (до 452 мг/кг) таких його оксипохідних, як каріофіла-2(12),6(13)-дієн-5-он, каріофіла-4(12),8(13)-дієн-5-ол та каріофіла-3,8(13)-дієн-5-ол. Також відмінністю сировини вітексу коноплеподібного є наявність α-іонону, α- та β-селінену. Всупереч даним літератури [3], 1,8-цинеол у сировині вітексу коноплеподібного не виявлено. Результати якісного виявлення терпенів методом ТШХ не суперечать даним хромато-маспектрометричного визначення.

Висновки. У результаті проведених мікрохімічних реакцій встановлено, що ефірні олії локалізуються в ефіроолійних залозках та в термінальних клітинах головчастих волосків.

Найвищий вміст ефірної олії встановлено в стеблах вітексу священного (6187,5 мг/кг) та

суцвіттях вітексу коноплеподібного (6454,3 мг/кг). Серед ідентифікованих сполук кількісно переважають сесквітерпени.

Основним компонентом ефірної олії вітексу коноплеподібного є β -каріофілен, вміст якого коливається від 52,17 % у суцвіттях до 56,12 % у стеблах.

Для стебел вітексу священного характерним

є переважання транс- β -фарнезену (15,39 %), спатуленолу (14,33 %) та епі- α -кадінолу (10,98 %). У листі та суцвіттях домінує β -каріофілен (25,54 та 18,30 % відповідно).

Видоспецифічними компонентами можна назвати α - та β -селінен у сировині вітексу коноплеподібного та транс- β -фарнезен - у надземних органах вітексу священного.

Література

1. Chantaronthai P. A Revision of the Genus Vitex (Lamiaceae) in Thailand / P. Chantaronthai // Tropical Natural History. – 2011. – Vol. 11(2). – P. 91–118.
2. Ganapaty S. Phytoconstituents and biological activities of Vitex – a review / S. Ganapaty, K.N. Vidyadhar // Journal

of Natural Remedies. – 2005. – Vol. 5(2). – P. 75–95.

3. Galletti G. C. Essential Oil Composition of Vitex agnus-castus L. from Calabria, Southern Italy / G.C. Galletti, M.T. Russo, P. Bocchini // Rapid Communications in Mass Spectrometry. – 1996. – Vol. 10 (11). – P. 1345–1350.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФИРНОГО МАСЛА ЛИСТЬЕВ, СТЕБЛЕЙ И СОЦВЕТИЙ VITEX AGNUS-CASTUS L. И V. CANNABIFOLIA SIEB

О. В. Ющишена¹, А. А. Цуркан¹, О. А. Кораблева², Н. П. Ковальская³

¹ГУ "Институт фармакологии и токсикологии НАМНУ", Киев

²Национальный ботанический сад имени Н. Н. Гришко НАН Украины, Киев

³Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Резюме: в статье приведены результаты качественного и количественного определения компонентного состава эфирного масла листьев, стеблей и соцветий витекса священного и витекса коноплевидного, собранных на территории Украины, методами тонкослойной хроматографии и хромато-масс-спектрометрии. Установлено, что главным компонентом эфирного масла разных видов сырья витекса коноплевидного является β -кариофиллен (до 56,12 %), в соцветиях и листьях витекса священного доминируют β -кариофиллен (25,54 % и 18,30 % соответственно) и транс- β -фарнезен, в стеблях витекса священного – транс- β -фарнезен (15,39 %), спатуленол (14,33 %) и эпи- β -кадиол (10,98 %).

Ключевые слова: Vitex agnus-castus L., Vitex cannabifolia Sieb., эфирное масло, β -кариофиллен, транс- β -фарнезен, хромато-масс-спектрометрический метод.

INVESTIGATION OF ESSENTIAL OILS FROM LEAVES, STEMS AND INFLORESCENCES OF VITEX AGNUS-CASTUS L. AND V. CANNABIFOLIA SIEB

О. В. Yushchyshena¹, О. О. Tsurkan¹, О. А. Korablyova², N. P. Kovalska³

¹SI 'Institute of Pharmacology and Toxicology of NAMSU', Kyiv

²National Botanical Garden by M. M. Hryshko of NAS of Ukraine, Kyiv

³National Medical University by O. O. Bohomolets, Kyiv

Summary: the results of quantitative and qualitative analysis of chaste tree and chinese chaste tree (plants were grown in Ukraine) essential oils' components were presented. The analysis was acted by methods of thin-layer chromatography and gas chromatography - mass spectrometry. It was found, that the main component in essential oil of different V. cannabifolia Sieb. raw materials is β -caryophyllene (up to 56,12 %). The major compounds in leaves and stems of V. agnus-castus L. are β -caryophyllene (according 25,54 % and 18,30 %) and trans- β -farnesene. The main terpenes in chaste tree' stems are trans- β -farnesene (15,39 %), spatulenol (14,33 %) and epi- β -cadinol (10,98 %).

Key words: Vitex agnus-castus L., Vitex cannabifolia Sieb., essential oils, β -caryophyllene, trans- β -farnesene, chromatography-mass spectrometry method.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. С. М. Марчишин

УДК 582.28+581.19+576.345

ОЧИСТКА ФУРАНОЛАКТАРАНА З БАЗИДИОМ СИРОЇЖКИ ЧОРНОЇ (RUSSULA ADUSTA (PERS. EX FR.) FR.)

©В. О. Антонюк

Інститут біології клітини НАН України

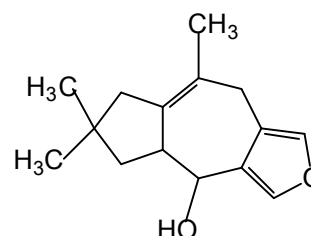
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: з висушених базидієм сиріжки чорної (*Russula adusta* (Pers. ex Fr.) Fr.) шляхом екстракції метилен хлоридом одержано екстракт, який містив речовину з жовто-зеленою флуоресценцією з таким самим значенням Rf, як і у аналогічному екстракті з базидієм *Lactarius pergamenus* (Fr.) Fr. При розділенні на колонці силікагелю цього екстракту з послідовною зміною розчинників речовину було очищено і досліджено її фізико-хімічні властивості. Встановлено, що одержана речовина – сесквітерпен 3,14,15-триметилфуранолактаран-8-ол є ідентичною до речовини, одержаної нами раніше з базидієм *Lactarius pergamenus*. Очищена речовина має антимікробну, протигрибкову і антипроліферативну активність і може становити практичний інтерес. Через інтенсивну флуоресценцію в УФ-світлі на ТШХ вона може бути також використана в хемосистематичних дослідженнях для більш точного визначення систематичного положення того чи іншого виду грибів родини Russulaceae.

Ключові слова: *Russula adusta*, *Lactarius pergamenus*, сесквітерпени, 3,14,15-триметилфуранолактаран-8-ол, очистка, властивості.

Вступ. Базидіальні гриби можуть бути джерелом різноманітних БАР медичного призначення, однак через певні обставин їх потенціал використовується поки що не повною мірою. Серед базидіальних грибів можна виділити велику за кількістю видів та поширеністю в лісах України родину сиріжкових (Russulaceae), метаболіти яких виявляють противірусну, антибактеріальну, антипроліферативну та цитотоксичну дію [1]. Ця родина складається лише з двох родів – *Russula* (сиріжка) і *Lactarius* (хрящ-молочник). Найважливішою ознакою, за якою ці роди можна відрізнити, – це наявність у базидіомах хрящів-молочників молочного соку. У роді сиріжка цей сік відсутній. Молочний сік у грибах роду *Lactarius* містить цілий комплекс речовин, одні з яких мають антимікробну, протигрибкову або відлякуючу для тварин дію, а інші стабілізують емульсію. Поки гриби молоді і базидіоми наповнені молочним соком, деякі з видів *Lactarius* не зазнають пошкодження мікроорганізмами, грибками і червами. До них належить хрящ-молочник пергаментний (*Lactarius pergamenus* (Fr.) Fr.), хімічний склад якого нами досліджувався раніше [2, 3]. Результатом цих досліджень було встановлення факту, що серед ліпофільних речовин найбільшою антипроліферативною та протигрибковою активністю володіє сесквітерпенової природи сполука, структуру якої було визначено за допомогою мас- та ЯМР-спектроскопії. Сукупні дані мас-спектроскопії і ЯМР ^1H аналізу дозволили при-

пустити, що одержана речовина є 6,6,8-триметил-4,4а,5,6,7,9-гексагідро-2-оксациклопента[f]азулен-4-олом, або 3,14,15-триметилфуранолактаран-8-олом із наступною структурою:



Це жовта, схожа на олію густа рідина, без запаху, застигає у тверду масу при температурі мінус $(17 \pm 1)^\circ\text{C}$ і є добре розчинною в метанолі, етанолі, гексані, ацетоні, димексиді, але не розчинна у воді. Характерною ознакою цієї речовини є також інтенсивна жовто-зелена флуоресценція в УФ-світлі при розгляді пластинок силуфолу, на яких проводили її хроматографування. Ця речовина цікава тим, що може бути використана для лікування мікозів стоп, викликаних *Candida albicans*, якщо її ввести у мазеву основу [4]. Необхідно зазначити, що у свіжих базидіомах *Lactarius pergamenus* її немає, вона з'являється лише в процесі сушки базидію.

Через те, що названа речовина може становити певний практичний інтерес, ми вирішили встановити, чи можуть бути джерелом її одержання інші споріднені гриби родини Russulaceae. В результаті пошуку було виявлено, що подібна

жовто-зелена флуоресценція спостерігається в тонкошарових хроматограмах ліпофільних екстрактів цілого ряду інших грибів родини Russulaceae. І чи не найбільш інтенсивне світіння спостерігалось для ліпофільного екстракту сушених грибів сиріжки чорної (*Russula adusta* (Pers. ex Fr.) Fr. Тому цей гриб обрано нами для одержання сполуки з жовто-зеленою флуоресценцією і встановлення її ідентичності з речовиною такого ж світіння, одержуваної з базидієм *Lactarius pergamenus*.

Методи дослідження. Базидіоми грибів заготовляли у період їх масової появи у липні-серпні в мішаному лісі Сколівського району Львівської області. Протягом 12 год після збору їх доставляли у лабораторію. Їх поміщали в сушильну шафу при +52 °C, де їх протягом 24 – 48 год висушували.

У роботі використовували силікагель для колонкової хроматографії фірми Chemapol (Чехія) L40/160 меш, розчинники: метанол, н-гексан, етилацетат, ацетон, метиленхлорид (всі – ч.д.а.).

Висушені в сушильній шафі базидіоми сиріжки чорної та хряща-молочника пергаментного подрібнювали до порошку ($d < 0,5$), поміщали в апарат Соксклета і протягом 3-х год екстрагували метилен хлоридом. З одержаних екстрактів відганяли до невеликого об'єму розчинник, рештки якого випаровували у сушильній шафі при +52 °C. Одержаний сухий залишок зважували на аналітичних вагах.

Далі розділення одержаної суміші речовин сиріжки чорної здійснювали хроматографією на колонці силікагелю. З цією метою 0,5 г темно-коричневої густої маси, одержаної шляхом екстракції метилен хлоридом, розчиняли в 3,0 мл н-гексану (ч.д.а.), нерозчинений залишок відцентрифугували, висушували і зважували, а прозорий гексановий розчин наносили на колонку силікагелю Л 40/160 висотою 14 см і діаметром 1,5 см, яку було попередньо промито чистим н-гексаном. Збирали фракції по 1,5 мл в попередньо зважені на аналітичних вагах пробірки. Після того, як нанесений зразок увійшов в колонку, її мили послідовно наступними розчинниками: н-гексан (60 мл), гексан-етилацетат 7,5 : 1 (75 мл), гексан-етилацетат-метанол 4:2:1 (80 мл), і на кінець, метанолом (60 мл). Після цього колонка повністю очистилась від барвних речовин. Наявність фуранолактарану у фракціях визначали шляхом ТШХ у системі гексан-етилацетат 7,5 : 1 при перегляді хроматограм в УФ-світлі. Далі фракції поміщали в термостат, нагрітий до +50 °C і розчинник випаровували. Потім зважували кожену фракцію і будували графік № фракції – маса речовини у ній. Для остаточної очистки фуранолактарану

фракції, що його містили, об'єднували і проводили повторну хроматографію на колонці силікагелю. З цією метою 56 мг речовини з фракцій № 40 – 43 розчиняли в 1 мл н-гексану при +30 °C і наносили на колонку силікагелю Л 40/160 (висота – 10 см, діаметр – 1,2 см). Колонку промивали послідовно н-гексаном (20 мл), сумішшю н-гексан – ацетон 10:1 (30 мл) і сумішшю н-гексан – ацетон – етилацетат 4:2:1 (50 мл), збираючи фракції об'ємом 1 мл.

За допомогою ТШХ на пластинках "Силуфол" у одержаних фракціях виявляли речовину, що дає жовто-зелену флуоресценцію в УФ-світлі. Фракції, у яких спостерігалась лише жовто-зелена флуоресценція в УФ-світлі, без домішки інших свічень об'єднували, а розчинник випаровували. У одержаній речовині визначали температуру плавлення, розчинність у органічних розчинниках і воді, вимірювали УФ-спектр, а також визначали, чи спостерігається зниження температури плавлення при змішування з відомим зразком фуранолактарану, який було одержано з *Lactarius pergamenus*.

Результати й обговорення. З 30 г висушених подрібнених базидієм *Russula adusta* екстракцією метилен хлоридом було одержано 0,537 г темно-коричневої маси (1,79 %), коли за тих же умов з висушених базидієм *Lactarius pergamenus* було одержано 2,161 г (6,86 %) світлої жовто-коричневої твердої маси. Тверда консистенція екстракту висушених базидієм *Lactarius pergamenus* пояснюється високим вмістом стеаринової кислоти. Її вміст у метилен хлоридному екстракті може сягати 50 % і більше. У базидіомах *Russula adusta* стеаринова кислота відсутня [2]. Графік виходу маси речовин з колонки (рис. 1) показує, що у такому екстракті можна виділити щонайменше 7 різних фракцій, які відрізняються консистенцією, кольором та розчинністю. Речовина з жовто-зеленою флуоресценцією в УФ-світлі, яка за значенням R_f відповідала фуранолактарану *Lactarius pergamenus*, містилася у фракціях № 40 – 44.

Після доочистки об'єднаних фракцій хроматографією на колонці силікагелю (див. матеріали і методи) було одержано 42,3 мг світло-жовтої мазеподібної речовини добре розчинної у метанолі, гексані, метилен хлориді, ацетоні з максимумом поглинання в УФ-світлі при 230 нм. Одержана речовина мала температуру плавлення мінус 17 °C і не давала депресії температури плавлення при змішуванні із зразком 3,14,15-триметилфуранолактаран-8-олу, який було одержано із базидієм *Lactarius pergamenus*. З цього можна зробити висновок, що обидві речовини є ідентичними.

Ця речовина виявляла певну антимікробну активність (проти *Staphylococcus aureus*) та досить

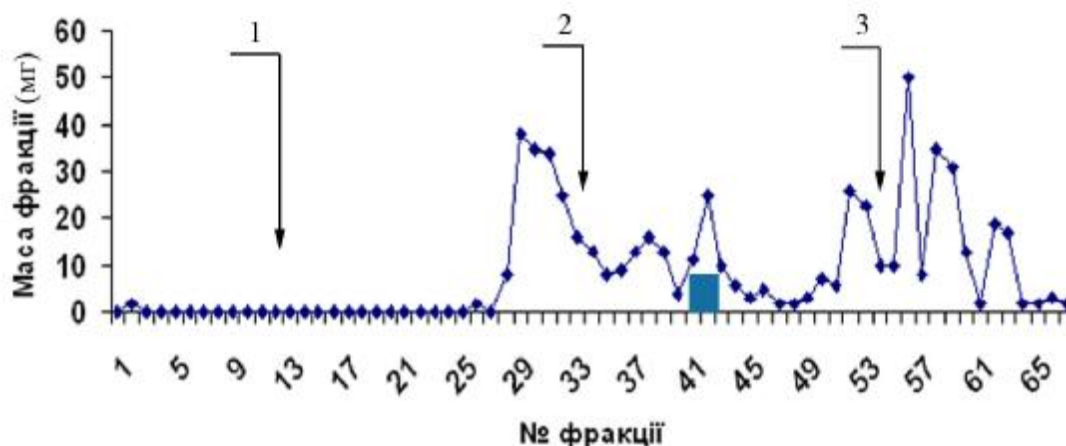


Рис. 1. Розділення метиленхлоридного екстракту *Russula adusta* на колонці силікагелю.

Примітки: цифрами позначено місця нанесення розчинників: 1 – гексан – етилацетат (7,5:1); 2 – гексан – етилацетат – метанол (4:2:1); 3 – метанол. Фракції, які були відібрані для подальшої очистки, позначені прямокутником.

виражену протигрибкову (проти *Candida albicans*) і цитотоксичну активність проти клітин мишачого лейкозу лінії L1210 [3, 4]. Разом з тим вона відсутня у свіжих грибах як *Lactarius pergamenus*, так і *Russula adusta*, утворюючись при сушці базидіом грибів при підвищеній температурі з більш лабільних попередників. У *Lactarius pergamenus* такими попередниками є дуже пекучі на смак діальдегіди, які утворюються на повітрі при пошкодженні базидіом з біологічно неактивних попередників, зокрема, із стеарату велютіналу [5]. Ось чому ліпофільні екстракти *Lactarius pergamenus* мають високий вміст стеаринової кислоти. У *Russula adusta* цілком очевидно таких стеаратів немає. Про це свідчить і відсутність пекучого смаку в сировіжці чорної та різний ступінь захищеності проти грибних паразитів. Так, якщо молоді гриби *Lactarius pergamenus* практично не бувають червивими, то дуже важко знайти базидіоми *Russula adusta*, які не пошкоджені личинками грибної мухи. Кінцеві продукти перетворень сесквітерпенів у різних грибів родини *Russulaceae* часто є одними і тими ж. Логічно було б вважати, що первинні продукти, які ведуть до утворення фуранолактарану, які містяться у свіжих грибах *Russula adusta*, мають вищу захис-

ну активність, але дія їх не є універсальною. Високий вміст цього фуранолактарану у *Russula adusta*, на відміну від інших грибів роду *Russula*, свідчить про філогенетичну близькість сировіжки чорної до роду *Lactarius*, на це вказують і ряд морфологічних ознак.

Висновки. Застосовуючи хроматографію на силікагелі за розробленою нами методикою з метилен хлоридного екстракту висушених базидіом сировіжки чорної (*Russula adusta*) можна ізолювати 3,14,15-триметилфуранолактаран-8-ол з виходом 0,14 % від початкової маси базидіом. Ця речовина утворюється в процесі сушки з більш лабільних первинних речовин і була нами раніше ізольована з базидіом *Lactarius pergamenus*. Виявлення цієї речовини у висушених базидіомах сировіжки чорної свідчить про подібність хімічного складу грибів родів *Russula* і *Lactarius*. Ця речовина може становити певний практичний інтерес, оскільки проявляє протигрибкову і антимікробну активність. Через інтенсивне світіння в УФ-світі на ТШХ вона може бути також використана в хемосистематичних дослідженнях для більш точного визначення систематичного положення того чи іншого виду грибів родини *Russulaceae*.

Література

1. Lindequist U. The pharmacological potential of mushrooms / U. Lindequist, T. Niedermeyer, W. – D. Julich // *eCAM*. – 2005. – Vol. 2, N 3. – P. 285–299.
2. Хімічний склад вимороженого метанольного екстракту базидіом справжніх грибів / Л. В. Панчак, М. В. Цивінська, В. О. Антонюк [та ін.] // *Біотехнологія*. – 2011. – Т. 4, № 5. – С. 90–96.
3. Хімічний склад та антипроліферативна активність

- фракцій метанольного екстракту базидіом *Lactarius pergamenus* (Fr.) Fr / Л. В. Панчак, О. Ю. Ключівська, М. В. Цивінська [та ін.] // *Біотехнологія*. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 78 – 85.
4. Пат. 54969 Україна, МПК А61К9/06, А61К35/84. Мазева композиція для зовнішнього лікування мікозів стоп / О. І. Зайченко, Л. В. Панчак, В. О. Антонюк [та ін.]; заявник і патентовласник О. І. Зайченко,

Л. В. Панчак, В. О. Антонюк, О. О. Немченко, С. Б. Гошкіна, М. В. Цивінська, Р. С. Стойка, О. П. Корнійчук, В.В. Данилейченко – № и 2010 08043 ; заявл. 29.06.2010 ; опубл. 25.11.2010, Бюл. №22.

5. Jonassohn M. Sesquiterpenoid unsaturated dialdehydes. Structural properties that affect reactivity and bioactivity/ M. Jonassohn // Doctoral thesis. – Lund University (Sweden): Lund, 1996. – 83 p.

ОЧИСТКА ФУРАНОЛАКТАРАНА ИЗ БАЗИДИОМ ПОДГРУЗКА ЧЁРНОГО (RUSSULA ADUSTA (PERS. EX FR.) FR.)

В. А. Антонюк

Институт биологии клетки НАН Украины

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: из высушенных базидиом подгрузка чёрного (*Russula adusta* (Pers. ex Fr.) Fr.) путём экстракции метилен хлоридом получен экстракт, который содержал вещество с жёлто-зелёной флюоресценцией с теми самими значениями R_f , что и у аналогичного экстракта из базидиом *Lactarius pergamenus* (Fr.) Fr. При разделении этого экстракта на колонке силикагеля с последовательной сменой растворителей вещество было очищено и исследовано его физико-химические свойства. Установлено, что полученное вещество – сесквитерпен 3,14,15-триметилфуранолактаран-8-ол и является идентичным к веществу, полученному нами ранее из базидиом *Lactarius pergamenus*. Очищенное вещество имеет антимикробную, противогрибковую и антипролиферативную активность и может представлять практический интерес. Через интенсивную флюоресценцию в УФ-свете на ТСХ оно может быть также использовано в хемосистематических исследованиях для более точного определения систематического положения того или иного вида грибов семейства Russulaceae.

Ключевые слова: *Russula adusta*, *Lactarius pergamenus*, сесквитерпены, 3,14,15-триметилфуранолактаран-8-ол, очистка, свойства.

PURIFICATION OF FURANOLACTARANE FROM BASIDIOMES WINECORK BRITTLLEGILL (RUSSULA ADUSTA (PERS. EX FR.) FR.)

V. O. Antonyuk

Institute of Cell Biology of NAS of Ukraine

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

Summary: an extract from dried up basidiomes of Winecork brittlegill (*Russula adusta* /Pers. ex Fr./ Fr.) by extraction with methylene chloride was received. The extract contained a substance with yellow-green fluorescence with the same value of R_f , as in the analogical extract from basidiomes of *Lactarius pergamenus* (Fr.) Fr. At division of this extract on a silicagel column with the successive change of solvents a substance was purified and its physical and chemical properties were analyzed. It was determined, that the purified substance is a sesquiterpene of 3,14,15-trimethylfuranolactarane-8-ol and it is identical to the substance obtained before from *Lactarius pergamenus* basidiomes. The purified substance exerts antimicrobial, antifungal and antiproliferative activity and can be of practical interest. Using intensive fluorescence in UV-light on TLC this substance can be also used in chemosystematic research for more exact determination of systematic position of the type of mushrooms of Russulaceae family.

Key words: *Russula adusta*, *Lactarius pergamenus*, sesquiterpenes, 3,14,15-trimethylfuranolactarane-8-ol, purification, properties.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. В. М. Ковальовим

УДК 582.736.3-035.27-07:547.814.5

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗІ СТАНДАРТИЗАЦІЇ СТУЛОК ПЛОДІВ КВАСОЛІ ЗА ВМІСТОМ ФЛАВОНОЇДІВ

©Л. В. Вронська

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: досліджено якісний склад флавоноїдів стулок плодів квасолі, запропоновано ТШХ методику ідентифікації та спектрофотометричну методику їх кількісного визначення.

Ключові слова: стулки плодів, квасоля звичайна, флавоноїди, стандартизація.

Вступ. В Україні вирощуються різні сорти квасолі звичайної для отримання овочевої продукції, а стулки бобів застосовують у лікарських цілях [1-3]. У медицині стулки плодів квасолі відомі під назвою *Phaseoli pericarpium*, мають цукрознижуючу дію завдяки чому їх називають "рослинним інсуліном" і вважається, що стулки плодів всіх сортів квасолі звичайної придатні для застосування. Так, відомо, що одна склянка настою стулок квасолі відповідає 3 одиницям інсуліну [1]. Для підсилення цукрознижувального ефекту їх застосовують в сумішах з іншою лікарською рослинною сировиною (ЛРС), наприклад, з листям чорниці звичайної. Як лікарські засоби зареєстровано квасолі стулки плодів (ЗАТ "Ліктрави", Україна) і збір "Арфазетин" (ЗАТ "Ліктрави", Україна), у складі якого є чорниці звичайної пагони, квасолі звичайної стулки плодів, елеутерококу колючого кореневища і корені, шипшини плоди, хвоща польового трава, звіробою трава, ромашки квітки.

Для забезпечення доведеного і відтворюваного фармакологічного ефекту лікарського засобу необхідним є становлення чітких його якісних і кількісних характеристик. Рівень стандартизації ЛРС стулок плодів квасолі на сьогодні є недостатнім – відсутня об'єктивна ідентифікація і кількісне визначення цієї сировини. У відповідній аналітико-нормативній документації наведено опис ЛРС, а саме: вимоги мікроскопічного дослідження, втрати у масі при висушуванні, показників золи не розчинної в кислоті хлористоводневій, сторонніх домішок різного походження, ситового аналізу, органічних і мінеральних домішок; кількісним показником якості обрано вміст екстрактивних речовин, які вилучаються 40 % спиртом. Така методологія стандартизації ЛРС не відповідає сучасним підходам до встановлення критеріїв якості ЛЗ. Тому актуальним є вивчення БАР стулок плодів квасолі звичайної з метою вибору з них активних або

аналітичних маркерів для встановлення об'єктивних ідентифікаційних і кількісних показників якості даної ЛРС.

Мета дослідження – вивчення складу і вмісту флавоноїдів стулок плодів квасолі звичайної, розробка методик ідентифікації і кількісного визначення.

Методи дослідження. Дослідження проводили на семи зразках стулок плодів, які належали до кущового типу квасолі звичайної.

Дослідження якісного складу флавоноїдів проводили методом ТШХ, для кількісного визначення застосовували спектрофотометрію.

Для ідентифікації флавоноїдів використовували стандартні зразки рутину, лютеолін-7-О-глюкозиду, апігенін-7-О-глюкозиду, кверцитрину, ізокверцитрину, гіперозиду, кверцетину, лютеоліну, апігеніну, кемпферолу, нарингеніну, мірицетину, ізорамнетину (Sigma, Aldrich, Fluka). У методі тонкошарової хроматографії застосували хроматографічні пластинки Silica gel 60 F254 ("Merck", Німеччина), а також хроматографічні камери, прилад для нанесення проб Linomat 5 і лампу для перегляду хроматограм в ультрафіолетовому світлі ("CAMAG", Швейцарія).

Використовували етилацетат, кислоту оцтову льодяну, кислоту мурашину безводну, аміноетиловий ефір дифенілборної кислоти та макрогол 400 кваліфікації, яка відповідає вимогам ДФУ, а також готували за тими ж вимогами їхні розчини чи рухомі фази з ними [4].

Результати й обговорення. Щодо якісного складу флавоноїдів стулок плодів квасолі звичайної відомо про присутність глікозидів (глюкуронозидів і глюкозидів) кверцетину й кемпферолу [1-3]. Для ідентифікації глікозидних форм флавоноїдів застосовували три системи розчинників: 1 – мурашина кислота – вода – етилацетат (6:9:90), 2 – етилацетат – оцтова кислота – вода (5:1:1) і 3 – мурашина кислота – оцтова кислота – вода – етилацетат (7,5:7,5:17:

7,5). Вилучення флавоноїдів проводили шляхом кип'ятіння 2 г подрібненої сировини з 25 мл метанолу протягом 1 год. Проявку хроматограм проводили в ультрафіолетовому (УФ) світлі з довжиною хвилі 365 нм після попередньої їх обробки метанольними розчинами аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти та макрогону 400. Флавоноїди, які мають агліконом квер-

цетин, при перегляді у вказаному УФ-світлі, виявляються як зони з оранжевою флуоресценцією. Результати дослідження 7 зразків ЛРС квасолі стулки плодів наведено в таблиці 1.

Результати ТШХ-досліджень, отримані в трьох системах розчинників, дозволяють ідентифікувати в усіх зразках рутин, в двох системах – ізокверцитрин, а також в окремих зразках дослі-

Таблиця 1. Результати дослідження якісного складу флавоноїдів глікозидів квасолі стулки плодів

Значення R _f зони на хроматограмах витягів із 1–7 зразків квасолі стулки плодів						
1	2	3	4	5	6	7
Система 1						
0,06 (рутин)	0,06 (рутин)	0,06 (рутин)	0,06 (рутин)	0,06 (рутин)	0,06 (рутин)	0,06 (рутин)
0,16 (інтенсивна оранжева зона)	0,16 (інтенсивна оранжева зона)	0,16 (інтенсивна оранжева зона)	0,16 (інтенсивна оранжева зона)	0,16 (інтенсивна оранжева зона)	0,16 (інтенсивна оранжева зона)	0,16 (інтенсивна оранжева зона)
0,25 (ізоквер- цитрин)	0,23 (ізоквер- цитрин)	0,24 (ізоквер- цитрин)	0,23 (ізоквер- цитрин)	0,24 (ізоквер- цитрин)	0,25 (ізоквер- цитрин)	0,24 (ізоквер- цитрин)
0,28 (фіол.)	-	-	0,28 (фіол.)	-	0,28 (фіол.)	0,28 (фіол.)
0,71 (блід.- фіол.)	0,71 (блід.- фіол.)	-	0,71 (блід.- фіол.)	0,71 (блід.- фіол.)	0,71 (блід.- фіол.)	0,71 (блід.- фіол.)
0,78 (блід.- фіол.)	0,78 (блід.- фіол.)	-	0,78 (блід.- фіол.)	-	0,78 (блід.- фіол.)	0,78 (блід.- фіол.)
0,82 (блід.- фіол.)	-	-	0,82 (блід.- фіол.)	0,82 (блід.- фіол.)	0,82 (блід.- фіол.)	0,82 (блід.- фіол.)
0,90 (блід.- фіол.)	0,90 (блід.- фіол.)	0,90 (блід.- фіол.)	0,90 (блід.- фіол.)	0,90 (блід.- фіол.)	0,90 (блід.- фіол.)	0,90 (блід.- фіол.)
0,94 (блід. рожев.-фіол.)	0,94 (блід. рожев.-фіол.)	0,94 (блід. рожев.-фіол.)	0,94 (блід. рожев.-фіол.)	0,94 (блід. рожев.-фіол.)	0,94 (блід. рожев.-фіол.)	0,94 (блід. рожев.-фіол.)
Система 2						
0,11 (фіол.)		0,11 (фіол.)	0,11 (фіол.)	0,11 (фіол.)	0,11 (фіол.)	0,11 (фіол.)
0,16 (рутин)	0,17 (рутин)	0,16 (рутин)	0,16 (рутин)	0,17 (рутин)	0,16 (рутин)	0,16 (рутин)
-	0,22 (оранж.)	0,25 (оранж.)	0,22 (оранж.)	0,24 (оранж.)	0,22 (оранж.)	0,22 (оранж.)
0,40 (фіол.)	-	-	0,40 (фіол.)	0,40 (фіол.)	0,40 (фіол.)	0,40 (фіол.)
0,46 (фіол.)	-	-	0,45 (фіол.)	0,45 (фіол.)	0,46 (фіол.)	0,46 (фіол.)
0,88 (оранж., кверцетин)	0,89 (оранж., кверцетин)	-	-	-	0,88 (оранж., кверцетин)	0,88 (оранж., кверцетин)
0,96 (яскр.- блак.)	0,95 (яскр.- блак.)	-	0,95 (яскр.- блак.)	0,95 (яскр.- блак.)	0,95 (яскр.- блак.)	0,96 (яскр.- блак.)
0,98 (яскр.- блак.)	0,98 (яскр.- блак.)	-	0,98 (яскр.- блак.)	0,98 (яскр.- блак.)	0,98 (яскр.- блак.)	0,98 (яскр.- блак.)
Система 3						
0,18 (синя)			0,18 (синя)	0,18 (синя)	0,18 (синя)	0,18 (синя)
0,29 (рутин)	0,27 (рутин)	0,29 (рутин)	0,29 (рутин)	0,29 (рутин)	0,29 (рутин)	0,29 (рутин)
0,43 (оранж.)	0,43 (оранж.)	0,42 (оранж.)	0,41 (оранж.)	0,42 (оранж.)	0,43 (оранж.)	0,43 (оранж.)
0,52 (ізоквер- цитрин)	0,52 (ізоквер- цитрин)		0,53 (ізоквер- цитрин)		0,52 (ізоквер- цитрин)	0,52 (ізоквер- цитрин)
0,58 (фіол.)	-	-	0,58 (фіол.)	0,58 (фіол.)	0,58 (фіол.)	0,58 (фіол.)
0,94 (оранж., кверцетин)	0,92 (оранж., кверцетин)	-	0,93 (оранж., кверцетин)	0,93 (оранж., кверцетин)	0,94 (оранж., кверцетин)	0,94 (оранж., кверцетин)
0,97 (інтенс. блід.-фіол.)	0,97 (інтенс. блід.-фіол.)	0,97 (інтенс. блід.-фіол.)	0,97 (інтенс. блід.-фіол.)	0,97 (інтенс. блід.-фіол.)	0,97 (інтенс. блід.-фіол.)	0,97 (інтенс. блід.-фіол.)
0,99 (інтенс. блід.-фіол.)	0,99 (інтенс. блід.-фіол.)	0,99 (інтенс. блід.-фіол.)	0,99 (інтенс. блід.-фіол.)	0,99 (інтенс. блід.-фіол.)	0,99 (інтенс. блід.-фіол.)	0,99 (інтенс. блід.-фіол.)

джуваної ЛРС кверцетин. Кращою системою розчинників для ідентифікації флавоноїдів квасолі стулок плодів, за роздільною здатністю, запропоновано вибрати першу або третю, оскільки у другій системі розчинників зони речовин дещо розмиваються, на хроматограмі як випробовуваного, так і розчину порівняння.

Для з'ясування агліконової природи флавоноїдів ми обрали такі системи розчинників для ТШХ: 1 – хлороформ – оцтова кислота (5 : 2), 2 – бензол – метанол (8 : 2). Обробку хроматограм проводили аналогічно як при випробуванні і їх глікозидних форм. Аглікони проявлялись зонами на хроматограмах з наступним ко-

льором флуоресценції: апігенін – жовто-салатової, лутеолін – жовто-оранжевої, кверцетин і мірицитин – оранжевої, кемпферол – блакитно-салатової ("морська хвиля"), ізорамнетин – світло-зеленої, нарингенін – яскраво-салатової.

Зразки для цього дослідження готували шляхом нагрівання наважки сировини з ацетоном в присутності кислоти хлористоводневої з наступним екстрагуванням агліконів етилацетатом. Для отримання випробовуваного розчину отримані етилацетатні розчини агліконів випаровували до вологого залишку і розчиняли у метанолі. Результати ідентифікації агліконів флавоноїдів ЛРС квасолі стулок плодів наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Результати дослідження якісного складу агліконів флавоноїдів квасолі стулок плодів

Значення R_f зони на хроматограмах витягів із 1–7 зразків квасолі стулки плодів						
1	2	3	4	5	6	7
Система 1						
0,13 (кверцетин)	0,16 (кверцетин)	0,14 (кверцетин)	0,15 (кверцетин)	0,14 (кверцетин)	0,15 (кверцетин)	0,15 (кверцетин)
0,32 (кемпферол)	0,32 (кемпферол)	0,32 (кемпферол)	0,31 (кемпферол)	0,32 (кемпферол)	-	0,31 (кемпферол)
0,36 (синя)	0,36 (синя)	0,36 (синя)	0,36 (синя)	0,36 (синя)	0,36 (синя)	0,36 (синя)
0,47 (синя)	0,46 (синя)	0,47 (синя)	0,47 (синя)	0,47 (синя)	0,47 (синя)	0,47 (синя)
0,55 (синя)	0,56 (синя)	0,55 (синя)	0,57 (синя)	0,55 (синя)	0,52 (синя)	0,55 (синя)
0,76 (синя)	0,76 (синя)	0,75 (синя)	0,76 (синя)	0,75 (синя)	0,75 (синя)	0,75 (синя)
0,83 (синя)	0,82 (синя)	0,82 (синя)	0,83 (синя)	0,83 (синя)	0,82 (синя)	0,83 (синя)
0,96 (блакитна)	-	0,94 (блакитна)	-	-	0,96 (блакитна)	-
система 2						
0,04 (фіол.)	0,04 (фіол.)	0,03 (фіол.)	0,04 (фіол.)	0,04 (фіол.)	0,05 (фіол.)	0,05 (фіол.)
0,26 (кверцетин)	0,24 (кверцетин)	0,24 (кверцетин)	0,26 (кверцетин)	0,26 (кверцетин)	0,26 (кверцетин)	0,24 (кверцетин)
0,37 (кемпферол)	0,37 (кемпферол)	0,37 (кемпферол)	0,37 (кемпферол)	0,36 (кемпферол)	0,36 (кемпферол)	0,37 (кемпферол)
0,46 (синьо-фіол.)	0,46 (синьо-фіол.)	0,46 (синьо-фіол.)	0,46 (синьо-фіол.)	0,46 (синьо-фіол.)	0,45 (синьо-фіол.)	0,45 (синьо-фіол.)
0,82 (блакитна)	-	0,82 (блакитна)	-	-	0,82 (блакитна)	-

Як впливає з результатів таблиці 2, агліконовий склад флавоноїдів квасолі стулок плодів представлений головним чином кверцетином, кількість кемпферолу значно менша. За роздільною здатністю, стосовно БАР квасолі стулок плодів, кращою є система 1 – хлороформ – оцтова кислота (5 : 2), у якій спостерігаються чіткі зони речовин.

Узагальнюючи отримані результати хроматографічних досліджень, можна показником якості ЛРС квасолі стулок плодів запропонувати хроматографічне виявлення флавоноїдів, а критерієм якості – наявність на хроматограмах випробовуваного розчину трьох зон флавоноїдів: зони рутину і ще двох зон оранжевої флуоресценції, одна з яких розміщується нижче зони

кислоти хлорогенової на хроматограмі розчину порівняння, а друга – вище зони гіперозиду на хроматограмі розчину порівняння.

Методика ідентифікації флавоноїдів.

Випробовуваний розчин. 2 г здрібненої на порошок сировини поміщають у конічну колбу місткістю 50 мл, додають 25 мл метанолу Р і кип'ятять на водяній бані зі зворотним холодильником 1 год. Колбу з вмістом охолоджують, отриманий витяг фільтрують через паперовий фільтр "червона стрічка" у конічну колбу місткістю 25 мл, декантуючи рідину. Колбу і фільтр промивають метанолом Р, доводячи об'єм фільтрату до позначки, перемішують.

Розчин порівняння. 0,5 мг СЗ кислоти хлорогенової (Fluka), 0,5 мг СЗ рутину (Fluka), 0,5 мг

СЗ гіперозиду (ДФУ), 0,5 мг СЗ кверцетину (Fluka) розчиняють у 10,0 мл метанолу Р.

Пластика: ТШХ силікагелева пластинка Р (5-40 мкм).

Рухома фаза: кислота мурашина безводна Р – вода Р – еталацетат Р (6:9:90) (об/об).

Нанесення перед хроматографуванням: 30 мкл випробовуваного розчину і 10 мкл розчину порівняння смугами завдовжки 0,5 см.

Висушування після хроматографування: на повітрі.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 12 см.

Висушування перед проявкою: у сушильній шафі при температурі 100 – 105 °С протягом 10 хв.

Виявлення: теплу пластинку обприскують розчином 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти Р у метанолі Р, сушать на повітрі. Потім пластинку обприскують розчином 50 г/л макрогону 400 Р у метанолі Р, сушать на повітрі протягом 30 хв і переглядають в УФ-світлі з довжиною хвилі 365 нм.

Результати: на хроматограмі розчину порівняння повинні виявлятися (у порядку зростання R_f): жовто-оранжева флуоресцююча зона,

відповідна рутину; блакитна флуоресцююча зона, відповідна кислоті хлорогеновій; жовто-оранжева флуоресцююча зона, відповідна гіперозиду; жовто-оранжева флуоресцююча зона, відповідна кверцетину.

На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися: інтенсивна жовто-оранжева флуоресцююча зона на рівні зони рутину на хроматограмі розчину порівняння; дуже інтенсивна жовто-оранжева флуоресцююча зона незначно нижче зони кислоти хлорогенової на хроматограмі розчину порівняння; інтенсивна жовто-оранжева флуоресцююча зона вище зони гіперозиду на хроматограмі розчину порівняння; 3 фіолетово-сині інтенсивні зони нижче, на рівні і вище зони кверцетину на хроматограмі розчину порівняння. Можуть виявлятися інші зони жовто-оранжевої і синьої, фіолетової та фіолетово-блакитної флуоресценції (інші біологічно активні речовини).

Аналіз і узагальнення результатів дослідження дозволяють запропонувати наступні вимоги до вигляду хроматограми випробовуваного розчину при ідентифікації флавоноїдів ЛРС квасолі стулки плодів (рис. 1).

Рис. 1. Схема хроматограми в умовах ідентифікації флавоноїдів ЛРС квасолі стулки плодів після обробки розчином аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти і макрогону при перегляді в УФ-світлі з довжиною хвилі 365 нм.

Верхня частина пластинки	
Кверцетин: жовто-оранжева флуоресцююча зона	яскраво-блакитна флуоресцююча зона фіолетово-блакитна флуоресцююча зона фіолетово-синя флуоресцююча зона
Гіперозид: жовто-оранжева флуоресцююча зона	жовто-оранжева флуоресцююча зона
Кислота хлорогенова: блакитна флуоресцююча зона	дуже інтенсивна жовто-оранжева флуоресцююча зона
Рутин: жовто-оранжева флуоресцююча зона	жовто-оранжева флуоресцююча зона
Розчин порівняння	Випробовуваний розчин

При ідентифікації глікозидного складу флавоноїдів встановлено наявність ізокверцитрину, але через високу вартість стандартного зразка і невисоку його доступність – нефармакопейний стандарт, вважаємо недоцільним його введення в розчин порівняння та наступну його ідентифікацію на хроматограмі розчину порівняння – дещо вище зони гіперозиду. Натомість запропоновані стандартні зразки рутину, кислоти хлорогенової, гіперозиду і кверцетину є відносно доступні і типові при встановленні тотожності багатьох видів ЛРС.

При вивченні спектрів поглинання спиртових (70 % (об/об)) витягів з ЛРС квасолі стулок плодів (зразки 1-7, рис. 2) в умовах комплексування з алюмінієм хлоридом було встановлено, що максимум поглинання знаходиться при довжині хвилі (408 ± 2) нм, як і максимум погли-

нання. При вивченні спектрів поглинання спиртових (70 % (об/об)) витягів з ЛРС квасолі стулок плодів (зразки 1-7, рис. 2) в умовах комплексування з алюмінієм хлоридом було встановлено, що максимум поглинання знаходиться при довжині хвилі (408 ± 2) нм, як і максимум погли-

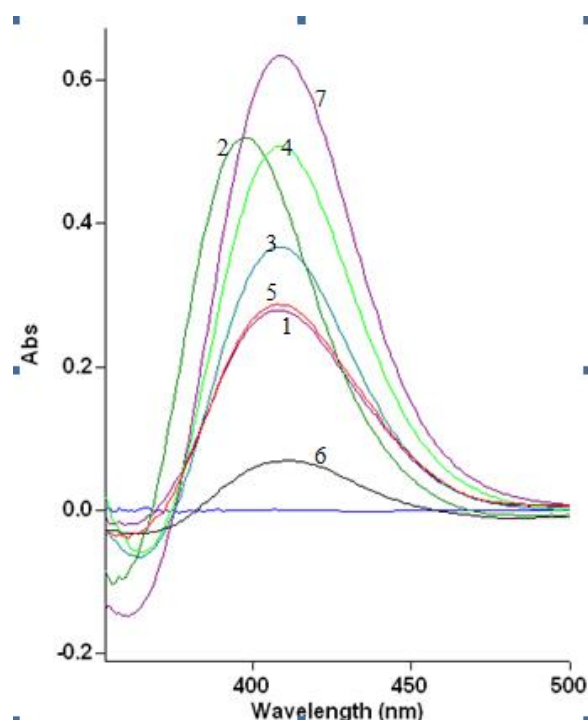


Рис. 2. Диференціальні електронні спектри поглинання випробовуваних розчинів в умовах кількісного визначення флавоноїдів в ЛРС квасолі стулки плодів для зразків сировини 1-7.

нання комплексу рутину з алюміній хлоридом в аналогічних умовах. Тому при розрахунках вмісту суми флавоноїдів ми запропонували застосовувати стандартний зразок рутину.

При розробці методики кількісного визначення флавоноїдів досліджено вплив концентрації спирту етилового, часу прободіготовки, маси наважки сировини на ступінь вилучення флавоноїдів. Оскільки флавоноїдний склад представлений глікозидними формами, то, починаючи з 40 % концентрації спирту етилового і до 90 %, статистично значущого впливу на повноту вилучення флавоноїдів з ЛРС при нагріванні на киплячій водяній бані не спостерігалось. Проте нижчі концентрації спиртів (40-50 % (об/об)) при нагріванні суттєво вилучають речовини білкової природи, які утруднювали фільтрування отримуваних витягів і навіть 15-хвилинне центрифугування проб витягів при 7000 об/хв не дозволяло отримувати прозорі розчини. Тому було вирішено проводити вилучення флавоноїдів за допомогою 70 % спирту етилового – проби витягів мають зависі речовин білкової природи, які легко відцентрифугуються. При виборі співвідношення наважки сировини і екстрагенту для прободіготовки досліджувались співвідношення від 1:100 до 1:25. Останнє було обрано як оптимальне, виходячи з вмісту флавоноїдів у сировині та враховуючи необхідність відбору

репрезентативної аліквоти для подальшої фотометричної реакції. Випробування щодо тривалості прободіготовки, а саме часу кип'ятіння сировини з екстрагентом, то оптимальним визначено трикратне вилучення протягом 30, 15 і 15 хв відповідно.

Методика кількісного визначення флавоноїдів.

Вихідний розчин. 4 г (точна наважка) здрібненої на порошок сировини поміщають в плоскодонну колбу місткістю 100 мл, додають 50 мл спирту (70 % (об/об)) і кип'ятять на водяній бані зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Колбу з вмістом охолоджують, отриманий витяг фільтрують через вату у мірну колбу місткістю 100 мл, декантуючи рідину. До шроту у колбі додають 25 мл спирту (70 % (об/об)) і продовжують кип'ятити на водяній бані зі зворотним холодильником протягом 15 хв. Колбу з вмістом охолоджують, витяг фільтрують у ту ж мірну колбу, об'єднуючи фільтрати. До шроту у колбі додають 15 мл спирту (70 % (об/об)) і продовжують кип'ятити на водяній бані зі зворотним холодильником протягом 15 хв. Колбу з вмістом охолоджують, витяг фільтрують у ту ж мірну колбу, об'єднуючи фільтрати. Шрот у колбі і фільтр промивають спиртом (70 % (об/об)), доводячи об'єм фільтрату у мірній колбі до позначки, перемішують. Отриманий витяг переносять у дві центрифужні пробірки місткістю 50 мл та центрифугують 15 хв при швидкості обертання 5000 об/хв. Надосадову рідину фільтрують у мірну колбу місткістю 100 мл (вихідний розчин).

Випробовуваний розчин. 10,0 мл вихідного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 10 мл спирту (70 % (об/об)), 3,0 мл 2 % спиртового (70 % (об/об)) розчину хлориду алюмінію і доводять об'єм отриманого розчину спиртом (70 % (об/об)) до позначки та перемішують.

Компенсаційний розчин. 10,0 мл вихідного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл і доводять об'єм отриманого розчину спиртом (70 % (об/об)) до позначки та перемішують.

Розчин стандартного зразка рутину. 0,05 г (точна наважка) стандартного зразка рутину (Fluka) поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 70 мл спирту (70 % (об/об)), розчиняють та доводять об'єм розчину тим же розчинником до позначки і перемішують.

Розчин порівняння. 1,0 мл розчину стандартного зразка рутину поміщають в мірну колбу місткістю 25 мл, додають 3,0 мл 2 % спиртового (70 % (об/об)) розчину алюміній хлориду і доводять об'єм розчину спиртом (70 % (об/об)) до позначки, перемішують.

Компенсаційний розчин. 1,0 мл розчину стандартного зразка рутину поміщають в мірну колбу

місткістю 25 мл та доводять об'єм розчину спиртом (70% (об/об)) до позначки, перемішують.

Оптичну густину випробовуваного розчину і розчину порівняння вимірюють через 45 хв після приготування при довжині хвилі (408 ± 2) нм відносно компенсаційних розчинів для кожного відповідно.

Вміст суми флавоноїдів у сировині (X) у відсотках та в перерахунку на рутин і суху сировину, розраховують за формулою:

$$X = \frac{A \cdot m_0 \cdot 100 \cdot 100}{10 \cdot A_0 \cdot m \cdot (100 - W)},$$

Таблиця 3. Результати кількісного визначення флавоноїдів у kwasолі стулках плодів

Зразок сировини	Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин, %
Тернопільська область, зразок 1	$0,092 \pm 0,002$
Волинська область, зразок 2	$0,171 \pm 0,001$
Волинська область, зразок 3	$0,122 \pm 0,001$
Волинська область, зразок 4	$0,166 \pm 0,001$
Тернопільська область, зразок 5	$0,094 \pm 0,002$
Тернопільська область, зразок 6	$0,023 \pm 0,002$
Волинська область, зразок 7	$0,214 \pm 0,001$

Отримані значення вмісту флавоноїдів відрізняються для різних зразків сировини, що пов'язано як з умовами їх зростання, заготівлі, так, ймовірно, і залежать від сорту рослини, з якого отримали ЛРС kwasолі стулки плодів. Згідно з діючою аналітико-нормативною документацією кількісним показником якості даної ЛРС є вміст екстрактивних речовин, які вилучаються 40 % спиртом. Для зразків 6 і 7 ми визначили їх вміст – 26,63 і 34,56 % відповідно (при критерії не менше 15 %). Обидва зразки відповідають даному критерію, проте сьомий зразок містить практично у 10 разів більше флавоноїдів при практично одному і тому ж якісному складі. Тому важливим є дослідження більшої кількості зразків kwasолі стулок плодів з врахуванням сортової приналежності та географії зростання.

Флавоноїдам характерна різнобічна фармакологічна дія. Зокрема, авторами [5] показано, що флавоноїди підвищують антитромботичну функцію ендотелію і нормалізують баланс гемостазу крові при цукровому діабеті. Завдяки численним комплексним дослідженням причин виникнення цукрового діабету сформовано мультигенну концепцію розвитку цукрового діабету, яка дозволила відступити від "глюкоцентричної" терапії і обґрунтувати нові підходи до лікування даної недуги [6]. Зокрема наголошено на існуванні зв'язку між підвищенням рівнем вільних радикалів та інсулінорезистентністю, яка є патогенетичним підґрунтям розвитку ЦД 2 типу, метаболічного синдрому. Ми ж вказуємо на не-

де A – оптична густина випробовуваного розчину;

A0 – оптична густина розчину порівняння;

m0 – маса наважки стандартного зразка рутину, у грамах;

m – маса наважки сировини, взятої для аналізу, у грамах;

W – втрата в масі при висушуванні, у відсотках.

За запропонованою вище методикою проаналізовано сім досліджуваних зразків ЛРС kwasолі стулки плодів та отримані результати вмісту флавоноїдів (табл. 3).

обхідність використання лікарських препаратів, здатних коригувати розвиток цукрового діабету шляхом послаблення токсичної дії вільних радикалів кисню та продуктів вільнорадикального окиснення (ВРО). Тому до комплексної фармакотерапії цукрового діабету включають антиоксиданти, що дозволяє знизити надмірну активність процесів ВРО, зокрема, в b-клітинах підшлункової залози та клітинах ендотелію.

Результати досліджень фармакологічної дії екстракту квіток софори японської на моделі алоксанового діабету у щурів показали, що препарат знижує рівень глюкози в крові, має позитивний вплив на ліпідний обмін, знижує прояви оксидативного стресу, усуває функціональну недостатність ензимсинтезуючих ланок печінки, підвищує антитоксичну спроможність гепатоцитів, покращує функціональну активність нирок. На думку авторів [7], позитивний вплив препарату на патогенез модельованого цукрового діабету пов'язаний з антиоксидантною дією флавоноїдів екстракту, які разом з іншими біологічно активними речовинами зумовлюють його мембраностабілізуючу дію. Показовими щодо важливості включення флавоноїдів ЛРС у схеми лікування інсуліннезалежного цукрового діабету є дослідження авторів [8]. Хворі на цироз печінки на фоні цукрового діабету 2-го типу протягом року приймали препарат розтопші плямистої, внаслідок чого рівень глікемії у них був значно нижчим, ніж у групи хворих, які не приймали даний комплекс. Однак авторами зазначається недостатній рівень доказовості

(рівень III, C) клінічної ефективності, що пов'язують з необхідністю більш тривалого і глибокого вивчення.

Отже, необхідне фармакологічне вивчення активності флавоноїдного комплексу даної сировини з метою напрацювання меж критерію для показника кількісного вмісту флавоноїдів в ЛРС стулок плодів квасолі.

Висновки. 1. Для встановлення тотожності ЛРС стулок плодів квасолі запропоновано ТШХ методику ідентифікації флавоноїдів, ідентифікаційним критерієм якості обрано наявність на

хроматограмі зон трьох флавоноїдів, з яких рутин і ізокверцитрин ідентифіковані.

2. Запропоновано спектрофотометричну методику кількісного визначення флавоноїдів у ЛРС квасолі стулки плодів з перерахунком вмісту на рутин. Для напрацювання кількісного критерію якості необхідним є подальше дослідження більшої кількості зразків сировини, оскільки визначений вміст флавоноїдів семи досліджуваних зразків коливається у широких межах ($0,023 \pm 0,002$) – ($0,214 \pm 0,001$), а також необхідним є вивчення фармакологічної активності.

Література

1. Stanislaw Kohlm?nzer Farmakognozja / Warszawa, 2007. – S. 595.
2. Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия: учеб. пособие / под ред. Г. П. Яковлева и К. Ф. Блиновой. – СПб. : СпецЛит, 2004. – С. 442–443.
3. Ковальов В. М. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / В. М. Ковальов, О. І. Павлій, Т. І. Ісакова. – Харків : "Прапор", 2000. – 703 с.
4. Державна Фармакопея України. – [1-е вид.] – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
5. Влияние флавоноидов на основные параметры гемостаза крови и антитромботическую функцию эндотелия при сахарном диабете / И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, А. А. Слиецанс [и др.] // Фармация. –

2012. – № 4. – С. 34–36.

6. Деримедвідь Л. В. Можливості застосування комбінацій природних антиоксидантів за умов первинної інсулінорезистентності / Л. В. Деримедвідь, І. П. Бухтіярова // Фармакологія та лікарська токсикологія – 2011. – № 2 (21). – С. 37–42.
7. Антидіабетична дія екстракту квіток софори японської / Р. Е. Джафарова, Г. Ш. Гараєв, З. С. Джафаркулієва // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 6 (19). – С. 13–17.
8. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes / Gloria Y. Yeh, David M. Eisenberg, Ted J. Kaptchuk [et al] // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26, N 4. – P. 1277–1294.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ СТОРОК ПЛОДОВ ФАСОЛИ ПО СОДЕРЖАНИЮ ФЛАВОНОИДОВ

Л. В. Вронска

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: исследован качественный состав флавоноидов створок плодов фасоли, предложены ТСХ методика идентификации и спектрофотометрическая методика их количественного определения.

Ключевые слова: створки плодов, фасоль обыкновенная, флавоноиды, стандартизация.

STUDY ON THE STANDARDIZATION OF VALVES FRUIT BEAN ON FLAVONOID CONTENT

L. V. Vronska

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the qualitative composition of flavonoids of valves fruit bean has been investigated, TLC method of identification and spectrophotometric method of quantitation have been proposed.

Key words: vakves fruit, bean (Phaseoli valvae fructum), flavonoids, standardization.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. С. О. Васюк

УДК 615.218:54.062:542.8

МЕТОДИКА ІЗОЛЮВАННЯ ПАРОКСЕТИНУ З БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ ПІДКИСЛЕНИМ АЦЕТОНІТРИЛОМ

©І. Й. Галькевич, Б. С. Зіменковський

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: розроблено методику ізолювання пароксетину із печінки ацетонітрилом, підкисленим оксалатною кислотою. Для очистки застосовують екстракцію хлороформом і ТФЕ на колонці Superclean LC-18. Ізолюється 37,84 – 44,67 % пароксетину. Максимальна внутрішньосерійна похибка методу не перевищує 5,84 %. Для ідентифікації та кількісного визначення пароксетину запропоновано умови ВЕРХ на колонці ACE 5 C 18 при 293 нм. Мінімальна кількість пароксетину, що детектується, 0,06 мкг/см³, найменша кількість, що визначається, 0,1 мкг/см³.

Ключові слова: пароксетин, печінка, ізолювання ацетонітрилом, метод ВЕРХ, твердофазна екстракція (ТФА).

Вступ. В останні роки значно зріс асортимент лікарських препаратів, що використовують у психіатричній практиці для лікування депресивних станів, в тому числі і серед селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну. Одним із таких препаратів є пароксетин з високою селективністю і максимальною силою щодо гальмування зворотнього проникнення серотоніну в синаптичну щілину всередину нейрона. Призначають його як індивідуально, так і в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування депресій, панічних станів та послаблення конвульсій [1].

Аналіз джерел літератури показав, що пароксетин є одним із препаратів, який призначають дорослим та дітям, схильними до депресій, а передозування приводить до летальних наслідків [2]. При проведенні судово-хімічної експертизи для ізолювання пароксетину із внутрішніх органів використовують настоювання біологічного матеріалу з хлороформом, з підкисленим етанолом чи водою, але при цьому із печінки ізолюють незначну кількість пароксетину (10-22 %) [3, 4]. Для визначення пароксетину в досліджуваних пробах найчастіше використовують методи газової хроматографії (ГХ) та вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Детектування проводять за УФ-спектрами, флуоресценцією, мас-спектрометрією [5, 6, 7, 8]. Ці методики використовують для визначення вмісту пароксетину в сироватці, плазмі, фармацевтичних препаратах, і вони характеризуються різною чутливістю та селективністю і значною мірою залежать від підготовки проби.

Тому мета роботи полягала у виборі оптимальних умов ізолювання пароксетину із біологічного матеріалу (печінки) та опрацюванні умов очист-

ки екстрактів методом твердофазної екстракції (ТФЕ). Для визначення вмісту пароксетину у виділених пробах опрацьовано умови аналізу методом вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Методи дослідження. Ізолювання пароксетину проводили із модельних зразків біологічного матеріалу (печінка), які відбирали порціями по 25 г. В роботі використовували печінку людей, що загинули від травм. В проби гомогенізованого біологічного матеріалу вносили різні кількості пароксетину (100 – 500 мкг). Біологічний матеріал досліджували через 24 години. Протягом цього часу його зберігали при 5 – 7 °С. Ізолювання пароксетину проводили ацетонітрилом, для чого підготовлені зразки заливали до повного покриття гомогенізованої печінки цим розчинником, перемішували і підкислювали насиченим розчином оксалатної кислоти до рН 2-3 (за універсальним індикатором). Перше настоювання тривало 1 год, два наступні – по 30 хв. Під час кожного із настоювань проби біологічного матеріалу з ізолюючою рідиною обробляли УЗ по 15 хв (частота 42 кГц, потужність 50 Вт, t = 25 °С). Витяжки об'єднували, центрифугували (5000 об/хв, 15 хв) і виміряли об'єм центрифугату.

Для досліджень застосовували 1/4 об'єму ацетонітрильної витяжки, яку розводили дистильованою водою (1:2) і доводили 25 % розчином гідроксиду амонію до рН 9-10 (за універсальним індикатором). Тричі екстрагували пароксетин хлороформом. Об'єми водно-ацетонітрильної фази та хлороформу співвідносились як 4:1. Тривалість однократної екстракції 5 хв. Об'єднані хлороформові екстракти випаровували при кімнатній температурі в потоці повітря. Сухі залишки розчиняли в 2 см³ метанолу. Метанольні

розчини очищали на катриджах "Superclean LC-18 SPE Tubes 1 ml" Supelco (США).

Очистка проби методом твердофазної екстракції. До 1 см³ метанольного розчину, отриманого при розчиненні сухих залишків, вносили по 0,2 см³ 20 % розчину амонію сульфату, по 2 краплі 0,1 М розчину кислоти хлоридної та воду до об'єму 3 см³. Проби центрифугували 15 хв при 10000 об/хв. Всю рідку фазу пропускали через колонку Superclean LC-18, яку попередньо кондиціонували 1 см³ метанолу та 1 см³ дистильованої води. Після внесення проби колонку промивали 2,5 см³ універсальної буферної суміші з pH 6,85 і 1 см³ дистильованої води. Елюювали пароксетин 2 см³ метанолу. Метанольний елюат випаровували досуха в потоці азоту і розчиняли у 200 мкл метанолу кваліфікації для хроматографії (Merck). Отримані розчини аналізували методом ВЕРХ.

Умови ідентифікації та кількісного визначення пароксетину методом ВЕРХ. Дослідження проводились на хроматографі Waters 2690 (Separation Module). Колонка ACE 5 C18 (250 мм x 4, 6 мм), температура колонки в робочому стані 25 °С. Рухомої фази: суміш ацетонітрилу (розчин А) та 0,1 % водний розчин трифлуорацетатної кислоти (TFA) (розчин В). Застосовували градієнтний режим подачі рухомої фази. Співвідношення між об'ємами розчинів А та В протягом першої хвилини 90:10, з другої по двадцять хвилину 40:60, з 21 по 25 хвилини 10:90 і з двадцять шостої по тридцять хвилину 95:5. Швидкість рухомої фази 1 см³/хв, об'єм введеної проби 10 мкл. Хроматограму за-

писували при 293 нм (діодно-матричний детектор). Для побудови градувального графіка готували метанольні розчини пароксетину в діапазоні концентрацій 0,05 – 40 мкг/см³. Розчини готували із стандартного зразка пароксетину гідроксидиду (Sigma, США).

Результати й обговорення. Встановлено, що при трикратній екстракції хлороформом із водно-ацетонітрильної витяжки ізолюється 97,1 – 99,2 % пароксетину. При очистці на колонці Superclean LC-18 досягається 98,2-99,3 % вихід пароксетину. У метанольний розчин сухих залишків необхідно вносити амонію сульфат та проводити центрифугування для усунення жирів. Додавання 0,1 М розчину хлоридної кислоти підвищує розчинність пароксетину у водно-метанольній фазі.

Ідентифікацію ізолюваного пароксетину проводили за УФ-спектром (рис.1) та часом утримання (17,81 ± 0,12) хв (рис. 2, б). Кількість пароксетину у пробах розраховували за рівнянням градувального графіку, який в межах кон-

Рис. 1. УФ-спектр пароксетину, ізолюваного із печінки.

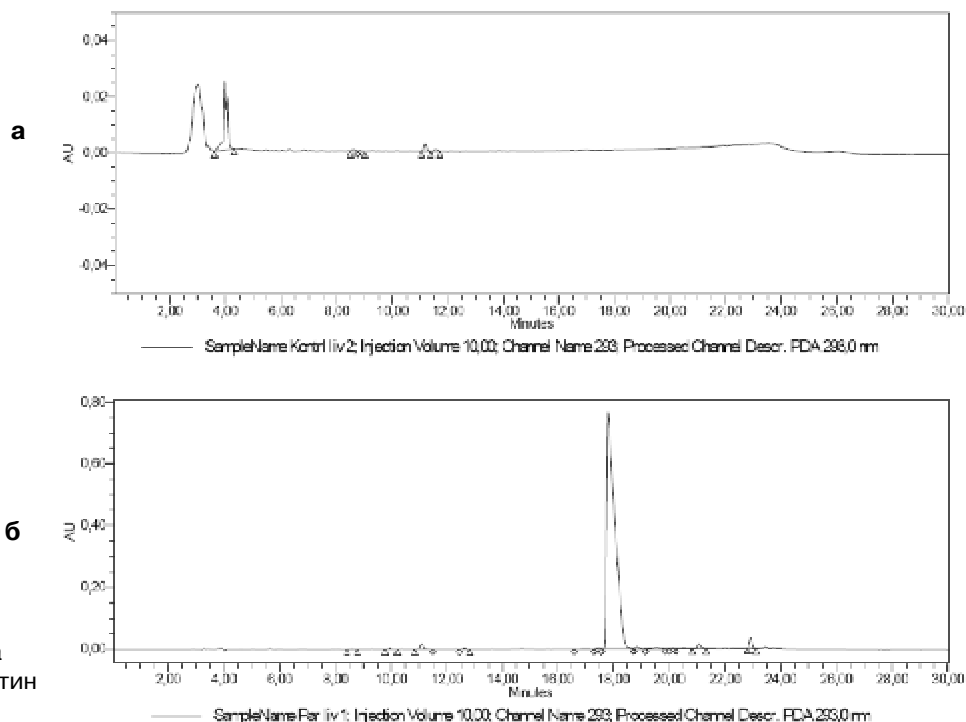
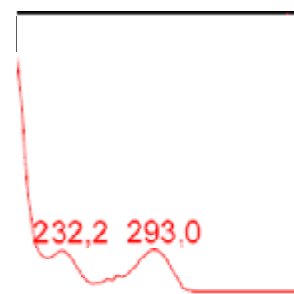


Рис. 2. Хроматограми контрольної проби (а) та проби, що містить пароксетин (б).

центрацій 0,1 – 40 мкг/см³ описується залежністю: $Y = 7,2 \cdot 10^3 X + 3,09 \cdot 10^2$ (при $r = 0,9998$), де Y – площа піку пароксетину, X – концентрація пароксетину, мкг/см³.

Хроматограма контрольних проб не містить піків, які б виписувалися на місці виписування піку пароксетину та його метаболітів (рис. 2, а).

Мінімальна кількість пароксетину, яку можна

ідентифікувати методом ВЕРХ, 0,06 мкг/см³ (співвідношення між сигналом та шумом не перевищує 3), найменша кількість, яку можна визначити, – 0,1 мкг/см³.

У таблиці 1 наведено абсолютні значення залежності ступеня ізолювання пароксетину із печінки від кількості введеного препарату у досліджувану пробу.

Таблиця 1. Результати ізолювання пароксетину із тканини печінки (n=5 для кожної серії концентрацій)

Внесено пароксетину до 25 г печінки, мкг	Ізолювано пароксетину		Відносне стандартне відхилення (R.S.D., %)
	мкг \pm S. D.	%	
100	37,84 \pm 2,21	37,84	5,84
200	79,21 \pm 1,02	39,60	1,30
300	121,38 \pm 2,40	40,46	1,97
400	168,48 \pm 8,39	42,12	4,98
500	223,34 \pm 6,25	44,67	2,80

Застосовуючи для ізолювання пароксетину ацетонітрил, підкислений оксалатною кислотою, ізолюється в середньому 37,84 – 44,67 % пароксетину, внесеного до гомогенізованої печінки із розрахунку 4–20 мкг/г.

Максимальна внутрішньосерійна похибка цієї методики не перевищує 5,84 %.

Методом найменших квадратів розраховане рівняння лінійності між кількістю внесеного в біологічний матеріал пароксетину та кількістю ізолюваного пароксетину, яке описується залежністю $Y = 0,4603X - 12,031$, де Y – визначено пароксетину в пробі біологічного матеріалу (мкг); X – внесено пароксетину (мкг) до тканини печінки масою 25 г. Коефіцієнт кореляції (r)

при цьому складає 0,9982. Методика може бути рекомендована для використання в практиці судово-хімічного аналізу.

Висновки. 1. Розроблено методику ізолювання пароксетину із трупної печінки ацетонітрилом, підкисленим оксалатною кислотою та очисткою методом рідинної екстракції та ТФЕ. Абсолютний вихід такої методики 38,84 – 44,67 %. Максимальні внутрішньосерійні похибки цієї методики не перевищують 5,84 %.

2. Опрацьовано умови ідентифікації та кількісного визначення пароксетину методом ВЕРХ на колонці ACE 5 C18. Межа виявлення пароксетину у розчинах 0,06 мкг/см³, межа кількісного визначення 0,1 мкг/см³.

Література

1. Компендиум 2010 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: Морин, 2010. – 1280 с.
2. Goeringer K. E. Postmortem forensic toxicology of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of pharmacology and report of 168 cases / K. E. Goeringer, L. Raymon, G. D. Christian [et al] // J. Forensic Sci. – 2000. – V. 45. – N 3. – P. 633–648.
3. Аполлонская Я. Е. Химико-токсикологический анализ пароксетина в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / Я. Е. Аполлонская // Токсикологический вестник. – 2010. – С. 44–46.
4. Баюрка С. В. Розробка методу ізолювання пароксетину з біологічного матеріалу за допомогою хлороформу / С. В. Баюрка, Л. І. Рибалка // Український біофармацевтичний журнал. – 2012. – № 5-6. – С. 118–121.
5. Determination of paroxetine in pharmaceutical preparations using HPLC with electrochemical detection /

- N. Agrawal, J. Esteve-Romero, N. P. Dubey [et al] // The Open Analytical Chemistry Journal. – 2013, N 7. – P. 1–5.
6. Amundsen I. Quantitative determination of fifteen basic pharmaceuticals in ante- and post-mortem whole blood by high pH mobile phase reversed phase ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry / I. Amundsen, A. M. Oiestad, D. Ekeberg [et al] // J. Chromatogr. B – 2013, N 927. – P. 112–123.
7. Massaroti P. Validation of a selective method for determination of paroxetine in human plasma by LC-MS/MS / P. Massaroti, N. M. Cassiano, L. F. Duarte [et al] // J. Pharm. Pharmaceut. Sci. – 2005. – Vol. 8, N 2. – P. 340–347.
8. Development of a solid phase extraction for 13 new generation antidepressants and their active metabolites for gas chromatographic-mass spectrometric analysis / S. M. R. Wille, K. E. Maudens, C. H. Van Peteghem [et al] // J. Chromatogr. A. – 2005. – Vol. 1098. – P. 1–2.

МЕТОДИКА ИЗОЛИРОВАНИЯ ПАРОКСЕТИНА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ПОДКИСЛЕННЫМ АЦЕТОНИТРИЛОМ

И. И. Галькевич, Б. С. Зименковский

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: разработано методику изолирования пароксетина из печени ацетонитрилом, подкисленным оксалатной кислотой. Для очистки используют экстракцию хлороформом и ТФЭ на колонке Superclean LC-18. Изолируется 37,84 – 44,67 % пароксетина. Максимальная внутрисерийная ошибка метода не превышает 5,84 %. Для идентификации и количественного определения пароксетина предложены условия ВЭЖХ на колонке ACE 5 C 18 при 293 нм. Предел обнаружения пароксетина этим методом 0,06 мкг/см³, предел определения 0,1 мкг/см³.

Ключевые слова: пароксетин, печень, изолирование ацетонитрилом, метод ВЭЖХ, твердофазная экстракция (ТФА).

METHOD OF PAROXETINE ISOLATION FROM BIOLOGICAL MATERIALS WITH ACIDIFIED ACETONITRILE

I. Y. Halkevych, B. S. Zimenkovsky

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Summary: the technique of Paroxetine isolation from liver with acetonitrile acidified by oxalatic acid is worked out. Extraction by chloroform and SPE on Superclean LC-18 catridges were applied for purification. 37,84 – 44,67 % of paroxetine was isolated. The highest inter serial error is not above 5,84 %. For paroxetine identification and quantification is proposed HPLC on ACE 5 C18 column at 293 nm. Limit of paroxetine detection is 0,06 g/ml, limit of quatification is 0,1 g/ml.

Key words: paroxetine, liver, isolation with acetonitrile, HPLC, SPE.

ДОСЛІДЖЕННЯ ХРОМАТОГРАФІЧНОЇ ПОВЕДІНКИ МЕТФОРМІНУ В УМОВАХ ЗАГАЛЬНОГО ТШХ-СКРИНІНГУ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

© В. Ю. Москаленко, С. І. Мерзлікін

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: досліджено хроматографічну поведінку метформіну в умовах загального ТШХ-скринінгу лікарських речовин. Визначено найприйнятніші системи розчинників для хроматографування та специфічні реагенти для виявлення зон адсорбції метформіну на різних етапах скринінгових досліджень.

Ключові слова: метформін, антидіабетичні засоби, ТШХ-скринінг, хіміко-токсикологічний аналіз, виявлення.

Вступ. Відповідно до статистичних даних у США щорічно реєструють близько 5 млн гострих отруєнь різноманітними хімічними речовинами, у тому числі лікарськими засобами. Серед них 72,5 % складають ненавмисні, 2,5 % – навмисні та 2 % – професійні отруєння [1]. Основними причинами отруєнь лікарськими препаратами є передозування (випадкові, кримінальні та ін.) та наслідки їх побічних дій. Так, щорічно у світі від суїцидального передозування лікарськими засобами помирають близько 800 тис. осіб [2, 3], а внаслідок побічних дій комбінованих препаратів тільки у США щорічно госпіталізують близько 9 млн пацієнтів, серед яких 1 % – смертельні випадки [4].

Відомо, що практично кожна лікарська речовина за певних обставин може стати отрутою [2-4]. Це також стосується пероральних антидіабетичних засобів для лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Вони характеризуються довичним призначенням, доступністю до придбання через безрецептурний відпуск в аптечній мережі та небезпечними побічними діями. Наприклад, на сайті FDA (Food and Drug Administration) у період з 2002 по 2008 рр. висвітлено 78 випадків смертельного отруєння метформіном, який є основою сучасної фармакотерапевтичної схеми лікування ЦД 2 типу. Серед них внаслідок передозування – 32 випадки та внаслідок побічних дій – 46 випадків отруєння [5].

У практиці судово-токсикологічних досліджень на попередньому етапі хіміко-токсикологічного аналізу щодо виявлення токсиканту невідомого походження та аналітичної діагностики гострих отруєнь лікарськими речовинами у більшості випадків застосовують метод ТШХ-скринінгу з рекомендованими Міжнародною асоціацією судових токсикологів (TIAFT) умовами [6, 7].

Враховуючи велику кількість пацієнтів на ЦД, яка на сьогодні у світі складає близько 260 млн

та кожні 10 років подвоюється [8], а також вищенаведене, метою роботи було дослідження хроматографічної поведінки метформіну в умовах загального ТШХ-скринінгу лікарських речовин.

Методи дослідження. Як об'єкт дослідження використовували робочий стандартний зразок (РСЗ) метформіну гідрохлориду (субстанція, монографія EP 01/2005:0931, виробник Harman Finocem Ltd., серія № 051121), як стандартну речовину – РСЗ кофеїну (ГОСТ 19885-74).

Дослідження проводили на хроматографічних пластинках Merck (виробництво Німеччина): сорбент – силікагель 60 F254 (немодифікований силікагель), товщина шару сорбенту – 0,25 мм, тип підкладки – алюмінієва фольга, зв'язуюча речовина – силіказоль, додаткова речовина – люмінофор F₂₅₄, розмір пластини – 10×10 см та вискоєфективних пластинках Sorbfil ПТСХ-П-В-УФ (ТУ 26-11-17-89, виробництво РФ): сорбент – силікагель СТХ-1ВЕ, фракція – 8-12 мкм, товщина шару сорбенту – 100 мкм, тип підкладки – ПЕТФ, зв'язуюча речовина – силіказоль, додаткова речовина – люмінофор F₂₅₄, розмір пластини 10×10 см.

Як рухомі фази використовували такі системи: 1) метанол-25 % амоніак (100:1,5) – система ТА; 2) циклогексан-толуен-діетиламін (75:15:10) – система ТВ; 3) хлороформ-метанол (90:10) – система ТС; 4) ацетон – система ТЛ; 5) метанол – система ТАЕ; 6) метанол-н-бутанол (60:40) – система ТАЕ; 7) хлороформ-етанол (90:10) – система ТАД; 8) хлороформ-циклогексан-кислота ацетатна льод. (40:40:20) – система ТАК; 9) хлороформ-метанол-кислота пропіонова (72:18:10) – система ТАЛ; 10) хлороформ-діоксан-ацетон-25 % амоніак (47,5:45:5:2,5); 11) ацетон-толуен-25 % амоніак-етанол (45:45:2,5:7,5); 12) н-бутанол-кислота ацетатна льод.-вода (60:10:30).

Системи № 1–6 – загальні системи, рекомендовані TIAFT для виявлення лікарських речовин

основного характеру; системи № 7–9 – загальні системи, рекомендовані TIAFT для виявлення лікарських речовин кислого, нейтрального та основного характеру; системи № 10, 11 – загальні системи ТШХ-скринінгу лікарських речовин основного характеру, які застосовують у практиці судово-токсикологічних досліджень країн СНД; № 12 – спеціальна система для виявлення метформіну.

Розчини реагентів для виявлення зон адсорбції метформіну та кофеїну: суміш 12,5 % CuSO_4 та 10 М NaOH ; суміш 10 % натрій нітроприсида, 10 % калій фериціаніду та 10 % NaOH (1:1:1); реактив Драгендорфа; реактив Драгендорфа (у модифікації Мун'є) + H_2SO_4 конц.; 0,5 % кобальту роданід; 10 % FeCl_3 .

Для виявлення зон адсорбції досліджуваних речовин хроматографічні пластинки після елюювання та висушування перед обробкою розчинами реагентів переглядають в УФ-світлі.

Методика приготування випробуваного розчину РСЗ метформіну. 100 мг РСЗ метформіну розчиняють в 5 мл води дистильованої і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

Методика приготування випробуваного розчину РСЗ кофеїну. 100 мг РСЗ кофеїну розчиняють в 5 мл води дистильованої гарячої і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

Методика приготування розчину РСЗ метформіну для дослідження стабільності. 200 мг метформіну розчиняють в 5 мл води дистильованої і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

Методика приготування розчинів барвників для перевірки розділюючої здатності (придатності) хроматографічних пластин. Судан червоний у толуолі (Б1) із концентрацією 0,5 г/л, метиловий оранжевий в етанолі (Б2) із концентрацією 0,1 г/0,1 л, метиловий червоний в ацетоні (Б3) із концентрацією 0,25 г/л та бромкрезоловий зелений в ацетоні (Б4) із концентрацією 0,5 г/0,1 л готують згідно з методиками ДФУ [9].

Методика дослідження стабільності випробуваного розчину метформіну. Випробуваний розчин РСЗ метформіну для дослідження стабільності розділяють на дві частини: першу частину піддають опроміненню УФ-світлом, другу – нагріванню до 50 °С по 2 години протягом 7 днів. Надалі 10 мкл досліджуваних розчинів наносять на пластину Sorbfil ПТСХ-П-В-УФ або Merck та хроматографують у системах № 1 та № 12. Як розчин порівняння використовують свіжоприготовлений водний розчин РСЗ метформіну. Після елюювання пластинку виймають з камери та висушують при температурі від 100 до 110 °С у су-

шильній шафі, переглядають в УФ-світлі та проявляють парами йоду. Значення R_f досліджуваних зразків метформіну повинно збігатися зі значенням R_f контрольного зразка.

Методика визначення розділюючої здатності (придатності) хроматографічних пластинок. Хроматографування досліджуваних зразків проводять у камері об'ємом 500 см³, в яку вносять 50 мл елюентів. Попередньо хроматографічну камеру насичують парами відповідного елюенту протягом 30 хв, а пластинки Sorbfil ПТСХ-П-В-УФ та Merck активують нагріванням у сушильній шафі при 110 °С протягом 30 хв.

На лінію старту хроматографічної пластинки Sorbfil ПТСХ-П-В-УФ або Merck на відстані 2 см від краю наносять по 5 мкл Судану червоного в толуолі (Б1), метилового оранжевого в етанолі (Б2), метилового червоного в ацетоні (Б3) та бромкрезолового зеленого в ацетоні (Б4) та елюють в системі розчинників метанол-толуен (20:80). Довжина шляху пробігу розчинників складає 8 см. Після елюювання пластинку виймають з камери та висушують у сушильній шафі при температурі від 100 до 110 °С. Детектування зон адсорбції барвників Б1-Б4 здійснюють візуально при денному світлі.

Для встановлення різниці R_f барвників Б1-Б4 у межах однієї пластинки, що відповідає вимогам ДФУ [10], наносять паралельно 5 зразків одного розчину для перевірки розділюючої здатності барвників Б1-Б4 та хроматографують у вищевизначених умовах.

Методика хроматографічного дослідження об'єктів. Хроматографування досліджуваних зразків проводять у герметичній камері об'ємом 500 см³, в яку вносять 50 мл елюенту. Попередньо хроматографічну камеру насичують парами відповідного елюенту протягом 30 хв, пластинки активують нагріванням у сушильній шафі при 110 °С протягом 30 хв та поділяють на декілька зон залежно від етапів дослідження. На лінію старту відповідних зон хроматографічної пластинки Sorbfil ПТСХ-П-В-УФ або Merck наносять 5 мкл (5 мкг) випробуваного розчину метформіну, 5 мкл (5 мкг) розчину РСЗ кофеїну та елюють в системах розчинників № 1–12. Довжина шляху пробігу розчинників складає 8 см. Після елюювання пластинку виймають з камери, висушують у сушильній шафі при температурі від 100 до 110 °С, переглядають в УФ-світлі та відповідні зони обробляють відповідними реагентами.

Методика визначення чутливості реагентів. Різні аліквоти (30 мкл-0,1 мкл) випробуваного розчину РСЗ метформіну (концентрація 1000 мкг/мл) мікрокапіляром наносять на пластинку Sorbfil ПТСХ-П-В-УФ розміром 2×2 см. Після висушування плями пластинку переглядають в

УФ-світлі, а потім у місце нанесення реагенту краплинно наносять відповідний реактив.

Результати й обговорення. Для стандартизації умов даних досліджень проведено перевірку розділяючої здатності (придатності) використаних хроматографічних пластинок. При

хроматографуванні досліджуваних зразків барвників Б1-Б4 у вищенаведених умовах значення їх R_f знаходились у межах допустимого діапазону значень R_f за вимогами ДФУ, що свідчить про придатність використаних у дослідженні хроматографічних пластинок (табл. 1).

Таблиця 1. Результати перевірки придатності хроматографічних пластин

Rf індикатора	Rf за вимогами ДФУ			
	Судан червоний (Б1)	Метилловий оранжевий (Б2)	Метилловий червоний (Б3)	Бромкрезоловий зелений (Б4)
	0,75-0,98	0,10-0,25	0,35-0,55	<0,15
Merck	0,95	0,17	0,55	0,08
Sorbfil	0,97	0,18	0,52	0,08

За результатами дослідження стабільності випробуваного розчину РСЗ метформіну встановлено, що даний розчин є стабільним за певних умов, оскільки значення його R_f не змінюється та збігається зі значеннями R_f контрольного розчину РСЗ метформіну (Sorbfil 0,11 та 0,28; Merck 0,07 та 0,20).

У таблиці 2 наведено результати дослідження специфічності використаних реагентів для

виявлення зон адсорбції метформіну на хроматографічних пластинках Sorbfil та Merck, а також результати граничного визначення метформіну даними реагентами. Встановлено, що реактив Драгендорфа у різних модифікаціях, який застосовується для виявлення більшості органічних речовин, не може бути використаний для виявлення метформіну за відсутності утворення забарвлення.

Таблиця 2. Результати дослідження специфічності та чутливості реагентів виявлення метформіну

№ з/п	Проявник	Результати виявлення метформіну	
		забарвлення	межа виявлення
1	УФ-світло	темне на світлому фоні	5 мкг
2	10 % FeCl ₃	жовте	20 мкг
3	реагент Драгендорфа	відсутнє	-
4	реагент Драгендорфа (за Мун'є) + обробка пластин H ₂ SO ₄ конц.	відсутнє	-
5	12,5 % CuSO ₄ + 10 М NaOH	рожево-фіолетове	0,25 мкг
6	0,5 % кобальту роданід	синьо-зелене	1 мкг
7	суміш 10 % натрій нітропрусида, 10 % калій фериціаніду та 10 % NaOH	червоне	0,5 мкг

Одержане забарвлення з 10 % FeCl₃ свідчить, що порівняно з іншими реагентами він є менш чутливим, неспецифічним для метформіну і може бути використаний тільки на 2-му етапі ТШХ-скринінгу як підтверджувальний тест. Достатньо чутливим способом виявлення метформіну є попереднє переглядання хроматографічної пластинки в УФ-світлі (темна пляма на світляному фоні) до обробки реагентами. Це може бути корисним для застосування на 1-му етапі ТШХ-скринінгу.

Найчутливішим реагентом визначено лужний розчин 12,5 % CuSO₄ (0,25 мкг), який є специфічним для бігуанідів [11, 12] і може бути використаний на 2-му етапі ТШХ-скринінгу. Достатньо чутливим реагентом визначено також суміш 10 % натрій нітропрусида, 10 % калій фериціаніду та 10 % NaOH (0,5 мкг), який також є специфічним для метформіну.

У таблиці 3 наведено результати хроматогра-

фічної поведінки метформіну в умовах загального ТШХ-скринінгу лікарських речовин. Для стандартизації умов досліджень (перевірки придатності хроматографічної системи) як стандартну речовину використовували РСЗ кофеїну.

Відповідно стандартної процедури ТШХ-скринінгу лікарських речовин дослідження проводили у два етапи. На першому етапі хроматографічні пластинки поділяли на чотири зони (А, В, С, D). На лінії старту хроматографічної пластинки зон А, В та С наносили відповідні концентрації випробуваного розчину РСЗ метформіну, а на лінію старту зони D – відповідні концентрації випробуваного розчину РСЗ кофеїну. Після елюювання у системах № 1–11 зони метформіну А та В обробляли відповідними загальними та специфічними реагентами (див. табл. 2), а зону D – реактивом Драгендорфа. Зона С залишалась необробленою.

Таблиця 3. Результати хроматографічної поведінки метформіну

№ системи	Метформін		Кофеїн		Rs	
	Sorbfil	Merck	Sorbfil	Merck	Sorbfil	Merck
1	0,11±0,01	0,07±0,01	0,92±0,01	0,80±0,01	0,12	0,09
2	На старті	На старті	На старті	На старті	0,0	0,0
3	На старті	На старті	На старті	На старті	-/-	-/-
4	На старті	На старті	0,82±0,01	0,54±0,01	-/-	-/-
5	На старті	На старті	0,59±0,01	0,73±0,01	-/-	-/-
6	На старті	На старті	0,47±0,01	0,46±0,01	-/-	-/-
7	На старті	На старті	0,87±0,01	0,61±0,01	-/-	-/-
8	На старті	На старті	0,66±0,01	0,39±0,01	-/-	-/-
9	На старті	На старті	0,81±0,01	0,82±0,01	-/-	-/-
10	На старті	На старті	0,79±0,01	0,52±0,01	-/-	-/-
11	На старті	На старті	0,75±0,01	0,56±0,01	-/-	-/-
12	0,28±0,01	0,20±0,01	0,82±0,01	0,82±0,01	0,34	0,24

Встановлено, що на 1-му етапі досліджень найприйнятнішою визначено систему розчинників № 1. На 2-му етапі досліджень з місця адсорбції метформіну на необробленій реагентами зони С видаляли шар сорбенту (1×1 см) та відповідну речовину елюювали 90 % метанолом. Частину одержаного елюату хроматографували у системі розчинників № 12, яку визначено спеціальною для виявлення метформіну та обробляли відповідними специфічними реагентами (див. табл. 2). Для підтвердження одержаних результатів за виявленням метформіну другу частину елюату хроматографува-

ли в умовах ВЕРХ [13]. Час утримування метформіну з елюату збігався з часом утримування РСЗ метформіну (2,4 хв).

Висновки. Експериментально доведено придатність використаних хроматографічних пластинок Sorbfil та Merck для скринінгових досліджень метформіну. Визначено загальні та специфічні реагенти для виявлення зон адсорбції метформіну на відповідних хроматографічних пластинках. Визначено найприйнятніші системи розчинників, які можуть бути використаними для виявлення метформіну на різних етапах загального ТШХ-скринінгу лікарських речовин.

Література

1. Вергейчик Т. Х. Токсикологическая химия: учеб. / Т. Х. Вергейчик; под ред. проф. Е. Н. Вергейчика. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 400 с.
2. Hawton K. Suicide / K. Hawton, K. van Heeringen // The Lancet. – 2009. – Vol. 373, № 9672. – P. 1372–1381.
3. V?rnik P. Suicide in the world / P. Varnik // International journal of environ-mental research and public health. – 2012. – Vol. 9, № 3. – P. 760–771.
4. Токсикологическая химия: учеб. для вузов / под ред. Т. В. Плетеневой. – 2-е изд., испр. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 512 с.
5. Мерзлікін С. І. Інформаційний огляд щодо обґрунтування хіміко-токсикологічного дослідження на метформін / С. І. Мерзлікін, В. Ю. Москаленко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 1-2 (14-15). – С. 3-10.
6. ТСХ-скринінг токсикологически значимых соединений, изолируемых экстракцией и сорбцией: уч. пособие / Раменская Г. В., Родионова Г. М., Кузнецова Н. И., Петухов А. Е. – М. : "ГЭОТАР-Медиа", 2010. – С. 61-66.
7. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons: 3-d edition. – London: Pharmaceutical Press, electronic version, 2005.
8. Уильямс Г. Руководство по диабету: рук-во. – 2-е

изд. / Г. Уильямс, Д. Пикап. – М. : МЕДпресс-информ, 2003. – 248 с.

9. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Харків : Рипер, 2001. – 531 с.

10. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Харків : Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр", 2008. – 620 с.

11. Ray Ranajit Kumar Metal and non-metal biguanide complexes / Ranajit Kumar Ray, George B Kauffman, Ranajit Kumar Ray. – New-Delhi: New Age International. – 1999. – 176 p.

12. Barman Tannistha R. Mixed-ligand complex formation equilibria of Cu (II) with biguanide in the presence of glycine as the auxiliary ligand / Tannistha R. Barman, G. N. Mukherjee // Journal of chemical science. – 2006. – Vol. 118, № 5. – P. 411–418.

13. Москаленко В. Ю. Розробка умов рідинної хроматографії для хіміко-токсикологічного аналізу метформіну / В. Ю. Москаленко, С. І. Мерзлікін // Запорожський медичний журнал. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 86-88.

ИССЛЕДОВАНИЕ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ МЕТФОРМИНА В УСЛОВИЯХ ОБЩЕГО ТСХ-СКРИНИНГА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

В. Ю. Москаленко, С. И. Мерзликин

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: исследовано хроматографическое поведение метформина в условиях общего ТСХ-скрининга лекарственных веществ. Определены наиболее приемлемые системы растворителей для хроматографирования и специфические реагенты для обнаружения зон адсорбции метформина на различных этапах скрининговых исследований.

Ключевые слова: метформин, антидиабетические средства, ТСХ-скрининг, химико-токсикологический анализ, обнаружение.

RESEARCH OF METFORMIN CHROMATOGRAPHIC BEHAVIOUR UNDER TLC-SCREENING CONDITIONS OF DRUGS

V. Yu. Moskalenko, S. I. Merzlikin

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the chromatographic behavior of metformin under general TLC-screening conditions of drugs was researched. The most suitable solvent systems for chromatography and specific reagents for the detection of metformin zones absorption at various stages of TLC-screening were determined.

Key words: metformin, antidiabetic drugs, TLC-screening, chemical-toxicological analysis, determination.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. В. В. Трохимчуком

УДК 615. 014: 615. 324: 599. 731.1-035.51

МАРКЕТИНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ДОБАВОК ТА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО МІСТЯТЬ АМІНОКИСЛОТИ

©Ю. А. Равлів, О. В. Тригубчак, Т. А. Грошовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: наведено результати досліджень асортименту біологічно активних добавок та лікарських засобів, що містять амінокислоти. Визначено кількісне співвідношення і порівняння зареєстрованих біологічно активних добавок протягом останніх 5-ти років. Встановлено позиції України, іноземних країн-постачальників щодо обсягу біологічно активних добавок та лікарських препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку.

Ключові слова: амінокислоти, біологічно активні добавки, лікарські препарати, маркетингові дослідження, фармацевтичний ринок.

Вступ. Згідно з оцінками спеціалістів, білки повинні складати 11-13 % харчового раціону людини, враховуючи, що 55 % вмісту білків мають бути саме тваринного походження. За рекомендаціями ВООЗ, мінімальний рівень споживання білків повинен становити 0,75 г на 1 кг маси тіла, а максимальний – 1 г на 1 кг маси. Загальна потреба дітей у білках в раціоні на 1 кг маси тіла в добу складає від 4 г у віці 6-7 років до 2,5-2 г у віці 11 років і старше. У дитячому харчуванні враховують якісні особливості білків. Так, питома вага білків тваринного походження в раціоні дітей шкільного віку складає 65-60 %, у дорослих – 50 % [6].

За даними ВООЗ, беруть за основу білок, який майже на 50 % складається з есенціальних амінокислот. Білки, що містять всі незамінні амінокислоти, називаються повноцінними, а ті, у складі яких відсутня хоча б одна незамінна амінокислота, – неповноцінними [5, 7]. Через недостатнє надходження білків сповільнюється розвиток в організмі та відтворення тканин, це призводить до розвитку синдрому хронічної втоми [1-4].

У світі найефективнішим засобом коригування розбалансованого харчування вважають біологічно активні добавки (БАД), що активно застосовуються з кінця 80-х років минулого століття. Офіційно в Україні БАД поділяють на три групи: нутрицевтики, еубіотики та парафармацевтики [8]. На думку дієтологів, вони не тільки ліквідують дефіцит окремих харчових речовин, а й постачають організм сполуками, що підвищують стійкість до шкідливих чинників довкілля. При правильному використанні БАД допомагають оздоровити організм, підвищити імунітет, фізичну й розумову працездатність, а також уповільнити процеси старіння та збільшити період активного довголіття [9].

Метою нашої роботи було вивчення асортименту БАД та лікарських засобів, що містять аміно-

кислоти представлених на вітчизняному фармацевтичному ринку різними країнами, а також визначення позицій українських фірм-виробників.

Методи дослідження. Дослідження літературних та електронних джерел інформації щодо реєстру БАД та лікарських засобів, що містять амінокислоти.

Результати й обговорення. Аналіз ринку БАД проведено за допомогою Державного реєстру харчових продуктів спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів та дієтичних добавок. Інформаційна система обліку продукції, що пройшла реєстрацію, є загальнодоступною. Витяг з інформаційної системи обліку продукції – перелік продукції, яка пройшла державну реєстрацію, – розміщується на щотижневому і обновлюваному спеціалізованому сервері в мережі Інтернет.

Проведене маркетингове дослідження ринку останніх 5-ти років (2009-2013 роки) фармацевтичного ринку БАД та встановлено, що протягом даних років було зареєстровано 696 добавок до їжі, що містять амінокислоти. Співвідношення проаналізованих БАД, що містять амінокислоти залежно від дати реєстрації наведено на рисунку 1.

Як видно з рисунка 1 в Україні за п'ять останніх років зареєстровано 696 БАД, що містять амінокислоти, найбільшу кількість з яких припадає на 2012 р. (205). Станом на 2009 р. та 2013 р. в Україні зареєстровано 148 та 136 БАД з амінокислотами відповідно. Найменшу кількість зареєстрованих добавок до їжі, що містять амінокислоти, відмічено в 2011 (114) та 2010 (93) роках.

За даними реєстру БАД, що містять амінокислоти, постачають з 10 країн далекого зарубіжжя та 5 країн ближнього зарубіжжя. Проведений маркетинговий аналіз встановив співвідношення країн-виробників, які виготовляють добавки до їжі з

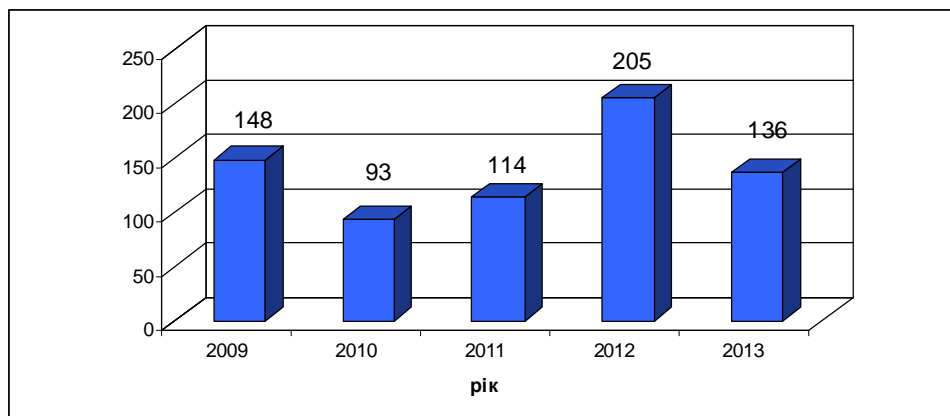


Рис. 1. Кількість зареєстрованих біологічно активних добавок, що містять амінокислоти протягом останніх 5-ти років.

амінокислотами, що були зареєстровані протягом 2009-2013 років (рис. 2). Фармацевтичний ринок України насичений БАД саме іноземного виробництва. Серед 16 країн – виробників БАД, що містять амінокислоти, зареєстрованих в Україні, Німеччина забезпечує 29 % ринку, на один відсоток менше постачання здійснюють з Сполучених Штатів Америки (США) і це становить 28 % ринку. Відмічено поступове зростання виробництва БАД в Україні, так частка українського виробника

відносно імпорتنих становить 20 проти 80. Поставки з Росії, Швейцарії, Бельгії забезпечують вітчизняний фармацевтичний ринок лише 8, 4, 3 %, відповідно, від загальної кількості. Такі іноземні країни, як Канада і Нідерланди охоплюють лише по 2 % кожна фармацевтичного ринку нашої держави. Серед країн-виробників найменшу кількість БАД зареєстровано з Литви, Киргизії та Угорщини і становить лише по 1 % від загальної кількості зареєстрованих БАД.

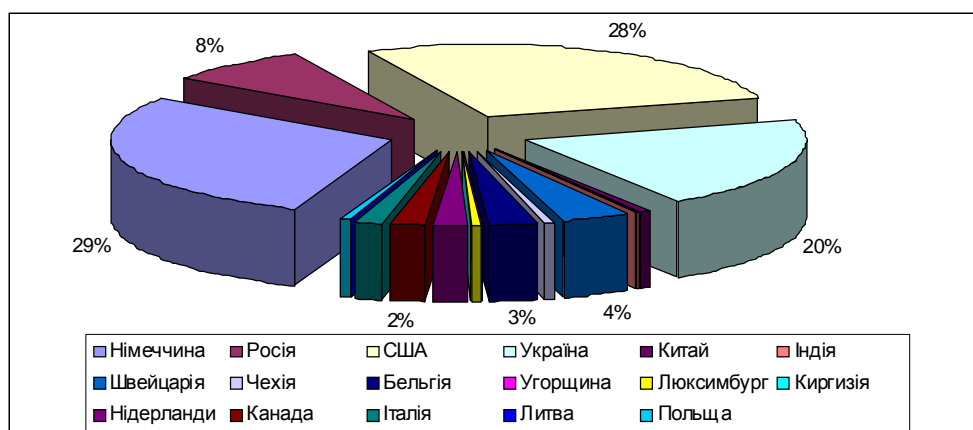


Рис. 2. Країни-виробники біологічно активних добавок, що містять амінокислоти, які представлені на вітчизняному ринку.

На підставі проведеного аналізу асортименту БАД, що містять амінокислоти, встановили співвідношення між лікарськими формами. Таким чином, було визначено різноманітність лікарських форм, що зумовлено зростаючими вимогами споживача. Фармацевтичний ринок досліджуваної групи представлений сімома лікарськими формами, серед яких значну частку представлено у вигляді порошкової суміші (80,7 %), суспензій (5,7 %) та таблеток (5,5 %). Гранули, капсули та драже займають лише по 2 % кожна від загальної кількості ринку (рис. 3).

Групу порошкових сумішей представлено харчовими продуктами для спеціального дієтично-

го споживання – харчування для спортсменів, які пропонуються переважно імпортні виробники: "Weider Global Nutrition" "Schiff Nutrition Group", США; Maximum Human Performance, Inc. (MHP), США; "Atlantic Multipower Germany GmbH & Co OHG", Німеччина, Іспанія, Чехія, Японія; Atlantic Multipower, GmbH&Co., Німеччина; "Медекс д.д." Linhartova cesta 49A, 1000 Ljubljana, Словенія на замовлення та під контролем "Натур Продукт Європа Б.В.", Нідерланди; InterACTIVE Nutrition International Inc., Канада; "Fine Foods N.T.M. S.p.A.", Італія; Consac Industries Inc., США; ФОП "Дорошенко І.В.", Україна; "БСН Інк." / "BSN Inc.", США; "USA LABORATORIES", США; "НУТРИХЕМ дієт+фарма",

Німеччина; Country Life LLC (підрозділи Country Life, Biochem Sports&Fitness, Iron-Tek), США; BioTech Nutrinion Inc., США; Nutrico NV для MACANTHY Laboratoires, Бельгія; Оптімум Нутрішн, Інк. /

Optimum Nutrition, Inc., США; Vital Pharmaceuticals Inc., США; "Нутрекс Рісьоч Інк.", США; "Scitec Ipares Kereskedelmi Kft", Угорщина; "Weider Germany GmbH", Німеччина.

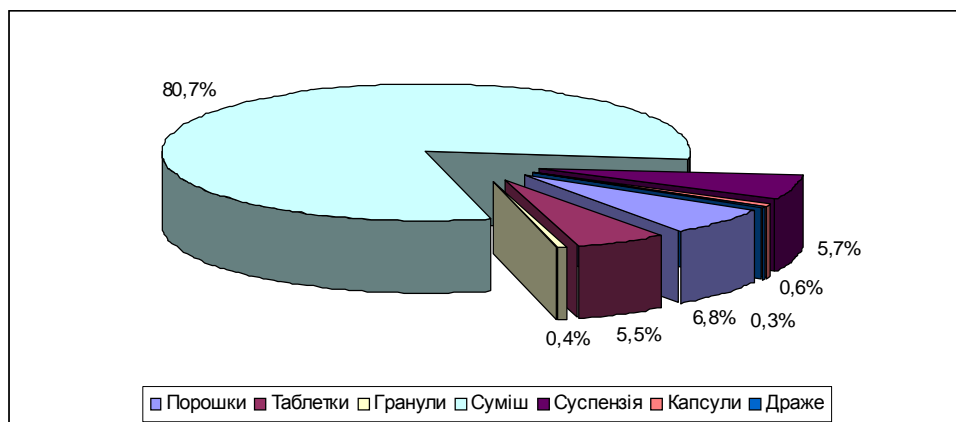


Рис. 3. Розподіл біологічно активних добавок, що містять амінокислоти, за лікарськими формами.

Аналіз структури зарубіжних та вітчизняних поставальників лікарських засобів проведено за допомогою пошукової системи "Державного реєстру лікарських засобів України", який сформовано державним підприємством "Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України".

Вивчення асортименту лікарських засобів, що містять амінокислоти, зареєстрованих в Україні,

показало, що кількість фірм-виробників та запропонований асортимент їх препаратів представлений дуже широкою географією поставальників. Асортимент іноземного виробництва поповнюють вітчизняний ринок з 24 країни світу. Таким чином, було встановлено, що лідируючу позицію замає Україна та її частка на ринку становить 22 % (рис. 4). Найбільшу кількість лікарських засобів, що містять амінокислоти, до

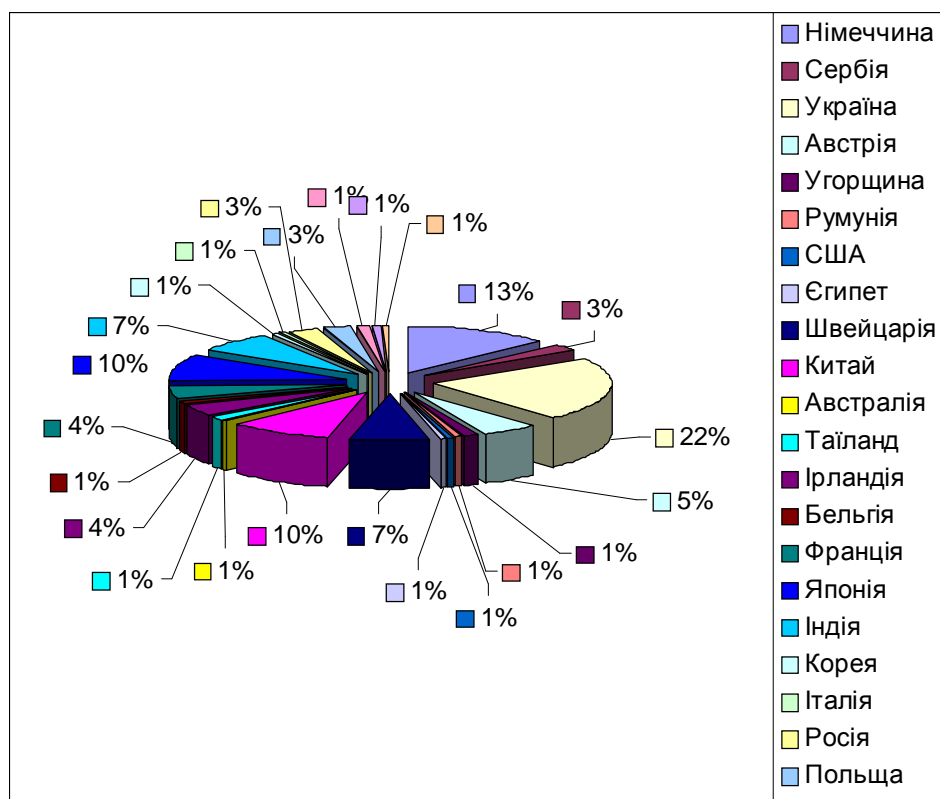


Рис. 4. Країни-виробники лікарських засобів, що містять амінокислоти, які представлені на вітчизняному ринку.

нас постачають з Німеччини (13 %), Китаю та Японії (10 %), Швейцарії та Індії (7 %), Австрії (5 %). В асортименті лікарських засобів, що містять амінокислоти, представлено препарати з Естонії, Латвії, Італії, Кореї, Бельгії, Тайланду, Австралії, Єгипту, Румунії, Сербії та Угорщини, кожна з яких постачає лише 1 % загального асортименту.

Вітчизняний ринок представлений різними лікарськими формами, серед яких порошки зай-

мають найбільшу частку – 35 %, таблетки жувальні – 18 %, розчин для інфузій – 13 %, розчин для ін'єкцій – 8 %, емульсія для інфузій та капсули – 3 % кожна, капсули м'які та гранули – 2 % та розчин для перфузій, розчин для перорального застосування, розчин для перитонального діалізу, сироп, концентрат для ін'єкцій, екстракт спиртовий, краплі, супозиторії займають лише 1% фармацевтичного ринку України (рис. 5).

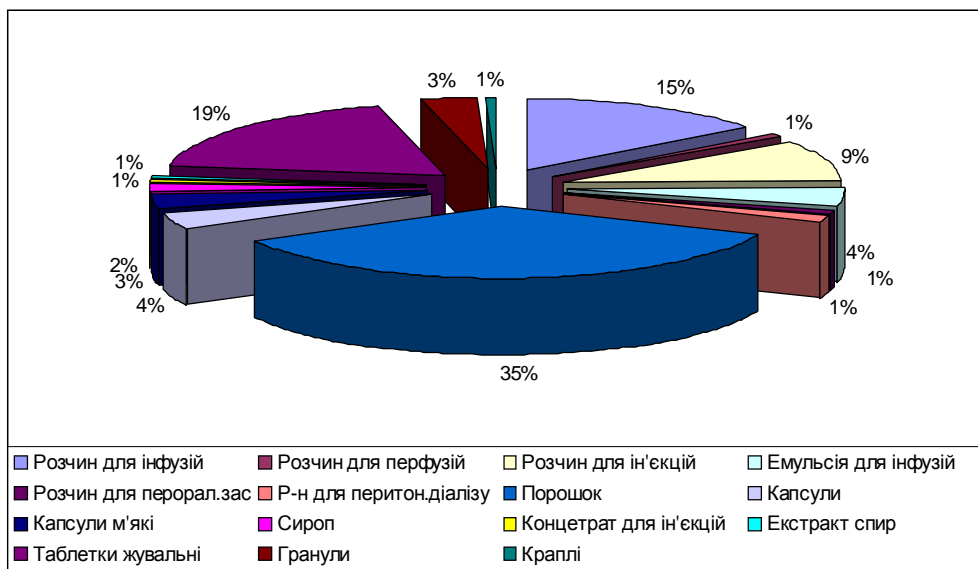


Рис. 5. Розподіл лікарських засобів, що містять амінокислоти, за лікарськими формами.

Висновки. Проведено маркетингове дослідження БАД і лікарських засобів, що містять амінокислоти, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України.

Встановлено, що ринок БАД з амінокислотами формують, в основному, зарубіжні виробники, причому серед країн-імпортерів лідером виступає Німеччина. Серед асортименту лікарсь-

ких форм досліджуваної групи найбільшу частку займають суміші, в групу яких віднесено харчові продукти для спеціального дієтичного споживання-харчування для спортсменів.

Серед країн-виробників лікарських засобів, що містять амінокислоти, лідируючу позицію займає Україна. Найбільшу частку займають порошки.

Література

1. Аткинс Р. С. Биодобавки: природная альтернатива лекарствам / Р. С. Аткинс ; пер. с англ. Г. И. Левитан. – Мн. : ООО "Попуррри", 2004. – 800 с. – (Серия "Здоровье в любом возрасте").
2. Аткинс Р. С. Биодобавки доктора Аткинса / Р. С. Аткинс. – 2001. – 480 с.
3. Энциклопедия биологически активных добавок к пище. Российский регистр БАД. – М. : ООО "Издательство Новая Волна", 2003. – 528 с.
4. Грошовий Т. А. Використання біологічно активних речовин кріоліфілізованої ксенодерми свині в фармацевтичній практиці / Т. А. Грошовий, Ю. А. Равлів // Матеріали IV Міждисциплінарної конференції "Биологические активные вещества и материалы: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения" (27 мая – 1 июня 2013 года). – Новый

- Свет. – 2013. – С. 139-140.
5. Пилат Т. Л. Федеральный реестр биологически активных добавок к пище / Т. Л. Пилат. – ООО " Леовит нутрио", 2001. – С. 431.
6. Пашенко Л. П. Биологически активные добавки в питании человека / Л. П. Пашенко, И. М. Жаркова, Н. Н. Булгакова [и др.] // Пищевая промышленность. – 2002. – № 8. – С. 72-73.
7. Садоян В.А. Биологически активные добавки на фармацевтическом рынке / В. А. Садоян ; под ред. проф., д. фармац. наук Л. В. Мошковой. – М. : Литте-ра, 2006. – 200 с. – (Серия "Практика аптечного дела").
8. Сирохман І. В. Товарознавство харчових продуктів функціонального призначення: навч. пос. [для студ. вищ. навч. закл.] / І. В. Сирохман, В. М. Завгородня. – К. : Центр учбової літератури, 2009. – 544 с.

9. Янковский Д. С. Современное состояние проблемы получения и клинического применения пробиотиков / Д. С. Янковский, Г. С. Дымский // Современная педиатрия. – 2007. – № 2 (15). – С. 136-147.

МАРКЕТИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЫНКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТЫ

Ю. А. Равлив, О. В. Тригубчак, Т. А. Грошовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: приведены результаты исследований ассортимента биологически активных добавок и лекарственных средств, содержащих аминокислоты. Определены количественное соотношение и сравнение зарегистрированных биологически активных добавок в течение последних 5-ти лет. Установлено позиции Украины, зарубежных стран-поставщиков по объему биологически активных добавок и лекарственных препаратов на отечественном фармацевтическом рынке.

Ключевые слова: аминокислоты, биологически активные добавки, лекарственные препараты, маркетинговые исследования, фармацевтический рынок.

MARKET RESEARCH OF BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVES AND MEDICINES CONTAINING AMINO ACIDS

Yu. A. Ravliv, O. V. Tryhubchak, T.A. Hroshovy

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: presented the results of research range of dietary supplements and medicinal products containing amino acids. The quantitative correlation and comparison of registered dietary supplements in the last 5 years. Established the position of Ukraine, foreign supplier countries on the amount of dietary supplements and drugs in the domestic pharmaceutical market.

Key words: amino acids, biologically active additives, medications, market research, pharmaceutical markets.

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ РИНОК М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

©В. П. Попович, О. М. Глущенко, С. Л. Хоменко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Резюме: проведено дослідження м'яких лікарських форм на фармацевтичному ринку України. Встановлено частку препаратів вітчизняного та іноземного виробництва. Проаналізовано індивідуальні прописи мазей, їх склад та частку в екстемпоральному виробництві.

Ключові слова: м'які лікарські форми, фармацевтичний ринок, екстемпоральне виготовлення, індивідуальні прописи.

Вступ. На сьогодні важливою медичною проблемою є поширення дерматологічних захворювань серед населення. Захворюваність на шкірні хвороби в цілому зросла на 14,2 %, і за останні роки спостерігається тенденція до її підвищення. Порівняно з попереднім періодом поширення захворювань шкіри та підшкірної жирової клітковини серед населення України зросло приблизно на 4,5 % [1, 5].

Частка хворих становить 4195,4 осіб на 100 000 населення. Питома вага контактного дерматиту та екземи складає 19,2 % від захворювань шкіри [6, 7].

Важливою медичною та соціальною проблемою є зростання грибкових хвороб, зокрема мікози стоп. За статистикою, в Україні реєструють 93,6 хворих на 100 000 населення [7, 8].

Також варто зазначити, що збільшився рівень захворюваності населення на псоріаз, розповсюдженість даного захворювання становить 4,5 % [1, 5].

У комплексному лікуванні дерматологічних захворювань широко використовують м'які лікарські форми (МЛФ). Тому метою даної роботи було дослідження ринку МЛФ в Україні та аналіз захворюваності населення на дерматологічні хвороби.

Методи дослідження. Під час виконання роботи використовували методи аналізу та синтезу, системний аналіз, математичну статистику, спостереження, порівняння, узагальнення.

Результати й обговорення. Проаналізовано Перелік лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурний підрозділів (згідно з наказом МОЗ України № 166 від 26.02.2013 р.). У результаті аналізу встановлено наявність більше 400 МЛФ (питома вага близько 12 % від усієї кількості лікарських засобів (ЛЗ)). Серед даних ЛЗ приблизно 42,3 % МЛФ вітчизняного виробництва та 57,7 % – іноземного. Серед іно-

земних країн-виробників лідирують Індія (12,6 %), Німеччина (12,1 %), Польща (3,6 %), Швейцарія (3,15 %), Росія (2,7 %).

Серед усіх МЛФ, які відпускають без рецепта, 40,8 % становлять мазі, 33,4 % – гелі, 18,8 % – креми, 3,6 % – лініменти, 2,7 % – пасти (рис. 1).

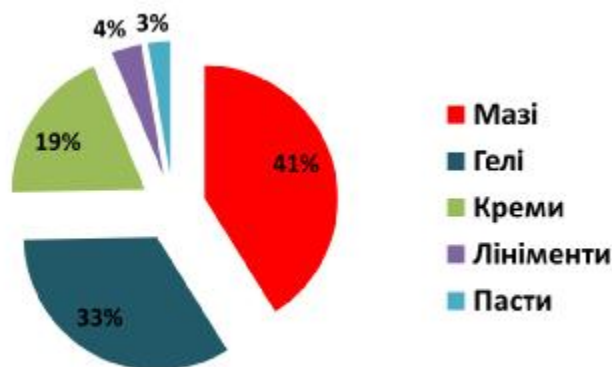


Рис. 1. Аналіз готових безрецептурних МЛФ за лікарською формою.

Також було проаналізовано Державний формуляр лікарських засобів V випуску (згідно з наказом МОЗ України № 251 від 29.03.2013 р.). Кількість наявних МЛФ за розділами представлено в таблиці 1.

Оскільки більш ніж 67 % МЛФ зосереджено у розділі "Дерматовенерологія", даний розділ проаналізовано більш детально. До складу МЛФ даного розділу входять діючі речовини різних фармакологічних груп (табл. 2).

Аналіз ЛФ даного розділу підтвердив дані: 67 % ЛФ іноземного виробництва і, відповідно, 33 % вітчизняного, з них 58 % без рецептурного відпуску та 42 % відпускають за рецептом лікаря (рис. 2, рис. 3).

Аналіз екстемпоральної рецептури МЛФ проводили на базі аптек комунального підприємства. За результатами аналізу, протягом 2010-

Таблиця 1. Аналіз Державного формуляра лікарських засобів за розділами

Розділ	Кількість МЛФ	За рецептом	Без рецепта	Вітчизняного виробництва	Іноземного виробництва
Акушерство та гінекологія	18	15	3	2	16
Анастезіологія і реаніматологія	1	1	0	0	1
Андрологія, урологія	2	2	0	0	2
Антибактеріальні	1	0	1	0	1
Гастроентерологія	3	0	3	2	1
Дерматовенерологія	166	69	97	55	111
Імуномодулятори	4	3	1	0	4
Неврологія	1	1	0	0	1
Отоларингологія	6	1	5	2	4
Офтальмологія	14	10	4	0	14
Ревматологія	31	0	31	13	18
Всього	247	102	145	74	173

Таблиця 2. Аналіз розділу "Дерматовенерологія" Державного формуляра лікарських засобів за фармакологічними групами діючих речовин

Група	Діючі речовини	Кількість ЛФ
Глюкокортикоїди для зовнішнього застосування	Гідрокортизон, бетаметазон, клобетазол, флуоцинолон, флютиказон, мометазон, тріамцинолон, метилпреднізолон	49
Антибактеріальні засоби для топічного застосування	Мупіроцин, сульфадіазин срібла, сульфатіазол, кислота фузидова, метронідазол, тетрациклін, хлорамфенікол, сульфаніламід, ретапамулін та їх комбінації	33
Протигрибкові засоби для топічного застосування	Біфоназол, клотримазол, еконазол, кетоконазол, ізоконазол, міконазол, ністатин, кислота саліцилова, тербінафін та їх комбінації	41
Антисептичні та дезінфікуючі засоби	Борна кислота, етанол, перекис водню, мірамістин, повідон йод та комбіновані	9
Інсектицидні засоби	Бензилбензоат, перметрин	7
Засоби для лікування псоріатичного артрити	Бетаметазон + кальципотріол	1
Антигістамінні засоби для топічного застосування	Диметидин, дифенгідрамін	3
Лікарські засоби для лікування вугрів та розацеа для зовнішнього застосування	Бензоїл пероксид, кислота азелаїнова	7
Антибактеріальні засоби	Еритроміцин, кліндаміцин	2
Ретиноїди	Адапален та комбіновані засоби	3
Засоби із захисною та пом'якшувальною дією	Цинку оксид, вазелін	9
Топічні засоби для покращення місцевого кровообігу	Гепариноід	1
Засоби для лікування папіломавірусної інфекції геніталій	Подофілотоксин	1

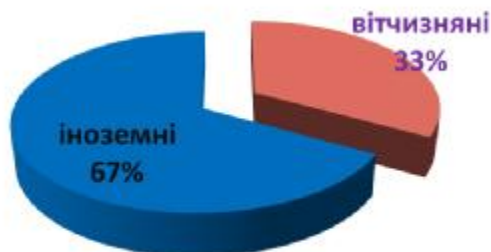


Рис. 2. Аналіз Державного формуляра за виробниками.



Рис. 3. Аналіз Державного формуляра за умовами відпуску.

2013 рр. кількість виготовлених ЛФ, в т. ч. МЛФ не зазнала значних коливань.

Для прикладу в одній з аптек у 2010 р. було виготовлено 15624 екстемпоральних ЛФ, з них 1924 мазі, що становить 12,3 %. У 2011 р. – 16493 екстемпоральних ЛФ і, відповідно, 2275 мазей (13,8 %), у 2012 р. – 14638 індивідуальних рецептів, з них – 1702 мазі (11,6 %). За період

січень-вересень 2013 р. було виготовлено 9210 екстемпоральних ЛФ, серед яких 929 мазей, що склали близько 10 % (рис. 4).

Сучасна рецептура екстемпоральних мазей досить складна – переважає виготовлення багатокомпонентних прописів: близько 40 % – 6-7 компонентів мазі, 30 % мазі, що містять 8 і більше інгредієнтів (рис. 5).

Рис. 4. Виготовлення лікарських форм аптеками комунального підприємства.

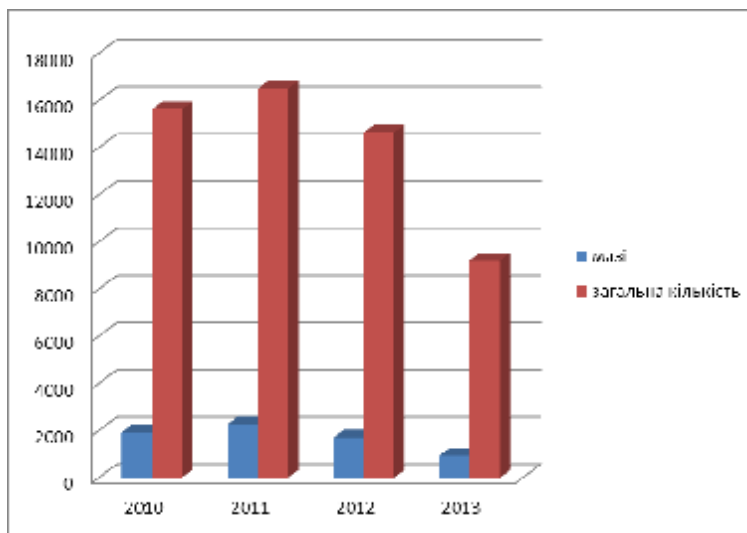
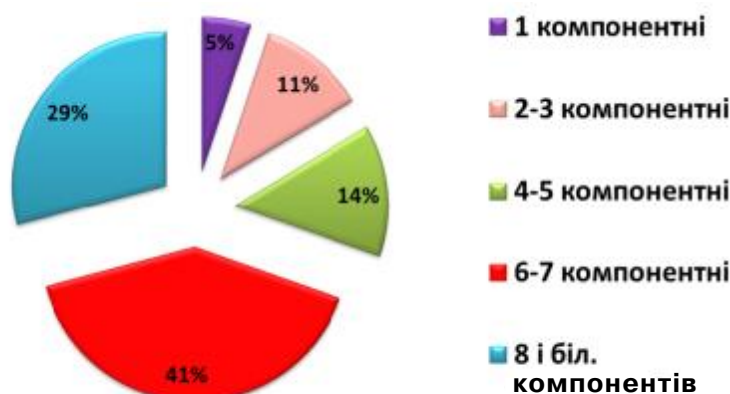


Рис. 5. Аналіз екстемпоральних прописів мазей за кількістю компонентів



Серед екстемпоральної рецептури МЛФ переважають дерматологічні та назальні мазі.

Складні дерматологічні мазі містять кислоту салицилову, кислоту борну, кислоту бензойну, анестезин, ментол, димедрол, жиророзчинні вітаміни (А, Е), сірку осаджену, стрептоцид, димексид, гормональні препарати (преднізолон, дексаметазон) та ін. Також до їх складу дуже часто включають ГЛФ: "Целестодерм", "Дерматол", "Локоїд", "Флуцинар", "Дермовейт", "Сінафлан", "Тримістин", "Фторокорт", "Клотримазол" і т. д.

Аналіз прописів назальних мазей встановив, що всі вони багатокомпонентні та містять ментол, фенілефрин (мезатон), димедрол, розчин адреналіну гідротартрату, кислоту борну, новокаїн, стрептоцид, норсульфазол, сульфадимезин, вісмуту нітрат основний та ін.

Висновки. 1. МЛФ широко використовують у медичній практиці, особливо при таких дерматологічних захворюваннях, як екземи, піодермії, алергічні дерматити, запальні захворювання шкіри.

2. Більша частина готових МЛФ відпускається без рецепта лікаря (58 %), що потребує значної фармацевтичної опіки з боку провізора.

3. При лікуванні вищезазначених патологій значне місце посідає місцева терапія з використанням м'яких лікарських засобів багатокомпонентного складу, які не випускають промислово, а виготовляють екстемпорально. Екстемпоральні МЛФ забезпечують високий лікувальний ефект індивідуально для кожного пацієнта, тому їх застосування є досить популярним.

4. Актуальним є збільшення асортименту готових м'яких форм вітчизняних виробників, адже деякі препарати іноземного виробництва практично не мають вітчизняних аналогів. Удоскона-

лення технології виробництва МЛФ, оптимізація складу діючих та допоміжних речовин дасть змогу покращити якість ЛЗ та регулювати вартість.

Література

1. Волкославская В. Н. Состояние заболеваемости патологией кожи и инфекциями, передающимися половым путем, населения Украины за последнее десятилетие / В. Н. Волкославская, А. Л. Гутнев // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология – 2012. – № 1. – С. 19-22.
2. Екстемпоральне виготовлення ліків: аналіз, проблеми, необхідність / [М. Л. Сятиня, В. П. Попович, О. М. Глущенко, Н. Г. Коновалова] // Актуальні проблеми сучасної технології ліків та екстемпоральної рецептури, VII національний з'їзд фармацевтів України, 15-17 вер. 2010 р. : матеріали з'їзду. – Харків : НФаУ, 2010. – С. 402-403.
3. Коритнюк Р. С. Шляхи удосконалення виготовлення лікарських засобів в умовах аптек / Р. С. Коритнюк, І. О. Власенко, В. В. Руденко // Фармацевтичний часопис. – 2007. – № 1. – С. 44-48.
4. Давтян Л. Л. Дерматологічні м'які лікарські засоби на фармацевтичному ринку України / Л. Л. Давтян, К. Л. Дячук // Фармацевтичний журнал – 2010. – № 4. – С. 6-10.
5. Пухлик Б. М. Ситуация с аллергическими заболеваниями и аллергологией в Украине / Б. М. Пухлик //

- Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2013. – № 2. – С. 5-8.
6. Коритнюк Р. С. М'які лікарські форми індивідуального виготовлення – забезпечення індивідуального підходу в лікуванні населення / Р. С. Коритнюк, В. В. Руденко, І. О. Власенко // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 2. – С. 25-29.
 7. Наказ МОЗ України від 26.02.2013 р. № 166 "Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів".
 8. Наказ МОЗ України від 29.03.2013 р. №251 "Про затвердження п'ятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності".
 9. American osteopathic college of dermatology [електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.aocd.org>.
 10. To follow or not to follow dermatological treatment – a review of the literature / J. Serup, A. Kettis Lingblad, M. Maroti [et al.] // Acta Derm Venereol. – 2006. – Vol. 86, № 3. – P. 193-197.
 11. Usatine R.P. Diagnosis and management of contact dermatitis / R. P. Usatine, M. Riojas // Am Fam Physician. – 2010. – Vol. 82, № 3. – P. 249-255.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ РЫНОК МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

В. П. Попович, Е. Н. Глущенко, С. Л. Хоменко

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца

Резюме: проведено исследование мягких лекарственных форм на фармацевтическом рынке Украины. Установлено долю препаратов отечественного и иностранного производства. Проанализировано индивидуальные прописи мазей, их состав и долю в экстемпоральном изготовлении.

Ключевые слова: мягкие лекарственные формы, фармацевтический рынок, экстемпоральное производство, индивидуальные прописи.

PHARMACEUTICAL MARKET OF SOFT MEDICAL FORMS

V. P. Popovych, O. M. Hlushchenko, S. L. Khomenko

National Medical University by O. O. Bohomolets

Summary: research of soft medicinal forms on the pharmaceutical market of Ukraine was carried out. The share of medicines of domestic and foreign manufactures is defined. The individual prescriptions of ointments, their structure and share in extemporal making were studied.

Key words: soft medicinal forms, the pharmaceutical market, extemporal making, individual prescriptions.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. А. А. Котвіцькою

УДК 614.28(47+57)"19"

ДОСЛІДЖЕННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ КОНТРОЛЮ ЗА ОБІГОМ НАРКОТИЧНИХ І ПСИХОТРОПНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В СРСР ТА УКРАЇНІ В ДРУГІЙ ПОЛОВИНІ ХХ СТОЛІТТЯ

©І. Я. Городецька, Є. А. Доскоч

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: узагальнено аспекти посилення контролю за обігом наркотичних та психотропних лікарських засобів в СРСР та в Україні в другій половині ХХ століття.

Ключові слова: наркотичні, психотропні лікарські засоби, контрольовані речовини, предметно-кількісний облік (ПКО).

Вступ. Наркотичні, психотропні засоби та прекурсори – це речовини природного та синтетичного походження, які становлять небезпеку для здоров'я людини, здатні викликати стан залежності, депресивний або стимулюючий вплив на ЦНС, порушення сприйняття, емоцій, мислення або поведінки та ін. На сьогодні переліки контрольованих речовин затверджені Постановою КМ України від 6 травня 2000 року № 770, з часу прийняття якої відбулись численні зміни і доповнення, в тому числі до їх складу віднесено ряд лікарських засобів [1, 2]. Мета дослідження – проаналізувати, як змінювались вимоги до обігу наркотичних та психотропних лікарських засобів в другій половині ХХ ст. в Радянському Союзі та Україні та узагальнити основні етапи посилення контролю за їх обігом.

Методи дослідження. Довідники, підручники та посібники з організації фармацевтичної справи, організації та економіки фармації, нормативні документи щодо контролю за обігом наркотичних, психотропних лікарських засобів. Методи – бібліографічний, статистичний, узагальнення.

Результати й обговорення. У довіднику основних керівних документів з аптечної справи (1962 р.) [3] наведено порядок відпуску з аптек лікарських засобів, що містять наркотичні речовини, затверджений наказом МОЗ СРСР від 10 листопада 1957 р. № 406. Зокрема, вказано, що з 1 січня 1958 р. відпуск з аптек населенню ліків, що містять наркотичні речовини, здійснюється тільки за рецептами, виписаними на спеціальних бланках єдиного зразка. Міністрам охорони здоров'я союзних республік наказувалось забезпечити бланками усі області, міські і районні відділи охорони здоров'я та встановити суворий облік бланків, які видають лікувальним закладам і лікарям при ватної практики [3].

У довіднику наведено перелік наркотичних речовин, які підлягали відпуску з аптек населенню тільки за рецептами, виписаними на спеціальних бланках єдиного зразка (незалежно від виду лікарської форми, до складу яких входила наркотична речовина), та кількісному обліку. Цей перелік включав 12 позицій (у т. ч. 3 препарати опію): кокаїн, морфін, настойка опію проста, омнопон (пантопон), опій, первитин, промедол, текодин, фенадон, фенамін, екстракт опію, екскодол [3]. У вказаному довіднику також наводиться список отруйних речовин, які підлягають ПКО в аптеках (затверджений наказом МОЗ СРСР від 11 лютого 1954 р. № 77 зі змінами, затвердженими наказом МОЗ СРСР від 6 квітня 1956 р. №152 і наступними розпорядженнями). До нього включені ті ж 12 позицій наркотичних лікарських засобів, а також отруйні речовини (препарати ртуті, миш'яку, срібла та ін.). Таким чином, контрольовані ліки одночасно були включені у два переліки:

1) наркотичні лікарські засоби, які повинні відпускатись з аптек за спеціальними бланками;

2) отруйні лікарські засоби, які підлягають ПКО.

Наказом МОЗ СРСР від 13 вересня 1960 р. № 399 встановлювались максимальні норми відпуску з аптек за спеціальними рецептами для одного хворого наступних наркотичних речовин у вигляді лікарських засобів: діонін (етилморфін гідрохлорид) – 0,15 г; кокаїн, морфін хлористотоводневий, омнопон (пантопол), опій (порошок і екстракт), текодин – 0,1 г; настойка опію – 5 г; первитин – 0,03 г; промедол – 0,25 г; фенамін, фенадон – 0,05 г; фенатин – 0,5г; гідрокодон фосфат – 0,1 г. Відпуск з аптек ліків, які містять діонін, повинен був відбуватися за звичайними рецептами, оформленими відповідно до правил,

затверджених наказом МОЗ СРСР від 21 січня 1959 р. № 24. Рецепти на ліки з діоніном залишались в аптеці, а хворим видавались сигнатури. В аптеках діонін кількісному обліку на той час не підлягав (циркулярний лист МОЗ СРСР від 18 листопада 1960 р. № 189-1). Всі рецепти і вимоги, за якими відпускались отруйні речовини списку А, а також ліки, які містять ці речовини, незалежно від того, підлягали вони ПКО чи ні, залишались в аптеках як підтверджувальні документи і зберігались в завідувача аптеки протягом 2 років (не враховуючи поточного) [3].

З метою посилення контролю за правильним вживанням сильнодіючих лікарських засобів було встановлено порядок відпуску з аптек населенню снодійних препаратів – похідних барбітурової кислоти, а саме: тільки за рецептами, що мали печатку лікувального закладу або особисту печатку лікаря, з залишенням рецептів в аптеці без права повторного відпуску цих препаратів за копіями рецептів (сигнатурами). Зазначений порядок поширювався на такі препарати: веронал, мединал, люмінал, барбаміл, етамінал-натрій (нембутал), квіетал та інші барбітурати в чистому вигляді – порошках, таблетках і розчинах, а також у суміші з індиферентними наповнювачами (цукор, сода та ін.) [4].

У 1968 році було прийнято відомий наказ МОЗ СРСР № 523 "О порядке хранения, учета, прописывания, отпуска и применения ядовитых, наркотических и сильнодействующих лекарственных средств". Преамбула до наказу об'рунтовувала важливість проблеми, зокрема: "В Радянському Союзі категорично забороняється і карається законом немедичне використання наркотичних засобів і давно засуджена практика видачі так званого наркотичного пайка наркоманам. В державі систематично проводяться заходи, які запобігають незаконному використанню наркотичних засобів і обмежують їх використання для медичних цілей. Вдосконалені законодавчі акти передбачають кримінальну відповідальність за порушення правил зберігання і застосування отруйних, наркотичних і сильнодіючих лікарських засобів. МОЗ СРСР виключені з Державної Фармакопеї препарати героїну, канабісу, заборонено їх виготовлення і застосування". На відміну від капіталістичних країн, де наркоманія була зумовлена соціальними причинами, в СРСР наркоманію не вважали серйозною соціально-медичною проблемою, і наявність випадків наркоманії часто пояснювалась необережним застосуванням лікарями наркотичних засобів [5].

Наказ № 523 затвердив новий перелік отруйних та наркотичних лікарських засобів, які підлягають ПКО. Перелік наркотичних лікарських за-

собів містив 21 позицію, у 1972 р. наказом МОЗ СРСР №1009 до нього включено фентаніл (таламонал), піритрамід (діпідолор), дифеноксилат (реазек); у 1977 р. наказом МОЗ СРСР № 623 до наркотичних лікарських засобів віднесено естоцин [6,7]. Посилюються вимоги контролю до обігу даної категорії ліків, зокрема встановлюється заборона випускати рецепти на наркотичні засоби наркоманам, вимога не призначати пацієнтам ці засоби без строгої необхідності, особливо на тривалий термін. Вперше вводиться заборона на рекламування наркотичних та прирівняних до них ліків, а також препаратів, що підлягають відпуску за рецептами. У даному наказі наводиться перелік наркотичних засобів, що знаходяться під міжнародним контролем відповідно до Єдиної Конвенції з наркотиків 1961 р. (містить 94 позиції), та встановлюється, що у випадку їх надходження в лікувально-профілактичні та аптечні установи вони підлягають суворому ПКО. У наказі № 523 є вимога не допускати включення у рецептурні довідники та навчальні посібники ліків, які заборонені МОЗ СРСР до застосування в медичній практиці на людях; це наступні речовини: героїн, канабіс, ацеторфін, еторфін, лізергінова кислота та її препарати (в т. ч. – лізергін, діетиламід лізергінової кислоти). З точки зору сьогодення назвати героїн, канабіс та ЛСД лікарськими засобами є досить дивним.

Важливі наступні вимоги наказу № 523:

- управління з впровадження нових лікарських засобів і медичної техніки та Постійному комітету з наркотиків при МОЗ СРСР належало строго слідкувати за новими препаратами, що випускались в СРСР як рослинного, так і синтетичного походження, та забезпечити постійне спостереження за результатами застосування і можливого виникнення залежності від лікарських засобів;

- фармакологічний комітет МОЗ при проведенні досліджень лікарських засобів в обов'язковому порядку повинен був виявляти, чи може досліджуваний препарат викликати залежність (наркоманію). При виявленні таких даних необхідно було повідомляти Постійний комітет з наркотиків для взяття цього лікарського засобу під відповідний контроль [5].

На той час не було введено переліку психотропних речовин в юридичному значенні, як це є сьогодні. Більше того, такий термін не використовували тоді й у фармакології. У довіднику М. Д. Машковського (1972 р.) [8] лікарські засоби, які сьогодні підлягають контролю, віднесено до різних підгруп: снодійні засоби, нейролептики, транквілізатори. В наступному виданні довідника (1977 р.) [9] у розділі 1 "Лікарські засоби,

що діють на ЦНС" виокремлено окрему групу "Психотропні препарати", в яку об'єднано 5 підгруп: нейролептичні засоби, транквілізатори, седативні засоби, антидепресанти та засоби, що стимулюють ЦНС. Поряд з препаратами, що можуть становити загрозу у разі зловживання ними, сюди також входять безрецептурні засоби, такі, як кореневище з коренями валеріани, корвалол та ін. Тому важливо розділяти класифікаційні підходи з фармакологічної та юридичної точок зору.

Однак незважаючи на те, що наказ № 523 не встановлював контрольованого переліку психотропних лікарських засобів, вимоги до обігу цієї групи ліків посилювалися. Рецепти на снодійні лікарські засоби (барбаміл, барбітал (веронал), барбітал-натрій (мединал), фенобарбітал (люмінал), етамінал-натрій (нембутал), гексобарбітал, циклобарбітал, квіетал та інші похідні барбітурової кислоти; ноксирон, димерин, карбромал (адалін), бромізовал (бромурал), тетридин, нейролептики (аміназин, трифтазин, тизерцин, галоперидол, мажептіл та ін.); антидепресанти (меліпрамін, амітриптилін, трансамін та ін.); транквілізатори (андаксил, еленіум, тріоксазин, амізил та ін.) повинні були мати штамп і печатку лікувального закладу. Вперше встановлюються норми відпуску за одним рецептом для снодійних засобів: не більше 10 – 12 таблеток.

У наказі № 523 немає затверджених форм рецептурних бланків, є тільки вимога щодо відпуску наркотичних ліків на спеціальному рецептурному бланку із штампом і круглою печаткою закладу. Норми відпуску за одним рецептом актуальні і сьогодні: морфіну гідрохлорид – 0,1г, промедолу – 0,25 г, етилморфіну гідрохлориду – 0,2 г. Не актуальні – для препаратів опію: шлунокві краплі зі вмістом опійної настойки, таблетки та свічки з екстрактом опію, опійно-бензойної настойки (на сьогодні зняті з виробництва).

До списку наркотичних і прирівнених до них лікарських засобів спеціальним наказами МОЗ СРСР (№ 943 від 31 грудня 1971 р. і № 1009 від 13 грудня 1972 р.) додатково включені наступні психотропні засоби: амфетамін (фенамін), дексамфетамін, метамфетамін, метилфенідат (меридил), фенциклідин, фенметразин (грацидин), фебранон, фентаніл (таламонал), піритрамід (дипідолор), дифеноксилат (реозан). Вказані психотропні засоби повинні були виписуватись на спеціальних рецептурних бланках, як при випусканні наркотичних засобів [10,11,12].

У 1982 р. вийшов наказ МОЗ СРСР № 175 "О мерах по дальнейшему совершенствованию лекарственного обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений", яким

запроваджувались три форми рецептурних бланків: форма № 1 – для прописування ліків дорослим і дітям за повну вартість; форма № 2 – для випуску ліків безкоштовно або на пільгових умовах та форма № 3 – спеціальний рецептурний бланк для відпуску наркотичних лікарських засобів, рожевого кольору. Такий рецепт повинен бути написаний лікарем особисто, був дійсним 5 днів з дня випуску, додатково завірявся підписом головного лікаря лікувально-профілактичного закладу або завідувачим відділенням, які несли відповідальність за призначення наркотичного засобу хворому, та круглою печаткою закладу. Такі рецепти зберігались в аптеці протягом 1 року. Рецепти на психотропні, снодійні, антидепресивні лікарські засоби, нейролептики, транквілізатори виписувались на рецептурному бланку форми № 1, були дійсними 10 днів і зберігались в аптеці протягом одного місяця. Перелік таких засобів, наведений за підручником В. І. Прокопишина 1983 р. [13] у термінології, яка тоді застосовувалась (табл.1). Як видно з таблиці 1, більшість з них на сьогодні повинні відпускатись на рецептурному бланку форми № 3.

Також на той час не потребували рецептурного бланка форми № 3, тобто виписувались на бланках форми № 1 або № 2 деякі наркотичні речовини в суміші з іншими лікарськими засобами – це кодеїн, кодеїну фосфат, етилморфіну гідрохлорид. Ця особливість частково збереглась до сьогодні. Такий рецепт додатково завірявся печаткою лікувального закладу "Для рецептів". Варто сказати, що аналогічним вимогам щодо порядку оформлення рецептів та відпуску з аптек (тобто, форми № 1 або № 2, печатка "Для рецептів", зберігання рецептів в аптеках протягом 1 місяця) у той час підлягали отруйні лікарські засоби списку А, стероїдні гормони, протиастматичні засоби, препарати, що містять похідні 8-оксихіноліну. Всі інші рецепти, які повертались хворим, були дійсними 2 місяці.

Станом на 1983 р. до наркотичних лікарських засобів були віднесені: декстропропоксифен, метилфенідат (мериділ, риталін, центедрин), метаквалон, меклоквалон, ноксирон, сомбровін, суфентаніл, тилідин (валоран), тебаїн, фенметразин (грацидин, дезопімон), фенциклідин, фебранон [13]. Зазначимо, що на сьогодні деякі з цих засобів включено до списку № 2 Таблиці II "Психотропні речовини, обіг яких обмежено" (згідно з Постановою КМУ № 770); це метаквалон, меклоквалон, ноксирон (глутетимід); сомбровін (пропранілід), засіб для неінгаляційного наркозу, не входить в перелік контрольованих речовин.

ПКО також стали підлягати деякі комбіновані готові лікарські засоби з вмістом наркотичних

Таблиця 1. Перелік лікарських засобів, які відпускались за рецептурним бланком форми № 1 (наказ МОЗ СРСР № 175 (1982 р.))

<i>Снотійні лікарські засоби</i>	<i>Нейролептики</i>	<i>Антидепресанти</i>	<i>Транквілізатори</i>
Барбаміл Барбітал Барбітал-натрій Фенобарбітал Етамінал-натрій Циклобарбітал Амфепрамон Амобарбітал Пентобарбітал Радедорм Нітразепам Еуноктин Секобарбітал Метилфенобарбітал Метиприлон Піпрадол Етинамат Етхлорвінол Карбромал Бромізовал	Аміназин Галоперидол Дроперидол Карбідин Метеразин Неулептил Сонапакс Триседил Френолон Етаперазин Мажептил Мепробамат Мепротан Метамізил Тизерцин Трифтазин Хлорпротиксен	Азафен Амітриптилін Іпразид Меліпрамін Ніаламід Піразидол	Амізил Мепробамат Нозепам Реланіум Фенозепам Грандаксин Тазепам Тріоксазин Еленіум

Виділені позиції на сьогодні включені в Переліки психотропних засобів згідно з Постановою КМУ № 770 (списки № 2 таблиць II і III).

речовин: таблетки "Кодтепін" і таблетки від кашлю наступного складу: трави термопсису – 0,01, кодеїну – 0,2, кореня солодки – 0,2. Була вимога, що рецепти на такі лікарські засоби повинні мати штамп лікувального закладу та печатку лікаря, тобто додаткові реквізити в рецепті не вимагались. Решта готових лікарських засобів, які містять наркотичні речовини в суміші з іншими лікарськими речовинами, ПКО не підлягали [14, 15]. На сьогодні таблетки "Кодтерпін", "Кодесан" та інші зі вмістом кодеїну в одній таблетці 8 – 9,5 мг включено в перелік лікарських засобів, дозволених до відпуску без рецепта лікаря [1].

Протягом наступних 10 років були чинними вже названі накази МОЗ СРСР № 573 та № 175. На основі підручника В. І. Крікова та В. І. Прокопишина "Організація і економіка фармації" 1991 р. видання [16] можемо проаналізувати основні зміни і доповнення, які відбулись за цей період:

- для рецептурних бланків форми № 3 термін їх зберігання в аптеках збільшився до 5 років;
- виділено окрему групу препаратів, об'єднаних під назвою "Одурманювальні лікарські засоби", які повинні були відпускатись на рецептурному бланку форми № 2 та підлягали ПКО. До засобів, що мають одурманювальну дію, були віднесені:
 - циклодол (ромпаркін, паркопан, паркінсан);
 - фенобарбітал (порошок, таблетки);
 - ефедрину гідрохлорид (порошок, таблетки, ампули, краплі);
 - дефедрин (порошок, таблетки);

- таблетки ефедрину гідрохлориду з димедолом;
- "Сунореф" (мазь для носа з ефедрину гідрохлоридом);
- клофелін (очні краплі, ампули, порошок).
- рецепти на комбіновані кодеїновмісні препарати (кодтерпін, алналон і таблетки від кашлю) вимагали круглої печатки лікувально-профілактичного закладу.

Вищеназвані накази МОЗ СРСР діяли до прийняття в незалежній Україні наказу МОЗ України від 30.06.1994 р. № 117 "Про порядок виписування рецептів та відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек", який був чинним протягом 11-ти років до відміни його чинним на сьогодні наказом МОЗ України від 2005 р. № 360 [1]. Фактично, наказ № 117 тільки формально закріпив законодавчо існуючу ситуацію, яка дісталась Україні у спадщину від Радянського Союзу. Жодних радикальних змін не відбулось: три форми рецептурних бланків, той же перелік одурманювальних препаратів, які повинні виписуватись на формі № 2, такі ж норми відпуску за одним рецептом. До переліку лікарських засобів, що підлягають ПКО, додався морадол (буторфанолу тартрат, стадол).

У 1995 р. за наказом МОЗ України № 172 затверджено переліки наркотичних засобів і психотропних речовин, які містили 12 позицій наркотичних та 67 позицій психотропних лікарських засобів [1]. Зауважимо, що в останній

редакції радянського наказу № 523 (1977 р.) перелік наркотиків містив 23 позиції, а переліку психотропних препаратів взагалі не було. Це пояснюється віднесенням до наркотичних і прирівнених до них речовин декількох психотропних засобів, дублюванням торгових назв з міжнародними непатентованими назвами ліків, а також тим, що на сьогодні зняті з виробництва 4 позиції препаратів опію. У 1995 р. до списку наркотиків вперше були включені бупренорфін, метадон (фенадон), пентазоцин.

У 1996 р. наказом МОЗ України № 2 від 07.02.96 р. "Про затвердження Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів та прекурсорів, що підлягають спеціальному контролю відповідно до законодавства України" затверджуються (станом на 1996 р.) відповідні переліки у вигляді актуальних на сьогодні 4-х таблиць (згідно з Постановою КМУ

№ 770), які складаються з двох списків (за винятком таблиці І) [1]. У наведених наказах спільним є те, що до переліку контрольованих психотропних речовин входив гідазепам, який сьогодні не підлягає заходам контролю. Через 2 роки наказ МОЗ України № 2 втратив чинність на підставі іншого наказу МОЗ – № 7 від 23.03.98 р. з такою ж назвою, який є діючим до цього часу (як і наказ № 172, оскільки немає вказівок про втрату чинності).

Порядок обігу наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів в державних і комунальних закладах охорони здоров'я України з 1997 р. до 2010 р. визначався наказом МОЗ України № 356 [1]. Для характеристики ефективності нормативної бази варто лише порівняти норми відпуску за одним рецептом, наведені в наказах № 117 та 356, які були чинними одночасно (табл. 2).

Таблиця 2. Порівняння гранично допустимих для відпуску кількостей препарату за одним рецептом згідно з наказом МОЗ України № 117 та № 356

Наказ № 117	Наказ № 356
Спільні позиції	
Алнагон таблетки – 20 табл. Кодеїн – 0,2 г Кодтерпін – 20 табл. Таблетки від кашлю – 20 табл. Пахікарпін гідройодид – 1,2 г	Фепранон 0,025 г – 50 драже Ефедрину г/х – 0,6 г Естоцин табл. – 12 табл. Етамінал натрію – 1,0 г Етилморфін г/х – 0,2 г (в очних краплях і мазях – до 1 г)
Відмінні позиції	
Барбаміл – 2,0 Снодійні препарати – 10–12 табл. (у випадку надходження цих препаратів в оригінальних упаковках, що містять більшу кількість від вказаної норми відпуску, дозволяється виписувати в рецепті 1 упаковку, але не більше 50 таблеток)	Психотропні лікарські засоби – 20 табл. (крім зазначених вище у цьому списку). У разі надходжень психотропних препаратів в оригінальних заводських упаковках ... дозволяється не більше 50 табл.

Наявність відмінних позицій в наказах МОЗ України та різне трактування (снодійні та психотропні засоби) не сприяло дієвому контролю за обігом даної групи речовин. Також незрозуміло, чи засоби, для яких було наведено норму відпуску за одним рецептом, підлягали ПКО (алнагон, кодтерпін, таблетки від кашлю). Згідно з наказом № 117 підлягали ПКО психотропні, а не снодійні лікарські засоби. Згідно з наказом МОЗ України № 233 від 25.07.97 р. до переліку психотропних лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які знаходяться під контролем Комітету з контролю за наркотиками при МОЗ України, були включені такі лікарські засоби (за торговими назвами): беласпон драже № 30, белатаміналс табл. № 10 і 20, белоїд драже № 50, валокордин краплі для внутрішньо-

го застосування 20, 50 мл у флаконах, корвалдин, корвалол у флаконах, седалгін табл. № 10, спазмовералгін нео табл. № 10, які містять фенобарбітал в суміші з іншими лікарськими засобами, обіг яких повинен контролюватись лише у сфері виробництва та експортно-імпортних операцій [1].

Висновки. Протягом другої половини ХХ ст. в СРСР та Україні поступово посилювались заходи контролю до наркотичних та прирівнених до них речовин. Вдосконалювались аспекти обігу снодійних ліків, транквілізаторів та ін., збільшувався перелік ліків, що підлягали предметно-кількісному обліку. Разом з тим відзначено суперечливі позиції та різне трактування у наказах МОЗ, які були чинними одночасно, що не сприяло дієвому контролю за обігом даної групи речовин.

Література

1. Законодавство України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/>
2. Седлярук Є. А. Фармацевтичний моніторинг немедичного використання лікарських засобів / Є. А. Седлярук, І. Я. Городецька, Д. Т. Грушківська // Фармац. часопис. – 2013. – № 1.
3. Справочник основных руководящих документов по аптечному делу / отв. ред. А. К. Мельниченко. – Москва: Гос. изд-во мед. лит., 1962. – 516 с.
4. Шиманко О. І. Організація фармацевтичної справи / О. І. Шиманко, П. К. Мельниченко. – Київ: "Здоров'я", 1965. – 324 с.
5. Приказ Минздрава СССР от 3 июля 1968 г. № 523 "О порядке хранения, учета, прописывания, отпуска и применения ядовитых, наркотических и сильнодействующих лекарственных средств" [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.Lawrussia.ru/text/legal_743/doc
6. Мельниченко А. К. Организация фармацевтического дела. – изд. 3-е, перераб. и доп. / А. К. Мельниченко, Л. Г. Тарасова, Т. Д. Семенова. – Москва: "Медицина", 1972. – 432 с.
7. Прокопишин В. И. Организация снабжения аптечных учреждений / В. И. Прокопишин. – Москва: "Медицина", 1977. – 272 с.
8. Машковский М. Д. Лекарственные средства: в 2-х ч. – 7-е изд., перераб. и доп. – Москва: "Медицина", 1972.
9. Машковский М. Д. Лекарственные средства: – 8-е изд., перераб. и доп. / М. Д. Машковский. – Москва: "Медицина", 1977., т. I, II.
10. Криков В.И. Организация и экономика фармации / В. И. Криков. – М.: Медицина, 1976. – 456 с.
11. Губський І. М. Організація і економіка фармацевтичної справи. – вид. 2-е, перероб. і доп. / І. М. Губський, М. М. Литвиненко. – Київ: "Вища школа", 1976. – 384 с.
12. Тарасова Л. Г. Организация и экономика фармации. – изд. 4-е, перераб. и доп. / Л. Г. Тарасова, Т. Д. Семенова. – Москва: "Медицина", 1977. – 304 с.
13. Прокопишин В.И. Основы лекарственного обеспечения населения / В. И. Прокопишин. – Москва: "Медицина", 1983. – 336 с.
14. Гореньков В. Ф. Организация и экономика советской фармации / В. Ф. Гореньков. – Минск: Изд-во "Вышэйшая школа", 1984. – 400 с.
15. Криков В. И. Организация и экономика фармации. – 2-е изд. перераб. и доп. / В. И. Криков. – М.: Медицина, 1983. – 624 с.
16. Криков В. И. Организация и экономика фармации / В. И. Криков, В. И. Прокопишин. – Москва: "Медицина", 1991. – 624 с.

ИЗУЧЕНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ КОНТРОЛЯ ЗА ОБОРОТОМ НАРКОТИЧЕСКИХ И ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В СССР И В УКРАИНЕ ВО ВТОРОЙ ПОЛОВИНЕ XX ВЕКА

И. Я. Городецкая, Е. А. Доскоч

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: обобщено аспекты усиления контроля за оборотом наркотических и психотропных лекарственных средств в СССР и в Украине во второй половине XX ст.

Ключевые слова: наркотические, психотропные лекарственные средства, контролируемые вещества, предметно-количественный учет.

RESEARCH OF CONTROL ORGANISATION OVER NARCOTIC AND PSYCHOTROPIC MEDICINES CIRCULATION IN THE USSR AND IN UKRAINE IN THE SECOND HALF OF XX CENTURY

I. Ya. Horodetska, E. A. Doskoch

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

Summary: the aspects of strengthening control over narcotic and psychotropic medicines circulation in USSR and Ukraine in the second half of XX century were summarized.

Key words: narcotics, psychotropic medicines, controlled substances, good quantitative stock-taking.

СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПРОБЛЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПОСТРАЖДАЛИХ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ІЗ ТОРАКОАБДОМІНАЛЬНОЮ ТРАВМОЮ

©А. М. Соломенний

Українська військово-медична академія, Київ

Резюме: проаналізовано та систематизовано напрями та методи організації медикаментозного забезпечення постраждалих із торакоабдомінальною травмою. Виділено типові періоди розвитку політравматичних пошкоджень, особливості клінічного перебігу торакоабдомінальної травми, основні напрямки лікування постраждалих із торакоабдомінальною травмою, заходи догоспітального та госпітального етапів. Визначено шляхи подальшого організаційно-економічного обґрунтування медикаментозного забезпечення: розробка вартісно-ефективних схем лікування постраждалих із торакоабдомінальною травмою, формування формулярних та страхових переліків, запровадження протоколів і стандартів лікування, визначення тарифів у системі розрахунків надання медичних та фармацевтичних послуг.

Ключові слова: медикаментозне забезпечення, торакоабдомінальна травма, лікарські засоби, стандарти медичної допомоги.

Вступ. Політравма – це дуже складна і небезпечна для життя патологія, яка залежно від обсягу і варіації ушкоджень призводить до летальних випадків від 7 до 95 %, а рівень інвалідизації сягає до 50 % [16, 19]. В структурі політравми за частотою торакоабдомінальна травма (ТАТ) сягає від 14 до 60,2 % та супроводжується високою летальністю – до 70 % [1, 18]. Торакоабдомінальні пошкодження в мирний час складають 12–25 % [1], а в особливий період – від 30 до 70 %. У повсякденному житті виникнення ТАТ зумовлене зростанням промислового розвитку та індустріалізації, що впливає на частоту виробничого та промислового травматизму. При бойовій травмі це пов'язано зі збільшенням кінетичної енергії вогне-стрільних снарядів, збільшенням міцності вибухових пристроїв та підвищенням вражаючого фактора множинних уламкових елементів. Саме тому значення ТАТ в останні роки значно зросло як в хірургії мирного, так і воєнного часу.

Мета дослідження – проведення огляду та аналіз бібліографічних джерел наукової літератури щодо вивчення стану проблеми організації медикаментозного забезпечення (МЗ) постраждалих військовослужбовців із ТАТ.

Методи дослідження. Для досягнення мети використано методи системно-оглядового, бібліографічного та документального аналізів.

Результати й обговорення. Розвиток синдрому взаємного обтяження, атипова симптоматика ушкоджень, складність діагностики, необхідність постійної оцінки тяжкості стану, нестійка компенсація стану і термінова потреба в

адекватних лікувальних заходах в спеціалізованих центрах, а також велика кількість ускладнень і висока летальність є проявом політравматичних пошкоджень [2].

Важливе значення в клініці перебігу такого патологічного процесу є наявність типових періодів:

- I. Травматичного шоку (до 2-х діб).
- II. Період ранніх проявів (до 14 доби);
 - 1) період ініціації системної запальної відповіді (3-4 доба);
 - 2) період розвитку ранньої ПОН (5–8 доби);
 - 3) період розвитку септичних ускладнень (9–12 доби).
- III. Період пізніх проявів (понад 14 діб).
- IV. Період реабілітації (від декількох тижнів до декількох років) [12].

Практичний досвід показує, що виведення постраждалого зі стану шоку не є завершальним етапом лікування, і значна частина постраждалих гине через деякий час від ускладнень, не пов'язаних безпосередньо із травмою [2].

Дані літературних джерел свідчать, що частота виникнення поєднаної торакальної травми становить 8–20 % від усіх видів травм (у 50 % постраждалих, які померли від травм, основною причиною смерті була травма органів грудної клітки). У 18–73,5 % таких хворих клінічний перебіг ускладняють гемо-, пневмо- або гемопневмоторакс. На догоспітальному етапі не діагностується майже 25 % пошкоджень органів грудної клітки [16].

Частота виникнення поєднаної абдомінальної травми спостерігається у 15–73,5 % постражда-

лих. Масивна крововтрата являє собою одну з основних причин летальності в постраждалих із травмою органів черевної порожнини у першу добу після травмування, на її частку припадає до 80 % спостережень. На догоспітальному етапі досить важко діагностуються ушкодження органів черевної порожнини, а в 26 % випадків не діагностується [16]. За роки Великої Вітчизняної війни на одного постраждалого в середньому витрачалося до 0,5 л крові і кровозамінних рідин, на госпіталізованого пораненого – до 0,22 л. В Афганістані в середньому одному пораненому вводили 1,5–1,8 л інфузійних розчинів. Під час війни в Кореї цей показник складав 1,3–2,5 і 0,7–1,0 л відповідно, а у В'єтнамі та на Близькому Сході – до 3,5 і 0,7–1,2 л [3].

Дані клінічної практики стверджують, що лікування постраждалих із ТАТ складається з основних послідовних етапів: врятування та підтримка життя, стабілізація основних функцій та відновлювальне лікування. Для проведення цих заходів використовується значний арсенал фармакологічних препаратів, направлений на здійснення адекватного знеболення, інфузійної терапії, боротьби з ПОН, гострої дихальної недостатності боротьби з імунodefіцитом та бактеріальною інфекцією [5–7, 11, 19, 20].

Хірургічна тактика при торакоабдомінальних пораненнях визначається тим, які ушкодження більш небезпечні для життя. В більшості випадків проводиться попереднє дренування плевральної порожнини, і потім невідкладна лапаротомія з усуненням внутрішньочеревних ушкоджень і ушиванням діафрагми. Зрідка (при торакоабдомінальному пораненні з пошкодженням серця або при профузній внутрішньоплевральній кровотечі) спочатку виконують невідкладну торакотомію, а потім лапаротомію. Одночасний розтин грудної та черевної порожнини (тораколапаротомія) дуже травматичний і погано переноситься пораненими, тому практично ніколи не застосовується [4].

Із фармакотерапії виділяють основні напрямки лікування постраждалих із ТАТ: волюмокорекцію – відновлення адекватного об'єму циркулюючої крові і нормалізацію її складу при крововтраті; гемореокорекцію – нормалізацію гомеостатичних і реологічних властивостей крові; інфузійну регідратацію – підтримання нормальної мікро- і макроциркуляції (зокрема при клінічно вираженій дегідратації); нормалізацію електролітного балансу і кислотно-основної рівноваги; активну інфузійну дезінтоксикацію; обмінотропну інфузію – прямий вплив на тканинний метаболізм за рахунок активних компонентів кровозамінника; енергопластичне забезпечення [8].

МЗ на догоспітальному етапі включає [10, 16, 18, 19]: інфузію колоїдних (препарати на основі гідроксіетилкрохмалю та желатинів) та кристалічних розчинів у співвідношенні 2:1 або використання гіпертонічних розчинів (7,5 % розчин натрію хлориду в дозі 4–6 мл/кг); альгоседацію (переривання ендогенної стимуляції шоку), яка включає аналгезію (морфін 5–10 мг та/або кетамін 0,25–0,5 мг/кг) та седацію (діазепам 5–10 мг).

МЗ госпітального етапу складається з [8, 17]:

1. Інфузійно-трансфузійна терапія: колоїдні розчини на основі гідроксіетилкрохмалю, свіжозаморожена плазма, розчини альбумінів, синтетичні колоїдні розчини, реінфузія крові.

Об'єм гемотрансфузій визначається за локалізацією пошкодження: тяжка травма грудної клітки до 1500 мл, травма черевної порожнини – до 2000 мл, перелом гомілки – 300–750 мл, стегна – 500–1500 мл, черепа – 300–750 мл, кісток таза – 1500–3000 мл, плеча до 600 мл, передпліччя до 500 мл. При травмі паренхіматозних органів черевної порожнини (печінка, селезінка) крововтрата може складати від 500 до 3000 мл [15].

2. Нутритивна підтримка та профілактика стресорних виразок шлунково-кишкового тракту: ентеральне харчування (мономірні глюкозо-електролітні суміші); імуномодельючі суміші (збагачені аргініном, нуклеотидами, ω -3-жирними кислотами та глутаміном); інгібітори протонної помпи (омепразол, пантопразол).

3. Профілактика тромбоемболічних ускладнень: низькомолекулярні гепарини: клексан 0,4 г/добу або фраксипарін 0,6 г/добу; гемоділюція – використання препаратів, що покращують реологічні властивості крові.

4. Респіраторна підтримка: штучна вентиляція легень та проведення респіраторного підтримання в умовах глибокої альгоседації.

5. Альгоседація: аналгезія: морфін 5–10 мг, промедол 10 мг, омнопон 10 мг, династат 40 мг кожні 12 годин внутрішньовенно; седація: діазепам 5–10 мг, пропофол 2–4 мг/кг/год, оксibuтират натрію (ГОМК) 40 мг/кг.

6. Введення препаратів ендогенного сурфактанта з розрахунку 200–600 мг/кг маси тіла.

7. Ендотрахеальне введення перфторану з розрахунку 0,25 мл/кг маси тіла 3 рази на добу протягом 4 діб ендотрахеально.

8. Використання амброксолу – 30 мг/кг маси тіла внутрішньовенно.

9. Антибіотикотерапія: антибіотики широкого спектру дії з обов'язковим призначенням фторхінолонів IV покоління (гатіфлоксацин 400 мг/добу) з наступним призначенням (48–72 години) антибіотиків вузького спектру дії відповідно

до мікробіологічних посівів. Ефективна комбінація фторхінолонів IV покоління з орнідозолом – похідним нітромадазолу. Також можливе застосування інших схем антибактеріальних засобів залежно від стану хворого та етіологічного фактора.

10. Подовжена епідуральна аналгезія: на фоні ізотропної підтримки гемодинаміки дофаміном до 10 мкг/кг/хв проводиться інфузія 0,125 % бупівакаїна зі швидкістю 5–10 мл/год протягом 5 діб інфузоматом.

Диференційована тактика лікування постраждалих з поєднаними пошкодженнями на етапі гострого періоду травми включає: загальний комплекс ліквідації кризового стану основних життєвих функцій організму і корекцію систем життєзабезпечення; безпосередньо заходи щодо відновлення анатомічних структур та функції пошкоджених органів і сегментів залежно від специфіки поєднання пошкоджень [13].

Більшість постраждалих, госпіталізованих у стаціонар із ТАТ, оперують в екстреному порядку. Це здебільшого викликано економічними передумовами (зменшення ліжко-днів, зменшення періоду знаходження у відділенні реанімації) та необхідністю проведення ранньої профілактики ряду ускладнень [14]. Хоча ряд науковців вважає, що не завжди є виправданим негайне проведення оперативного втручання одразу після отримання травми [14]. Організм постраждалого, який перебуває в новому патологічному стані, під час екстреної операції отримує додаткове навантаження з можливим виснаженням компенсаторних механізмів. Тому постає питання організаційно-економічного удосконалення процесу МЗ постраждалих із ТАТ.

Особливу роль в структурі МЗ постраждалих із ТАТ відіграє до- та післяопераційне знеболення, головною метою якого є усунення або зменшення больового симптому та пов'язаного з ним дискомфорту з мінімальними побічними ефектами та затратами. Методику аналгезії обирають з урахуванням характеру отриманої травми, перенесеного оперативного втручання, наявності супутньої патології та ступеня її компенсації. Принцип збалансованості знеболення полягає в комбінованому призначенні анальгетиків із різним механізмом дії та бажано синергічним анальгетичним ефектом [18].

Інфузійно-трансфузійна терапія займає одне з вагомих місць в лікуванні постраждалих. Як показує практичний досвід, у постраждалих з тяжкою політравмою проведення протишоків заходів є важливим чинником, який попереджає розвиток поліорганної недостатності в посттравматичному періоді [5]. В основу інфузійної терапії покладене тривале парентеральне введення в

організм значних об'ємів лікарських засобів у вигляді стерильних апірогенних водних розчинів чи емульсій, які звичайно ізотонічні плазмі крові та мають як вибірку, так і поліфункціональну дію на організм [7, 20].

Одним з важливих аспектів лікування ТАТ є попередження та своєчасне лікування гнійно-септичних уражень. Антибактеріальна терапія є обов'язковим компонентом комплексної терапії ТАТ. Вона направлена на запобігання реінфікуванню в осередку інфекції, що продовжується після оперативного втручання. Доведено, що профілактичне призначення антибіотиків у доопераційний період знижує розвиток ускладнень з 40–20 % до 5–1,5 % [9].

Рациональна антибіотикотерапія можлива тільки за умов правильного підбору дози (або доз) антибіотика, який спричиняє пригнічення активності (бактеріостатична або бактерицидна дія) та не викликає (або викликає мінімум) побічних реакцій; визначення шляхів введення препарату з урахуванням його проникнення через тканинні й мембранні бар'єри до порожнин, вогнищ абсцесів тощо (інтрапорожнинне, інтраартеріальне введення антибіотика); правильного визначення інтервалів між введенням окремих доз із урахуванням необхідності підтримання в крові й тканинах мінімальних діючих концентрацій антибіотика та загальної тривалості антибіотикотерапії (при гострих інфекціях – не менше 5–7 діб) [9].

Тому основним принципом підходу до оптимізації лікування ТАТ є поєднання діагностичних маніпуляцій з комплексом лікувально-реанімаційних заходів, а проведення фармакологічних досліджень є базою для встановлення пріоритетних вартісно-ефективних заходів. Важливу роль у вдосконаленні МЗ відіграє оптимізація переліку лікарських засобів. Одним з підходів, який визначає раціональне використання лікарських засобів в лікувальному процесі ТАТ, є визначення клінічної та економічної ефективності лікування. Це може бути здійснено за допомогою фармакологічних методів аналізу.

У систематизованих літературних джерелах є матеріали про фармакологічні дослідження багатьох нозологічних одиниць захворювань, в більшості тих, які належать до однієї класифікаційної одиниці. Відомо, що комплексних фармакологічних досліджень МЗ постраждалих із ТАТ не проводили.

Таким чином, дані джерел наукової інформації свідчать, що МЗ в структурі ТАТ потребує оптимізації шляхом розрахунку фармакологічної ефективності та удосконалення системи МЗ постраждалих із ТАТ, а саме: проведення фарма-

коекономічного обґрунтування можливих схем МЗ постраждалих із ТАТ; визначення вартісно-ефективних схем лікування постраждалих із ТАТ; формування формулярних та страхових переліків МЗ ТАТ; створення протоколів та стандартів лікування ТАТ; визначення тарифів у системі розрахунків надання медичних та фармацевтичних послуг МЗ ТАТ в перспективі впровадження обов'язкового медичного страхування, що забезпечить оптимізацію використання ресурсів та підвищення ефективного фун-

кціонування системи охорони здоров'я.

Висновки. 1. Аналіз наукової літератури дозволив визначити найбільш важливі етапи та принципи лікування постраждалих із ТАТ. Основним принципом підходу до оптимізації лікування ТАТ є поєднання діагностичних маніпуляцій з комплексом лікувально-реанімаційних заходів.

2. Визначено подальші шляхи організаційно-економічного обґрунтування МЗ постраждалих військовослужбовців із ТАТ.

Література

1. Аналіз летальних наслідків при тяжкій закритій торакоабдомінальній травмі / Н. М. Барамія, М. Г. Анто-нюк, В. М. Хворостіна [та ін.] // Проблеми військової охорони здоров'я: зб. наук. праць УВМА. – Вип. 32. – К., 2012. – С. 77-85.
2. Барамія Н. Н. Опыт работы отделения политравмы. История развития / Н. Н. Барамія // Політравма – сучасна концепція надання медичної допомоги: IV всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 7-8 жовт. 2010 р. : тези допов. – К. : УВМА, 2010. – С. 3-10.
3. Вагнер Е. А. Трансфузионная терапия при острой кровопотери / Е. А. Вангер, В. М. Тавровський. – М. : Медицина, 1977. – 175 с.
4. Военно-полевая хирургия: ученик [электронный ресурс] / под ред. Е. К. Гуманенко. – [2-е изд.]. – 2008. – 768 с. – Режим доступа: <http://vmede.org>.
5. Голобородько М. К. Політравма життєво важливих органів: принципи інтенсивної терапії та інтенсивної хірургії / М. К. Голобородько, М. М. Голобородько // Одеський медичний журнал: наук.-практ. журн. – 2004. – № 4. – С. 4-6.
6. Гур'єв С. О. Антибіотикотерапія у постраждалих з інфекційними ускладненнями політравми / С. О. Гур'єв, П. В. Танасієнко // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2011. – № 1. – С. 132-134.
7. Інтенсивна терапія критичних станів при політравмі в умовах стаціонару / А. С. Владика, М. П. Юзвак, К. О. Подоппелов [та ін.] // Одеський медичний журнал: наук.-практ. журн. – 2004. – № 4. – С. 45-67.
8. Климовецкий В. Г. Травматическая болезнь: современная концепция патогенеза и лечения / В. Г. Климовецкий, С. Е. Золотухин // Лікування та діагностика. – 2004. – № 2. – С. 40-43.
9. Кравченко С. П. Прогнозування та профілактика гнійно-септичних ускладнень у постраждалих з політравмою: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.03 / Кравченко Сергій Павлович. – Полтава, 2009. – 176 с.
10. Лавренко О. С. Інфузійна терапія на догоспітальному етапі / О. С. Лавренко, В. В. Томенко, Л. І. Ткач [та ін.] // Медицина неотложных состояний. – № 5 (12). – 2007. [Електронний ресурс]. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com>.
11. Легкий шок і органна дисфункція у пацієнтів з політравмою / Б. П. Лисенко, В. Д. Шейко, І. В. Ксьонз [та ін.] // Одеський медичний журнал: наук.-практ. журн. – 2004. – № 5. – С. 57-59.
12. Мальцева Л. А. Современный взгляд на интенсивную терапию политравмы: место перфорана в комплексной терапии (методические рекомендации); під ред. Ю. О. Гайдаєва. – К. : Міністерство охорони здоров'я України, 2007. – 97 с.
13. Пастернак В. Н. Ізольовані, множинні і поєднані пошкодження таза (травматична хвороба, метаболізм, оцінка тяжкості, прогноз, лікування) : дис. ... доктора мед. наук. – Донецьк, 1998. – 451 с.
14. Пасько В. Г. Лечение полиорганной недостаточности у пострадавших с тяжелой сочетаной травмой / В. Г. Пасько // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2008. – № 3. – С. 3-30.
15. Політравма: актуальні питання організації екстреної медичної допомоги в Україні // Український медичний журнал. – 2010. – №4. – [Електронний ресурс]. – Режим доступа: <http://www.umj.com.ua>.
16. Проблемы оказания помощи пострадавшим с множественной и сочетаной травмой на догоспитальном этапе / В. Е. Алексеенко, В. П. Анищук, В. В. Жеребник [и др.] // Проблеми військової охорони здоров'я: зб. наук. праць УВМА. – Вип. 2. – К., 2002. – С. 117-122.
17. Рощин Г. Г. Організаційні аспекти невідкладної медичної допомоги при тяжкій поєднаній травмі на догоспітальному та госпітальному етапах / Г. Г. Рощин // Установчий з'їзд лікарів швидкої і невідкладної медичної допомоги та медицини катастроф. – Київ, 2005. – С. 98-100.
18. Соколов В. А. Множественные и сочетанные травмы / В. А. Соколов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 512 с.
19. Сучасні підходи до лікування політравми на догоспітальному етапі / І. З. Яковцов С. В. Риденко, Б. С. Федак [та ін.] // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 5 (12). – С. 107-112.
20. Шлапак І. П. Стратегія збалансованої інфузійної терапії і гемодинамічний профіль при розвитку синдрому поліорганної недостатності у постраждалих з тяжкою політравмою / І. П. Шлапак, Л. В. Згржебловська, І. Р. Малиш : зб. наук. праць співр. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – Вип. 19, Кн. 1. – К., 2010. – С. 99-109.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ С ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНОЙ ТРАВМОЙ

А. Н. Соломенный

Украинская военно-медицинская академия, Киев

Резюме: проанализированы и систематизированы направления и методы организации медикаментозного обеспечения пострадавших с торакоабдоминальной травмой. Выделены типичные периоды развития политравматических повреждений, особенности клинического течения торакоабдоминальной травмы, основные направления лечения пострадавших с торакоабдоминальной травмой, мероприятия догоспитального и госпитального этапов. Определены пути дальнейшего организационно-экономического обоснования медикаментозного обеспечения: разработка стоимостно-эффективных схем лечения пострадавших с торакоабдоминальной травмой, формирование формулярных и страховых перечней, внедрение протоколов и стандартов лечения, определения тарифов в системе расчетов предоставления медицинских и фармацевтических услуг.

Ключевые слова: медикаментозное обеспечение, торакоабдоминальная травма, лекарственные средства, стандарты медицинской помощи.

MODERN CONDITION AND PROBLEMS OF ORGANIZATION OF MEDICAL SUPPLY SERVICEMEN WITH THORACOABDOMINAL INJURY

A. M. Solomennyi

Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv

Summary: there were analysed and systematized the directions and methods of the organization of medication provide victims with thoracoabdominal injuries. There were allocated typical periods of development politraumatic damage, peculiarities of clinical course of thoracoabdominal injuries, the main directions of the treatment of victims with thoracoabdominal injury, measures prehospital and hospital stages. There were defined the ways of further organizational and economic substantiation of medication provision: development of cost-effective schemes of treatment of victims with thoracoabdominal injuries, formation of formulary and insurance lists, introduction of protocols and standards of treatment, to determine tariffs in payment system of provision of medical and pharmaceutical services.

Key words: medication provision, thoracoabdominal injury, medicines, standards of care.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. А. Грошовим

УДК 615.31:547.792]:615.281' 453.6.012-046.67

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК ІЗОНІАЗИДУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ МЕТОДОМ ВОЛОГОЇ ГРАНУЛЯЦІЇ

©Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова

Запорізький державний медичний університет, НВО "Фарматрон"

Резюме: за допомогою латинського кубу першого порядку проведено вибір допоміжних речовин з метою отримання комбінованих таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном методом вологої грануляції.

Ключові слова: ізоніазид, тіотриазолін, таблетки, допоміжні речовини, математичне планування експерименту.

Вступ. Однією з головних загроз для здоров'я людства, спричинених інфекційними хворобами, є туберкульоз. Існує думка, що інфікована приблизно третина населення Землі, і приблизно кожну секунду виникає новий випадок інфекції [13,15]. Моніторинг епідемічної ситуації з туберкульозу в Україні вказує на погіршення основних епідемічних показників щодо туберкульозу, а в 1995 році була офіційно зареєстрована епідемія туберкульозу [1]. У 2011 р. в Україні захворіло на туберкульоз 67,2 особи на 100 тис. населення, що є одним із найвищих показників у Європейському регіоні [9].

Для лікування хворих на туберкульоз застосовують різноманітні лікарські засоби, такі, як похідні гідразиду ізонікотинової кислоти, антибіотики та сучасні комбіновані лікарські засоби [4, 6, 12]. Всього в Україні зареєстровано близько 100 найменувань протитуберкульозних лікарських засобів [1]. Але й на сьогодні високу активність відносно мікобактерій туберкульозу проявляє ізоніазид (один із еталонних препаратів головної групи). Ізоніазид, крім позитивного фармакотерапевтичного ефекту, чинить токсичний вплив на функції печінки, центральної та периферичної нервової системи, кардіо- і системну гемодинаміку. Тому актуальним залишається питання попередження токсичної дії ізоніазиду. На сьогодні застосування антиоксидантів в комплексній терапії інфекційних захворювань має безсумнівні перспективи [5, 7, 8].

В останній час в світовій практиці спостерігається тенденція створення нових лікарських засобів на основі фіксованих комбінацій, які містять сумісні за фізико-хімічними і фармакологічними характеристиками антиоксидант та препарат базової терапії. Тому було запропоновано для зменшення токсичної дії ізоніазиду одночасно призначати препарат антиоксидантної дії, а саме – тіотриазолін [5, 7].

Актуальною є розробка комбінованого фіксованого лікарського засобу на основі препарату

базової терапії – ізоніазиду та антиоксиданту – тіотриазоліну.

Мета нашого дослідження – створення нового комбінованого лікарського засобу, що містить ізоніазид і тіотриазолін. На першому етапі досліджень необхідно здійснити вибір допоміжних речовин для створення таблеток методом вологої грануляції.

Методи дослідження. Таблетки ізоніазиду з тіотриазоліном готували з використанням методу вологої грануляції. Ефективність лікарського засобу значною мірою залежить від властивостей допоміжних речовин [10, 11]. Тому при розробці таблеток, що містять ізоніазид і тіотриазолін, необхідно було вибрати раціональні допоміжні речовини (наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі). Допоміжні речовини повинні забезпечувати всі фармако-технологічні вимоги, які висувають до таблеткованої лікарської форми ДФ України [2].

Результати й обговорення. Вивчено чотири групи допоміжних речовин, перелік яких наведений в таблиці 1.

Вивчення чотирьох груп допоміжних речовин проводили за допомогою одного із планів дисперсійного аналізу – латинського куба першого порядку [3]. Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном наведено в таблиці 2.

Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних показали, що на однорідність в масі таблеток тіотриазоліну з ізоніазидом впливають три лінійні фактори та парні взаємодії: $D > A > A \times C > ACD > C > C \times D > A \times D$. Фактор В статистично незначущий.

Ефективність рівнів значущих факторів визначали за допомогою критерію Дункана [3].

Встановлено, що найменше відхилення в масі таблеток ізоніазиду з тіотриазоліном спостерігається при використанні 3 % крохмального клейстера, якому поступається розчин гідрооксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) та суттєво поступається розчин метилцелюлози (МЦ).

Таблиця 1. Фактори та їх рівні, які вивчали при створенні таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном

Фактори	Рівні факторів
А – Розпушувачі на основі ВМС	a ₁ – натрій кроскармелоза a ₂ – Kollidon CL a ₃ – ПВП
В – Розпушувачі на основі крохмалю і порошкової целюлози	b ₁ – крохмаль картопляний b ₂ – крохмаль кукурудзяний b ₃ – арбацель 300
С – Структуроутворюючі речовини на основі мікрокристалічної целюлози (МКЦ)	c ₁ – МКЦ 101 c ₂ – МКЦ 102 c ₃ – МКЦ 302
Д – Вид зв'язуючого розчину	d ₁ – 3 % крохмальний клейстер d ₂ – 3 % розчин МЦ 100 d ₃ – 3 % розчин ГПМЦ

Таблиця 2. Чотирифакторний експеримент на основі латинського куба першого порядку та результати дослідження таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном

№ з/п	А	В	С	Д	y ₁ '	y ₁ ''	y ₁ '''	y ₂ '	y ₂ ''	y ₂ '''	y ₃ '	y ₃ ''	y ₃ '''	y ₄ '	y ₄ ''	y ₄ '''
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	4,90	4,21	4,65	74	81	68	0,13	0,15	0,14	8,3	8,2	8,5
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₁	2,16	3,21	2,67	106	112	101	0,12	0,13	0,11	6,5	6,2	6,5
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₁	0,67	1,87	1,34	80	82	78	0,11	0,10	0,11	9,1	9,0	8,5
4	a ₂	b ₁	c ₂	d ₁	0,72	1,65	1,89	59	62	56	0,49	0,43	0,44	8,0	7,5	8,1
5	a ₂	b ₂	c ₃	d ₁	3,09	4,12	3,34	40	39	37	2,10	1,89	1,94	9,0	9,2	9,5
6	a ₂	b ₃	c ₁	d ₁	4,30	4,11	3,77	104	112	96	0,18	0,22	0,16	14,5	13,5	13,3
7	a ₃	b ₁	c ₃	d ₁	4,53	3,67	4,22	123	127	120	0,12	0,10	0,09	10,1	10,5	10,5
8	a ₃	b ₂	c ₁	d ₁	2,16	3,66	2,33	132	138	127	0,04	0,06	0,05	14,0	14,2	14,1
9	a ₃	b ₃	c ₂	d ₁	7,37	5,45	5,67	114	117	110	0,16	0,18	0,15	12,1	12,3	11,5
10	a ₁	b ₁	c ₂	d ₂	5,05	4,77	5,55	40	42	37	0,84	0,77	0,75	3,5	3,3	3,1
11	a ₁	b ₂	c ₃	d ₂	4,11	4,65	3,45	38	39	38	1,98	1,78	2,09	4,0	3,3	3,1
12	a ₁	b ₃	c ₁	d ₂	4,60	4,66	3,77	42	44	36	0,34	0,31	0,27	5,0	4,5	5,0
13	a ₂	b ₁	c ₃	d ₂	6,61	5,66	5,34	43	44	41	0,16	0,18	0,18	9,5	9,5	10,0
14	a ₂	b ₂	c ₁	d ₂	4,22	4,89	3,87	42	43	40	0,26	0,27	0,23	6,1	5,5	6,0
15	a ₂	b ₃	c ₂	d ₂	6,81	5,87	5,21	60	64	55	0,21	0,20	0,22	10,0	9,5	10,1
16	a ₃	b ₁	c ₁	d ₂	6,48	5,43	5,12	116	118	112	0,07	0,04	0,06	10,3	10,2	10,5
17	a ₃	b ₂	c ₂	d ₂	7,71	5,87	5,32	105	112	98	0,21	0,28	0,27	9,1	9,5	10
18	a ₃	b ₃	c ₃	d ₂	8,63	6,76	5,49	91	99	87	0,14	0,12	0,11	11,5	11,3	11
19	a ₁	b ₁	c ₃	d ₃	3,03	4,44	3,76	51	54	48	0,77	0,63	0,68	4,5	4,2	4,5
20	a ₁	b ₂	c ₁	d ₃	3,66	4,55	3,87	47	52	46	0,51	0,59	0,54	4,5	4,2	4,5
21	a ₁	b ₃	c ₂	d ₃	4,13	4,56	3,87	59	60	57	0,23	0,29	0,21	5,3	5,0	4,5
22	a ₂	b ₁	c ₁	d ₃	1,92	3,44	2,55	36	38	35	0,39	0,31	0,33	4,5	4,3	4,5
23	a ₂	b ₂	c ₂	d ₃	3,92	4,44	3,65	39	40	36	1,65	1,71	1,79	6,0	5,5	6,0
24	a ₂	b ₃	c ₃	d ₃	1,22	2,78	3,45	28	34	30	1,22	1,41	1,53	4,0	4,0	4,1
25	a ₃	b ₁	c ₂	d ₃	6,35	5,32	5,32	67	68	65	0,34	0,38	0,31	7,5	7,5	8,0
26	a ₃	b ₂	c ₃	d ₃	7,69	5,87	5,76	64	67	62	0,29	0,32	0,24	10,0	10,0	10,2
27	a ₃	b ₃	c ₁	d ₃	2,77	3,54	2,56	48	51	47	0,62	0,68	0,74	7,5	7,3	7,5

Позначення: y₁' y₁'' y₁''' – однорідність в масі таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном першої, другої і третьої серії відповідно, ±%; y₂' y₂'' y₂''' – стійкість таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном до роздавлювання першої, другої і третьої серії відповідно, Н; y₃' y₃'' y₃''' – стиранисть таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном першої, другої і третьої серії відповідно, %; y₄' y₄'' y₄''' – час розпадання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном першої, другої і третьої серії відповідно, хв.

При порівнянні речовин групи А встановлено, що найменше відхилення в масі таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном спостерігається при

використанні натрій кроскармелози і Kollidon CL. Ці речовини за відгуком y₁ мають суттєву перевагу над ПВП.

Серед вивчених зразків мікрокристалічної целюлози МКЦ 101 за впливом на однорідність в масі таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном має перевагу над МКЦ 302 і МКЦ 102.

Використання латинського куба першого порядку дає можливість оцінити деякі взаємодії між факторами [3]. Сутність цієї взаємодії полягає в тому, що при зміні рівня, наприклад, фактора А, суттєво по-різному проявляється дія рівнів фактора С. Так, для рівнів фактора А найкращими поєднаннями є a_1c_3 ($\pm 3,03\%$), a_2c_1 ($\pm 3,67\%$) і a_3c_1 ($\pm 3,78\%$). Найгіршими поєднаннями рівнів факторів А і С є: a_1c_1 ($\pm 4,32\%$), a_2c_3 ($\pm 3,95\%$) і a_3c_2 ($\pm 6,04\%$).

Для парних взаємодій факторів А і D кращими поєднаннями рівнів є: a_1d_1 ($\pm 2,85\%$), a_2d_1 ($\pm 2,99\%$) і a_3d_1 ($\pm 4,34\%$). Отже, при використанні будь-якого розпушувача групи А найкращою зв'язуючою речовиною є крохмальний клейстер.

Порівняння парних взаємодій для рівнів факторів С і D найкращими є: c_1d_3 ($\pm 3,20\%$), c_2d_1 ($\pm 3,42\%$) і c_3d_1 ($\pm 2,98\%$).

Дисперсійний аналіз експериментальних даних з визначення таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном до роздавлення показав статистичну значущість факторів А, С і D, трьох парних взаємодій і трифакторної взаємодії. Фактор В статистично значущий при $\alpha = 0,25$.

При порівнянні результатів дослідження за допомогою критерію Дункана встановлено, що рівні фактора А (розпушувачі на основі ВМС) розташовуються в наступний ряд переваг: $a_3 > a_1 > a_2$. Найбільша стійкість до роздавлення таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном спостерігається при використанні ПВП і суттєво йому поступається натрій кроскармелоза і Kollidon CL.

Для фактора В отримали наступний ряд переваг: $b_3 > b_2 > b_1$. Арбацель 300 має перевагу над крохмалем кукурудзяним і крохмалем картопляним.

Для фактора С (природа структуруючої речовини) отримали наступний ряд: $c_2 \geq c_1 > c_3$. Кращою допоміжною речовиною серед вивчених зразків мікрокристалічної целюлози виявилась МКЦ 102, яка має деяку перевагу над МКЦ 101 і суттєву перевагу над МКЦ 302.

Для фактора D (природа зв'язуючого розчину): $d_1 > d_2 > d_3$. Кращим видом зв'язуючого розчину потрібно вважати 3% крохмальний клейстер.

Грунтуючись на цій інформації, найкращою комбінацією можна вважати поєднання рівнів $a_3b_3c_2d_1$. Така комбінація є в плані експерименту таблиці 2 (дослід № 9), де стійкість таблеток до роздавлення складає 110 Н і більше, вона рекомендується для експериментальної перевірки.

Звернемося до інтерпретації взаємодій, які виявилися значущими.

Взаємодія АС : ефект розпушувача на основі ВМС залежить від природи структуруючої речовини. За таблицею АхС маємо для a_1 (натрій кроскармелоза) $c_2 > c_3 > c_1$; для a_2 (Kollidon CL) – $c_1 > c_2 > c_3$; для a_3 (ПВП) – $c_1 > c_2 > c_3$. Для натрій кроскармелози найкращим структуруювачем виявилась МКЦ 102, а для Kollidon CL і ПВП найкращий результат отриманий із МКЦ 101.

Взаємодія AD : вплив природи розпушувача на основі ВМС на стійкість таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном до роздавлення залежить від зв'язуючого розчину. Для a_1 (натрій кроскармелоза) наступний ряд переваг: $d_1 > d_3 > d_2$; для a_2 (Kollidon CL) – $d_1 > d_2 > d_3$; для a_3 (ПВП) – $d_1 > d_2 > d_3$. Якщо як розпушувачі на основі ВМС вибрати натрій кроскармелозу, Kollidon CL чи ПВП, то найкращі результати стійкості таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном отримують при використанні зв'язуючого розчину 3 % крохмального клейстера.

Взаємодія CD : ефект структуруючих речовин залежить від природи зв'язуючого розчину. Для c_1 (МКЦ-101) – $d_1 > d_2 > d_3$, для c_2 (МКЦ 102) – $d_1 > d_2 > d_3$, для c_3 (МКЦ 302) – $d_1 > d_2 > d_3$.

Отже, для всіх трьох структуруючих речовин на основі мікрокристалічної целюлози кращим зв'язуючим розчином є крохмальний клейстер.

Потрібна взаємодія говорить про те, що вплив будь-якої пари рівнів залежить від того, на якому рівні знаходиться третій фактор. Приведений приклад ілюструє можливість одержання значно більш ширшої інформації про результати аналізу, коли враховуються взаємодії.

Визначальний вплив на стирання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном має природа розпушувачів групи А. Ранжований ряд переваг для фактора А має наступний вигляд: ПВП > натрій кроскармелоза > Kollidon CL. При використанні ПВП стирання таблеток в 3,2 раза менше, ніж при використанні Kollidon CL і в 2,3 раза – натрій кроскармелози.

Допоміжні речовини групи В за впливом на стирання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном можна розмістити в наступній послідовності: крохмаль картопляний = арбацель 300 > крохмаль кукурудзяний.

Структуруючі речовини (фактор С) за впливом на стирання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном можна розмістити в наступний ряд переваг: МКЦ 101 > МКЦ 102 > МКЦ 302.

При використанні МКЦ 101 стирання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном в 1,68 раза менше, ніж при використанні МКЦ 102 і 2,68 раза, ніж при використанні МКЦ 302.

Ефективність зв'язуючих речовин (фактор D) за впливом на стирання таблеток ізоніазиду з тіотрі-

азоліном ілюструє наступний ранговий ряд переваг: 3 % крохмальний клейстер > 3 % розчин МЦ 100 > 3 % розчин ГПМЦ. Ефективність крохмального клейстеру в 1,25 раза вища, ніж при використанні розчину МЦ і 1,92 раза – розчину ГПМЦ.

Аналіз парних взаємодій показав, що для АС-взаємодії найбільш ефективними щодо впливу на стійкість таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном до стирання є: a_1c_1 (0,33%), a_2c_1 (0,26%) і a_3c_3 (0,17%); для AD-взаємодії: a_1d_1 (0,12), a_2d_1 (0,21%) і a_3d_1 (0,11%); CD-взаємодії: c_1d_1 (0,12%), c_2d_1 (0,24%) c_3d_1 (0,73%).

Вплив вивчених факторів на розпадання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном можна проілюструвати наступним ранговим рядом переваг: $A > D > CD > AD > B > ACD' > C > AC-$.

Вплив високомолекулярних сполук (фактор А) на розпадання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном ілюструє наступний ряд переваг: натрій кроскармелоза > Kollidon CL > ПВП. Середнє значення часу розпадання при використанні натрій кроскармелози складає 5,4 хв, Kollidon CL – 7,8 хв, ПВП – 10,3 хв.

Розпушувачі на основі крохмалю і порошкової целюлози (фактор В) за впливом на час розпадання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном можна розмістити в наступній послідовності: крохмаль картопляний = крохмаль кукурудзяний > арбоцель 300. Середнє значення часу розпадання таблеток при використанні крохмалю картопляного складає 7,3 хв, крохмалю кукурудзяного – 7,6 хв, арбоцелю – 8,5 хв.

Література

1. Грушковська Д. Т. Оптимізація лікарського забезпечення хворих туберкульозом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук : спец. 15.00.10 / Д. Т. Грушковська. – Львів, 2012. – 20 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Харків : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.]; під ред. Т. А. Грошового. – Тернопіль : ТДМУ, Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
4. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / под ред. А. Пасечникова, М. Р. Рич. – Partners in Health, 2003. – 173 с.
5. Молекулярный механизм энерготропного и антиоксидантного действия тиотриазолина / И. Ф. Белевичев, И. А. Мазур, И. С. Чекман, Н. А. Волошин // Ліки. – 2006. – № 3-4. – С. 12–16.
6. Норейко Б. В. Химиотерапия туберкулеза / Б. В. Норейко // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 19. – С. 261.
7. Основные направления поиска и создания новых

Вплив зразків мікрокристалічної целюлози на час розпадання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном такий: МКЦ 102 (середнє значення 7,5 хв) МКЦ 302 (7,9 хв.) > МКЦ 101 (8,1 хв).

Зв'язуючі речовини впливають на час розпадання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном так : ГПМЦ (6,9 хв) МЦ (7,5 хв) крохмальний клейстер (10,1 хв).

Розгляд значущих взаємодій між факторами показав, що для АС-взаємодії перспективними є: a_1c_2 (4,9 хв), a_2c_3 (7,6 хв) a_3c_2 (9,7 хв); AD – взаємодії: a_1d_2 (3,9 хв), a_2d_3 (4,7 хв) a_3d_3 (8,4 хв); CD – взаємодії: c_1d_1 (5,4 хв), c_2d_3 (6,1 хв) c_3d_3 (6,2 хв).

Вибір кращих допоміжних речовин для отримання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном проводили з врахуванням їх фармако-технологічних властивостей за чотирма показниками. Для подальших досліджень з метою отримання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном відібрали ПВП, крохмаль картопляний, МКЦ 101 і крохмальний клейстер.

Висновки. 1. Вивчено вплив дванадцяти допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном.

2. Для проведення наступних досліджень з метою отримання оптимального складу таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном відібрано такі допоміжні речовини: ПВП, крохмаль картопляний, МКЦ 101 і крохмальний клейстер. Отримані з їх використанням таблетки ізоніазиду з тіотріазоліном відповідають вимогам Державної фармакопеї України щодо таблеток.

- лекарственных средств сотрудниками Запорожского государственного медицинского университета / А. Д. Визир, В. В. Дунаев, В. А. Визир, И. А. Мазур // Актуал. питання фармац. та мед. науки та практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя, 1997. – Вип. 1. – С. 3–13.
8. "Комбінований антиагрегантний і антиоксидантний лікарський засіб" Пат. України №92872 від 10.12.10 Рішення про видачу патенту від 18.10.10 по заявці № а200912967 від 14.12.09 / А. Е. Левих, В. Й. Мамчур, І. А. Мазур, Л. І. Кучеренко, Г. В. Георгієвський, О. В. Тригубчак.
 9. Прилипко Н. А. Системний підхід до вивчення інтеграції регіональної медичної та фармацевтичної допомоги хворим на туберкульоз : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук : спец. 15.00.10 / Н. А. Прилипко. – Львів, 2012. – 26 с.
 10. Руководство 42-3.6:2004. Руководства по качеству. Лекарственные средства. Вспомогательные вещества. Министерство здравоохранения Украины. – Киев. – 2004. – 12 с.
 11. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекар-

- ственных форм и оптимизации технологического процесса / И. В. Воскобойникова, С. Б. Авакян, Т. А. Сокольская [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2005. – Т. 39, № 1. – С. 22–28.
12. Стрелис А. К. Противотуберкулезные химиопрепараты : практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / А. К. Стрелис, И. П. Фомина, А. В. Дехнич. – 2-е изд. – Смоленск : НИИ антимикробной химиотерапии СГМА, 2002. – С. 65–75.
13. Global tuberculosis control: WHO Report 2002. –

Geneva. – 2002. – 295 p.

14. Anti-tuberculosis drug-induced hepatitis / S. Lee, L. Chung, H. Huang [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2010. – Vol. 14, № 5. – P. 622–626.
15. Tuberculosis recurrences. Reinfection plays a role in a population whose clinical (epidemiological characteristics do not favor reinfection) / D. G. de Viedma, M. Marin, S. Hernangomez [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2002. – Vol. 162, № 16. – P. 1873–1879.

ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ С ЦЕЛЬЮ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК ИЗОНИАЗИДА С ТИОТРИАЗОЛИНОМ МЕТОДОМ ВЛАЖНОЙ ГРАНУЛЯЦИИ

Л. И. Кучеренко, О. В. Хромылева

Запорожский государственный медицинский университет, НПО "Фарматрон"

Резюме: с помощью латинского куба первого порядка проведено выбор вспомогательных веществ с целью получения комбинированных таблеток изониазида с тиотриазолином методом влажной грануляции.

Ключевые слова: изониазид, тиотриазолин, таблетки, вспомогательные вещества, математическое планирование эксперимента.

CHOICE OF EXCIPIENTS TO OBTAIN TABLETS OF ISONIAZID WITH THIOTRIAZOLINE BY WET GRANULATION

L. I. Kucherenko, O. V. Khromylyova

Zaporizhzhia State Medical University, SPA "Farmatron"

Summary: the choice of excipients to obtain combined tablets of isoniazid with thiotriazoline by wet granulation was carried out with the Latin cube of first order.

Key words: isoniazid, thiotriazoline, tablets, excipients, mathematic design of experiment.

ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ЦИНКУ АСПАРАГІНАТУ З КИСЛОТОЮ АСКОРБІНОВОЮ ТА ЕКСТРАКТОМ ЕХІНАЦЕЇ

© В. М. Коваль

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Резюме: методом регресійного аналізу встановлено вплив кількостей допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток цинку аспарагінату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї.

Ключові слова: таблетки, цинку аспарагінат, кислота аскорбінова, екстракт ехінацеї, допоміжні речовини.

Вступ. З розвитком техніки і технології, забрудненням навколишнього середовища спостерігається збільшення кількості захворювань, пов'язаних із порушенням діяльності імунної системи. Для комплексного лікування та профілактики захворювань, пов'язаних з вторинними імунodefіцитами, широко застосовують препарати солей цинку [5]. Для досягнення максимального імуностимулювального ефекту солі цинку доцільно поєднувати з іншими імуноактивними компонентами. Раціональним є поєднання солей цинку та екстракту ехінацеї та кислотою аскорбіновою [6].

Таблиця 1. Фактори та їх рівні, що вивчали при розробці оптимального складу таблеток цинку аспарагінату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї

Фактор	Рівень фактора				
	нижня зіркова точка «- α»	нижній рівень «- »	основний рівень «0»	верхній рівень „+”	верхня зіркова точка «+ α»
x ₁ – маса неусиліну US 2 на одну таблетку, г	0,00096	0,00300	0,00600	0,00900	0,01104
x ₂ – маса лудифлешу на одну таблетку, г	0,03950	0,0600	0,09000	0,12000	0,1404
x ₃ – маса полісплазону XL 10 на одну таблетку, г	0,00570	0,01800	0,03600	0,05400	0,0663

Було реалізовано 14 дослідів, а для визначення помилки експерименту введено додаткові 6 серій. В результаті досліджень встановлено, що процес пресування таблеток цинку аспарагінату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї проходив без ускладнень. Всі 20 експериментальних серій були спресовані без за-

уважень і дефектів поверхні таблеток. Отримані таблетки випробовували згідно з фармакопейними вимогами [1].

Матрицю планування експерименту та результати дослідження таблеток цинку аспарагінату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток цинку аспарагінату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї

Номер серії	x ₁	x ₂	x ₃	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	y ₅	y ₆	y ₇	y ₈
1	+	+	+	0,64	0,79	20,3	32	0,8	64	1,3	3
2	-	+	+	0,66	0,88	21,84	35	4,64	57	6,3	3

Продовження табл. 2

Номер серії	x1	x2	x3	y1	y2	y3	y4	y5	y6	y7	y8
3	+	-	+	0,64	0,83	21,48	32	1,81	61	0,8	1
4	-	-	+	0,63	0,83	21,26	33	2,64	79	0,9	5
5	+	+	-	0,66	0,84	16,54	32	1,8	73	1,2	6
6	-	+	-	0,67	0,87	15,58	32	1,2	63	0,7	4
7	+	-	-	0,67	0,89	13,84	36	5,13	39	5,2	2
8	-	-	-	0,63	0,81	18,2	35	1,4	50	0,9	6
9	+1,682	0	0	0,65	0,84	19,46	32	1,82	57	0,3	2
10	-1,682	0	0	0,65	0,87	22,18	35	2,19	62	1,8	7
11	0	+1,682	0	0,64	0,84	19,8	35	1,37	64	4,5	4
12	0	-1,682	0	0,62	0,83	16,88	33	2,24	60	3,2	3
13	0	0	+1,682	0,64	0,83	22,18	34	3,3	85	0,9	2
14	0	0	-1,682	0,67	0,86	13,84	33	3,5	52	0,8	5
15	0	0	0	0,64	0,83	21,68	34	1,69	56	1,1	1
16	0	0	0	0,64	0,83	19,14	32	1,65	53	0,8	1
17	0	0	0	0,64	0,82	21,02	33	1,54	54	1,1	2
18	0	0	0	0,63	0,83	23,12	32	1,65	59	0,9	2
19	0	0	0	0,64	0,83	21,84	33	1,67	56	1,4	2
20	0	0	0	0,63	0,83	22,92	33	1,53	59	1,2	2

Примітки: 1) y_1 – насипна густина вільна, г/мл; 2) y_2 – насипна густина після усадки, г/мл; 3) y_3 – плинність маси для таблетування, 100 г/с; 4) y_4 – кут природного укусу, 0; 5) y_5 – однорідність маси таблеток, %; 6) y_6 – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; 7) y_7 – стиранисть таблеток, %; 8) y_8 – розпадання, хв.

Результати й обговорення. Результати експерименту, наведені в таблиці 2, аналізували за допомогою рівнянь регресії. Так, взаємозв'язок між вивченими факторами і вільною насипною густиною порошкових мас для таблетування описується наступним рівнянням регресії:

$$y_1 = 0,636 + 0,007x_2 - 0,008x_3 - 0,01x_1x_2 - 0,005x_1x_3 + 0,006x_1^2 + 0,0076x_3^2$$

Як видно з даного рівняння, на вільну насипну густина достовірно впливає кількість лудифлешу та поліплазду XL 10. Збільшення кількості лудифлешу в таблетковій масі призводить до збільшення вільної насипної густини, а збільшення кількості поліплазду XL 10 – до її зменшення.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та насипною густиною після усадки порошкових мас описується таким рівнянням регресії:

$$y_2 = 0,828 - 0,007x_1 - 0,01x_3 - 0,025x_1x_2 - 0,018x_1x_3 + 0,009x_1^2 + 0,005x_3^2$$

Даний математичний вираз показує, що на досліджуваний показник впливає кількість поліплазду XL 10 та неусіліну US 2. Збільшення кількості цих двох компонентів в масі для таблетування призводить до зменшення насипної густини після усадки.

Зміна плинності маси для таблетування від досліджуваних факторів описується таким рівнянням регресії:

$$y_3 = 21,62 + 2,54x_3 - 1,22x_2^2 - 1,34x_3^2$$

Аналіз рівняння показав, що на досліджуваний показник найбільш суттєво впливає зміна кількості поліплазду XL 10. Збільшення його вмісту призводить до збільшення часу витікання маси для таблетування з лійки.

Вплив досліджуваних факторів на кут природного укусу мас для таблетування цинку аспарагіну з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї відображає таке рівняння регресії:

$$y_4 = 32,83 - 0,59x_1 + 1,125x_2x_3$$

Як видно з даного рівняння регресії, на кут природного укусу впливає вміст неусіліну US 2 в масі для таблетування. Зі збільшенням маси даного компоненту кут природного укусу збільшується.

Взаємозв'язок між досліджуваними факторами і однорідністю маси таблеток цинку аспарагіну з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї описується таким рівнянням регресії:

$$y_5 = 1,621 - 0,07x_1 - 0,293x_2 - 0,768x_1x_2 - 1,125x_1x_3 + 0,565x_2x_3 + 0,131x_1^2 + 0,06x_2^2 + 0,624x_3^2$$

На однорідність маси таблеток цинку аспарагіну з кислотою аскорбіновою та екстрактом

ехінацеї впливає кількість неусіліну US 2 та лудіфлешу. Зменшення вмісту даних компонентів сприяє збільшенню відхилення від середньої маси таблеток.

Вплив досліджуваних факторів на стійкість до роздавлювання відображає таке рівняння регресії:

$$y_6 = 56,145 + 2,573x_2 + 6,424x_3 + 5,75x_1x_2 - 8,75x_2x_3 + 3,112x_3^2$$

Відповідно до отриманого рівняння, на стійкість до роздавлювання таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї впливає вміст лудіфлешу і поліплазодону XL 10. Вплив даних факторів на досліджуваний показник залежить від того, на якому рівні вивчалися усі інші фактори (рис.1).

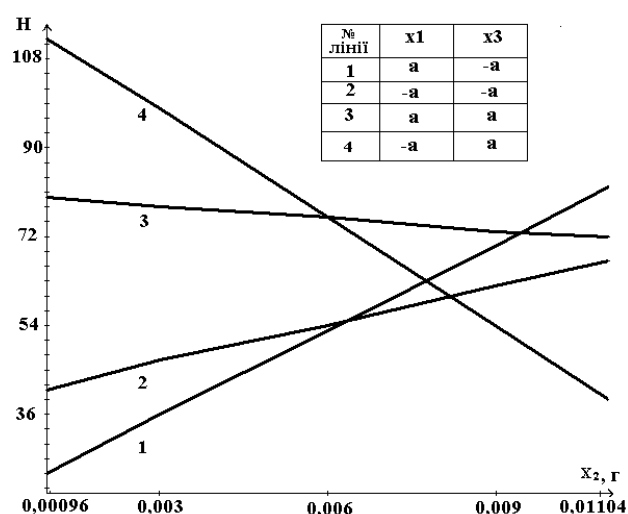


Рис. 1. Вплив кількості лудіфлешу на стійкість до роздавлювання таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї.

При стабілізації фактора x_1 на нижній зірковій точці, а фактора x_3 на верхній зірковій точці зі зміною вмісту лудіфлешу в таблетці в інтервалі від "- α " до "+ α " стійкість до роздавлювання зменшується. Стабілізація фактора x_1 на верхній зірковій точці, а фактора x_3 на нижній зірковій точці при збільшенні кількості лудіфлешу в таблетці в інтервалі від "- α " до "+ α ", навпаки, призводить до збільшення міцності таблеток.

Найбільше значення стійкості таблеток до роздавлювання спостерігається при стабілізації факторів x_1 та x_2 на нижній зірковій точці, а фактора x_3 – на верхній зірковій точці.

Зміна показників стирання таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї від вивчених факторів описується рівнянням регресії:

$$y_7 = 1,08 - 0,21x_1 + 0,28x_2 - 1,09x_1x_2 - 1,24x_1x_3 + 1,26x_2x_3 + 1,02x_2^2$$

На стійкість до стирання таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї найбільш суттєво впливає зміна кількості неусіліну US 2 (x_1) та лудіфлешу (x_2). При зміні рівнів фактора x_1 в інтервалі від "- α " до "+ α " спостерігається зменшення відсотка стирання, а збільшення кількості лудіфлешу, навпаки, призводить до погіршення стійкості до стирання таблеток.

Вплив досліджених факторів на розпадання таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї описується рівнянням регресії:

$$y_8 = 1,672 - 1,055x_1 - 0,809x_3 + 1,250x_1x_2 + 0,956x_1^2 + 0,603x_2^2 + 0,603x_3^2$$

Аналіз даного рівняння показав, що найбільший вплив на процес розпадання таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї проявляють фактори x_1 та x_3 . Зменшення кількості неусіліну US 2 та лудіфлешу в таблетках призводить до збільшення часу розпадання. Варто також вказати, що в жодній з 20 серій випробувань час розпадання таблеток не перевищував 7 хв.

Серед вивчених факторів на основі перетворень рівнянь регресії та результатів експериментальних досліджень запропоновано такий склад таблеток: цинку аспарагіату – 0,02500 г, кислоти аскорбінової – 0,30000 г, екстракту ехінацеї сухого – 0,1000 г, неусіліну US 2 – 0,01104 г, лудіфлешу 0,09000 г, поліплазодону XL 10 – 0,03600 г, МКЦ 102 – 0,03196 г, магнію стеарату – 0,00600 г.

Технологія таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї здійснюється методом прямого пресування.

Запропонований спосіб отримання таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї отримав патент України на винахід [7].

Висновки. 1. Вивчено вплив кількісних факторів на основні фармако-технологічні властивості таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї. 2. За допомогою методу регресійного аналізу встановлено основні фармако-технологічні властивості таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї. 3. Запропоновано оптимальний склад і технологію таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї методом прямого пресування.

Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Харків : PIPEГ, 2001. – 556 с.
2. Коваль В. М. Дослідження з вибору допоміжних речовин з метою отримання таблеток цинку аспарагінату з кислотою аскорбіноюю та екстрактом ехінацеї / В. М. Коваль, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2013. – №1 (25). – С. 74–78.
3. Коваль В. М. Вивчення впливу кількісних факторів на фармако-технологічні властивості таблеток цинку аспарагінату з кислотою аскорбіноюю та екстрактом ехінацеї / В. М. Коваль // Фармацевтичний часопис. – № 2. – 2013. – С. 48–51.
4. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.
5. Сергеев П. В. Цинксодержажие препараты как модуляторы иммунной системы / П. В. Сергеев, Н. А. Шимановский, К. Г. Гуревич // Международный медицинский журнал. – 2000. – № 4. – С. 99–102.
6. Шарафетдинов Х. Х. Оценка иммуномодулирующей активности комбинированных препаратов с содержанием цинка и эхинацеи / Х. Х. Шарафетдинов, Т. Б. Сенцова // Лечащий врач. – 2012. – № 2. – С. 104–106.
7. Пат. № 73325 Україна, МПК А 61 К 9/20, А 61 К 35/00. Таблетки на основі екстракту ехінацеї пурпурової / Коваль В. М., Грошовий Т. А., Вронська Л. В., Кліш І. М., Господарський І. Я.; заявник і патентовол. Тернопільський держ. мед. університ. ім. І. Я. Горбачевського. – u 2012 00675; заявл. 23.01.2012.; опубл. 25.09.2012. Бюл. № 18.

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ЦИНКА АСПАРАГИНАТА С КИСЛОТОЙ АСКОРБИНОВОЙ И ЭКСТРАКТОМ ЭХИНАЦЕИ

В. Н. Коваль

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

Резюме: методом регрессионного анализа установлено влияние количеств вспомогательных веществ на фармако-технологические свойства таблеток цинка аспарагината с кислотой аскорбиновой и экстрактом эхинацеи.

Ключевые слова: таблетки, цинка аспарагинат, аскорбиновая кислота, экстракт эхинацеи, вспомогательные вещества.

OPTIMIZATION OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF THE TABLETS WITH ZINC ASPARTATE, ASCORBIC ACID AND ECHINACEA EXTRACT

V. M. Koval

Vinnitsia National Medical University by M. I. Pyrohov

Summary: the influence of the amount of excipients on pharmaceutical and technological properties of the tablets with zinc aspartate, ascorbic acid and Echinacea extract was established with the method of regressive influence.

Key words: tablets, zinc aspartate, ascorbic acid, dry extract of Echinacea purpurea, excipients.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОРОШКІВ РОСЛИННИХ ЕКСТРАКТІВ З МЕТОЮ СТВОРЕННЯ СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

© В. І. Гриценко, О. А. Рубан

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: з метою вибору раціонального складу та технології виробництва супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози досліджено властивості порошоків рослинних екстрактів. Проведено визначення розчинності порошоків екстрактів плодів пальми сабаль, кореня кропиви і насіння гарбуза. За результатами мікроскопічних досліджень визначено форму і розмір часток рослинних екстрактів. За допомогою методу ситового аналізу визначено фракційний склад порошоків. Встановлено, що основну частину сухих рослинних екстрактів складають агломерати розміром 0,2 мм, що складає 68 % від загальної маси порошоків.

Ключові слова: супозиторії, рослинні екстракти, властивості.

Вступ. Захворювання передміхурової залози відносять до поширених урологічних захворювань чоловіків. За статистикою, хронічний простатит вражає близько 40 % чоловіків працездатного віку, від аденоми простати страждає більше половини чоловіків старше 60 років. Розвитку цих захворювань сприяють малорухливий спосіб життя, широке розповсюдження захворювань, що передаються статевим шляхом, погіршення стану екологічного середовища [6, 8].

Аналіз сучасного стану світового фармацевтичного ринку дозволяє виділити тенденцію до збільшення кількості лікарських препаратів рослинного походження. Хронізація захворювань передміхурової залози потребує тривалого і ефективного фармакологічного впливу, коли необхідне забезпечення протизапального, спазмолітичного, мембраностабілізуючого, антиоксидантного ефектів, а також здатності покращувати гемодинаміку та відновлювати сексуальну функцію [5, 7].

На сьогодні асортимент лікарських рослин, здатних впливати на функціональний стан статевих систем, дуже широкий. Необхідно відмітити, що в практиці як народної, так і наукової медицини для досягнення максимального клінічного ефекту найчастіше використовують не одну, а поєднання декількох правильно підібраних лікарських рослин [2, 4].

Екстракт плодів пальми сабаль – неконкурентний інгібітор 5-альфа-редуктази рослинного походження. Виявляє антиексудативну, протизапальну, антиандрогенну дію, усуває дизурічні розлади. В механізмі розвитку гіперплазії передміхурової залози суттєву роль відіграє утворення гормону дигідротестостерону (ДГТ), який викликає ріст тканини передміхурової залози. ДГТ утворюється з гормону тестостерону за участю

фермента 5-альфа-редуктази. Екстракт плодів пальми сабаль є інгібітором ароматази – другого основного ферменту, що бере участь у розвитку гіперплазії передміхурової залози.

Плоди пальми сабаль містять стероїдні сполуки – фітостероли (фітостерини), основним з яких є бета-ситостерин, вільні кислоти (пальмитинову, лаврову, олеїнову), каротиноїди, ліпазу, таніни. Біологічно активні компоненти екстракту плодів пальми сабаль сприяють зменшенню симптомів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози (полегшують сечовипускання), нормалізують функції статевої та репродуктивної систем, знімають набряк і запалення передміхурової залози.

Основні активні компоненти сухого екстракту кореня кропиви – фітостерини (бета-ситостерин, стигмастерин, кампестерин), лектини, водорозчинні полісахариди, гідроксикумарини. Екстракт кореню кропиви інгібує фермент ароматазу, яка каталізує метаболізм тестостерону при його перетворенні в 17-естрадіол, що стимулює проліферацію передміхурової залози. Також екстракт інгібує активність мембранної Na/K-АТФази, в результаті чого уповільнюється обмін речовин у клітинах передміхурової залози, і разом з тим, її ріст.

Терапевтичні властивості сухого екстракту насіння гарбуза зумовлені наявністю біологічно активних речовин: каротиноїдів, токоферолів, фосфоліпідів, стеринів, флавоноїдів, вітамінів А, Е, F, B1, B2, B6, C, PP, жирних кислот (пальмитинової, стеаринової, олеїнової, лінолевої, ліноленової), мікроелементів. Екстракт виявляє цитопротекторний, антиоксидантний ефекти, пригнічує проліферацію клітин передміхурової залози, усуває дизурічні розлади, зменшує больовий синдром, відновлює функціональну активність передміхурової залози, запобігає зни-

женню статеві функції та фертильності у чоловіків [3].

На сьогодні однією з перспективних лікарських форм для лікування захворювань передміхурової залози є супозиторії. Перевагами цієї лікарської форми є: висока швидкість всмоктування активних фармацевтичних інгредієнтів, надходження лікарських речовин безпосередньо в системний кровотік, зниження алергізуючої дії препарату, зменшення побічних ефектів, простота використання, можливість усунення неприємних органолептичних властивостей субстанцій. Препарати у формі супозиторіїв мають більшу біодоступність, їх анатомічна близькість до органа-мішені забезпечує терапевтичну дію безпосередньо у простаті.

Мета роботи – дослідження характеристик порошків рослинних екстрактів з метою створення супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження стали порошки сухих екстрактів плодів пальми сабаль, кореня кропиви та насіння гарбуза.

Поширеними методами експрес-аналізу дисперсного складу порошків у діапазоні вимірюваних розмірів $> 0,5$ мкм є ситовий і мікроскопічний.

Кожен з цих методів має свої переваги і недоліки, що й зумовлює їх рівноправне застосування на практиці. На жаль, ситовий аналіз не дає достатньо надійних даних про розміри частинок порошків внаслідок агрегації, неминучої при сухому розсіві. Для визначення здрібненості порошку збирають сита, порошок повністю просіюють, зважують кожну фракцію і виражають за ступенем подрібнення.

Метод мікроскопії дозволяє визначити більш точні параметри дрібнодисперсного порошку. Мікроскопічний аналіз проводили за допомогою лабораторного мікроскопа "Konus-Akademy" з окуляром-камерою ScoreTek DCM510. Для візуалізації отриманих зображень використовували програмне забезпечення ScorePhoto™, що доз-

волило проводити вимірювання лінійних розмірів у режимі реального часу і на статичному зображенні.

Розміри частинок вимірювали при спостереженні окремих полів зору, які вибирають на пробі досліджуваного порошку, пересуваючи його на величину, більшу діагоналі прямокутника або діаметра кола, що обмежує поле зору. Площа, на якій проводили вимірювання і кількість частинок, дорівнює при спостереженні окремих полів зору сумі їх площ. Визначення частинок на окремих полях зору здійснюють за допомогою отриманих зображень, вимірюючи максимальну хорду в горизонтальному або вертикальному напрямках.

Частинку вважають належною до розглянутого поля, якщо вона знаходиться на одній з половинок меж. Наприклад, у разі прямокутника враховують частинки, що знаходяться всередині його, на лівій вертикальній і верхній горизонтальній сторонах, на перетині цих сторін і на іншому кінці однієї з них. Частинки, що знаходяться на інших сторонах і в кутах, не враховують [1].

Розчинність визначали за методикою Державної фармакопеї України при температурі 25°C , дослідження фракційного складу проводили за допомогою методу ситового аналізу [1].

Результати й обговорення. При розробці фармацевтичного препарату активні інгредієнти повинні мати такі прогнозовані визначені властивості, як розчинність і розмір частинок.

Дослідження розчинності порошків екстрактів плодів пальми сабаль, кореня кропиви та насіння гарбуза показали, що порошки малорозчинні в більшості поширених розчинників, що використовуються при створенні лікарських форм у вигляді супозиторіїв: в розплаві твердого жиру, ПЕО-400, олії кукурудзяній, пропіленгліколі та воді очищеній. Підвищення температури розчинника не сприяло покращенню розчинності. Результати розчинності порошків рослинних екстрактів наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Результати розчинності порошків рослинних екстрактів

Розчинник	Розчинність		
	сухий екстракт плодів пальми сабаль	сухий екстракт кореня кропиви	сухий екстракт насіння гарбуза
Розплав твердого жиру	малорозчинний	малорозчинний	малорозчинний
ПЕО-1500	розчинний	малорозчинний	малорозчинний
Олія кукурудзяна	малорозчинний	малорозчинний	малорозчинний
Пропіленгліколь	розчинний	малорозчинний	малорозчинний
Вода очищена	малорозчинний	практично нерозчинний	практично нерозчинний

Для забезпечення належних біофармацевтичних властивостей лікарської форми необхідне введення до її складу лікарських субстанцій

з оптимальним розміром частинок. Тому наступним етапом нашої роботи стало дослідження фракційного складу порошків рослинних екст-

рактів. Для визначення використано мікроскопічний метод аналізу.

За результатами проведених мікроскопічних досліджень сухого екстракту плодів пальми сабаль встановлено, що порошок має полідисперсний склад (рис. 1). Як видно з рисунка 1, розмір частинок коливається від 0,1 до 1,1 мкм, що свідчить про його належність до дрібнодисперсних порошків [1].

Дослідження фракційного складу (методом ситового аналізу) (рис. 2) дозволяє зробити висновок, що основну фракцію складають агломерати частинок розміром 0,2 мм – 56 %. Ці результати можна пояснити здатністю часток до агломерації під дією механічних та електростатичних сил, що може погіршити рівномірний розподіл часток і мати негативний вплив на однорідність дозування та ступінь седиментації.



Рис. 1. Частинки сухого екстракту пальми сабаль.

За результатами мікроскопічних досліджень сухого екстракту кореня кропиви (рис. 3) встановлено, що розмір частинок коливається від



Рис. 2. Фракційний склад порошків рослинних екстрактів.

0,1 до 1 мкм, що дозволяє віднести його до дрібнодисперсних. Дослідження фракційного складу показали, що основну фракцію складають агломерати частинок розміром 0,2 мм – 68 %, 21 % складають агломерати розміром 0,3 мм, порошок має полідисперсний склад.

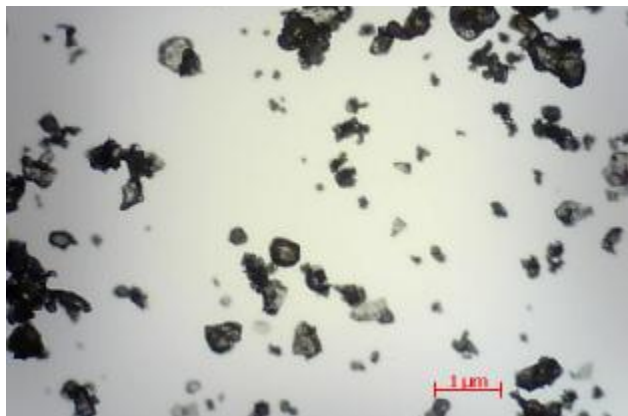


Рис. 3. Частинки сухого екстракту кореня кропиви.

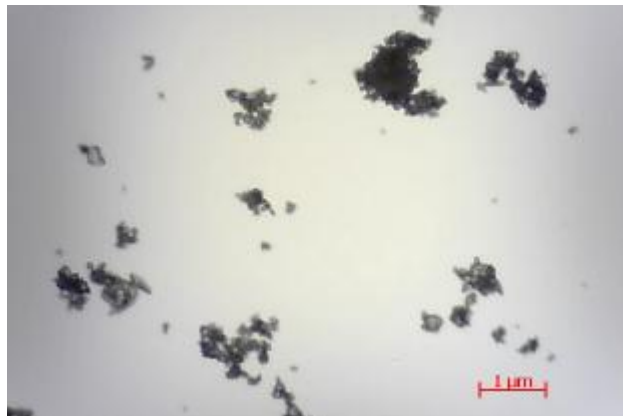


Рис. 4. Частинки сухого екстракту насіння гарбуза.

Висновки. 1. Проведено визначення розчинності порошків екстрактів плодів пальми сабаль, кореня кропиви та насіння гарбуза. Результати досліджень показали, що порошки не розчинні в більшості поширених розчинників, що використовуються при створенні лікарських форм у вигляді супозиторіїв.

2. За результатами мікроскопічних досліджень визначено форму і розмір частинок рослинних екстрактів.

3. За допомогою методу ситового аналізу визначено фракційний склад порошків рослинних екстрактів. Встановлено, що основну частину порошків рослинних екстрактів складають частинки розміром 0,2 мм, що становить 68 % від загальної маси.

4. Отримані результати досліджень будуть враховані при розробці технології супозиторіїв із рослинними екстрактами для лікування захворювань передміхурової залози.

Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр" – 1-е вид. – Харків : PIPEГ, 2001, – 556 с.
2. Мирошников В. М. Лекарственные растения и препараты растительного происхождения в урологии: учебное пособие / В. М. Мирошников. – М. : МЕД пресс – информ, 2005. – 240 с.
3. Рациональная фармакотерапия в урологии: руководство для практикующих врачей / под ред. Н. А. Лопаткина. – М. : Литтера, 2006. – 824 с.
4. Современная фитотерапия. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2007. – 448 с.

5. Тиктинский О. Л. Андрология / О. Л. Тиктинский, С. Н. Калинина, В. В. Михайличенко. – М. : ООО "Медицинское информационное агентство", 2010. – 576 с.
6. The development of human benign prostatic hyperplasia with age / S. J. Barry, D. S. Coffey, P. C. Walsh, L. L. Ewin // J. Urol. – 2004. – Vol. 132: – P. 474–479.
7. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia / B. Fibbi, G. Penna, A. Morelli // Int. J. Androl. – 2010. – Vol. 33. – P. 475–488.
8. Guidelines on The Management of Urinary and Male Genital Tract Infections / K. G. Naber [et al.] // European Association of Urology Guidelines. – 2007. – P. 89–98.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПОРОШКОВ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В. И. Гриценко, О. А. Рубан

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: с целью выбора рационального состава и технологии производства суппозиторий для лечения заболеваний предстательной железы исследованы свойства порошков растительных экстрактов. Проведено определение растворимости порошков экстрактов плодов пальмы сабаль, корня крапивы и семян тыквы. По результатам микроскопических исследований определены форма и размер частиц растительных экстрактов. При помощи ситового анализа определен фракционный состав порошков. Установлено, что основную часть сухих растительных экстрактов составляют агломераты размером 0,2 мм, что составляет 68 % от общей массы порошков.

Ключевые слова: суппозитории, растительные экстракты, свойства.

RESEARCH OF PLANT EXTRACTS POWDERS TO CREATE THE SUPPOSITORIES FOR TREATING PROSTATOPATHIES

V. I. Hrytsenko, O. A. Ruban

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: with the purpose of choosing the rational composition and manufacturing technology of suppositories for the treatment of prostatopathies properties of plant extracts powders have been studied. Solubility of powders from the extracts of palmetto fruits, nettle root and pumpkin seeds has been determined. According to the results of the microscopic study the shape and size of plant extracts particles have been specified. The size range of the powders has been determined by the sieve analysis. It has been found that agglomerates with the size of 0.2 mm are the main part of dry plant extracts; it is 68 % of the total mass of the powders.

Key words: suppositories, plant extracts, properties.

ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КОМБІНОВАНОЇ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З РОСЛИННИМ ЕКСТРАКТОМ

© В. В. Ковальов

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: дослідження структурно-механічних властивостей надають змогу прогнозувати поведінку мазі при вилученні з контейнера, нанесенні на шкіру тощо. Визначення реологічних характеристик комбінованої мазі з екстрактом хлорофіліпту та гідрофільної мазевої основи проводились за допомогою ротаційного віскозиметра "Реотест 2". За результатами дослідження побудовано висхідну та низхідну криві петлі гістерезису, визначені залежності динамічної в'язкості від швидкості зсуву та здатність до намазування мазі.

Ключові слова: мазь, реологія, допоміжні речовини, тиксотропність, намазування, динамічна в'язкість.

Вступ. Мазь – м'яка ЛФ, призначена для нанесення на шкіру, слизові оболонки, ранову поверхню, що складається з основи та рівномірно розподілених в ній активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Мазі мають ряд переваг у використанні, що пов'язано з їх місцевою або резорбтивною дією, ефективністю при лікуванні дерматологічних захворювань та ран різного походження (інфікованих ран, опіків, обморожень тощо), можливістю введення АФІ відмінних за властивостями, консистенцією, фармакологічною дією та ін. З метою розширення асортименту вітчизняних мазей, що містять як АФІ – субстанції рослинного походження, проведено реологічні дослідження мазі з екстрактом хлорофіліпту на гідрофільній основі. Важливе місце при розробці складу та виборі раціональної технології виготовлення мазей займає вивчення реологічних властивостей. Консистенція має істотний вплив на численні технологічні процеси виробництва мазей (гомогенізацію, вальцювання, транспортування трубопроводами, фасування та ін.), а також на основні споживчі властивості при їх застосуванні: видавлювання з туб (екструзійна здатність), нанесення на проблемну ділянку (рівномірний розподіл, адгезивні властивості), що в кінцевому результаті впливає на лікувальну ефективність цих засобів [1, 2, 3, 9].

Реологічні характеристики впливають як на лікувальні, так і на споживчі властивості готових лікарських форм. Відповідно до концепції реології – науки про деформацію та текучість тіл, до структурно-механічних властивостей мазей відносять: пластичність, структурну в'язкість і тиксотропність, визначення яких може використовуватись при контролі якості м'яких лікарських форм, їх виробництві та зберіганні. Тому виникає необхідність дослідження реологічних характеристик мазей, а також урахування впливу скла-

дових компонентів та зовнішніх факторів на консистенцію готового продукту [4, 5, 6, 7, 9].

Реологія та реологічні методи дослідження отримали широкий розвиток при вивченні дисперсних систем на базі полімерів, а також при вирішенні різноманітних технологічних завдань. У наш час накопичено достатньо широкий науковий матеріал з вивчення реологічних властивостей м'яких лікарських засобів (особливо мазей), але його практичне застосування ускладнюється у зв'язку з існуванням різних методик, приладів та умов для характеристики одних і тих же об'єктів [7, 8, 9].

Методи дослідження. Структурно-механічні (реологічні) властивості мазевої основи і досліджуваної мазі вивчали за допомогою ротаційного віскозиметра "Реотест 2" (Німеччина) з коаксіальним циліндром s2.

"Реотест-2" – двосистемний пристрій, в якому передбачені коаксально-циліндричне і конусно-пластинкове вимірювальне устаткування. Величини, що вимірюються, видаються у значеннях міжнародної системи одиниць (СИ): ефективна в'язкість (η) – в Паскаль-секундах (Па·с); напруження зсуву (τ) – в Паскалях (Па), або Ньютонах на квадратний метр (Н/м²); швидкість зсуву (D) – в одиницях на секунду (с⁻¹).

Склад дослідних зразків: мазь – екстракт хлорофіліпту густий 1 %, етакридину лактат – 0,3 %, декспантенол – 2,5 %, твін 80 – 1 %, пропіленгліколь – 5 %, вода очищена – 5 %, ПЕО-400 – 51,2 %, ПЕО-1500 – 34 %; основа – твін 80 – 1 %, пропіленгліколь – 5 %, вода очищена – 5 %, ПЕО-400 – 53 %, ПЕО-1500 – 36 %.

Виміри проводили при температурах (20±1) або (34±1) °С, що фіксувалось лабораторним термометром з ціною поділки 0,2 °С. Термостатування зразків здійснювали за допомогою ультратермостату TC-16 А.

Методика визначення ефективної в'язкості полягала в наступному: наважку мазі ($30,0 \pm 0,2$) поміщали в ємкість зовнішнього нерухомого циліндра, внаслідок чого мазь заповнювала кільцеву щілину циліндричної системи. Після цього змушували обертатися внутрішній циліндр і величину моменту розраховували за відхиленням індикатора приладу, показники якого пропорційні напрузі зсуву. Вимірювання починали з низьких швидкостей деформації. На кожному ступені відповідної швидкості деформації фіксували показники віскозиметра.

Дотикову напругу зсуву обчислювали за формулою (1):

$$\tau = Z \cdot \alpha ; \quad (1)$$

де τ – дотикова напруга зсуву, 10^{-1} Па; Z – константа циліндра, 10^{-1} Па (поділ шкали); α – показання індикаторного приладу.

Константа циліндра зазначена в паспорті приладу. Ефективну в'язкість розраховували використовуючи отримані величини дотикової напруги зсуву за формулою (2):

$$\eta = \frac{\tau_r}{D_r \cdot 10} \cdot 100 ; \quad (2)$$

де η – ефективна в'язкість, Па·с; τ – дотикова напруга зсуву, 10^{-1} Па; D_r – швидкість зсуву, с^{-1} .

Прилад дозволяє вимірювати дотикову напругу зсуву в інтервалі 1,6 – 3,0 мПа, швидкості зсуву від 0,2 до 1310 с^{-1} .

Для оцінки намазування, досліджуваний зразок мазі (30,0) поміщували до робочого цилінд-

ра ротаційного віскозиметра з температурою 34°C (температура шкіри) і вимірювали показання приладу у діапазоні швидкостей зсуву $125\text{--}275 \text{ с}^{-1}$. В цьому діапазоні конструкція приладу дозволяє одержати 3 рівні деформації: при 145, 218 і 234 с^{-1} . Показання шкали фіксували через 2-3 с після включення приладу та через 15 с роботи. Для кожної швидкості деформації розраховували величину напруги зсуву і за одержаними даними будували реограми плинину, які зіставляли з графічним відображенням реологічного оптимуму намазування.

Результати й обговорення. З метою встановлення технологічних та споживчих властивостей були визначені реологічні параметри зразків. Дослідження мазі та мазевої основи проводилось при температурі 20°C (температура зберігання) та температурі 34°C (температура шкіри). При температурі 20°C ПЕО-основи характеризуються високими значеннями в'язкості та напруги зсуву. Введення діючих речовин до основи може викликати значні зміни її реологічних параметрів.

На рисунку 1 представлено графіки залежності напруги зсуву від швидкості зсуву мазевої основи та досліджуваної мазі при температурі 20°C .

Як видно з результатів дослідів, представлених на рисунку 1, основа характеризується меншою напругою зсуву, ніж мазь. Це свідчить про те, що введення діючих речовин підвищує в'язкість системи. Площа між висхідною та низхідною кривими петлі гістерезису свідчить про наявність тиксотропних властивостей мазевої основи та мазі. Повільність відновлення струк-

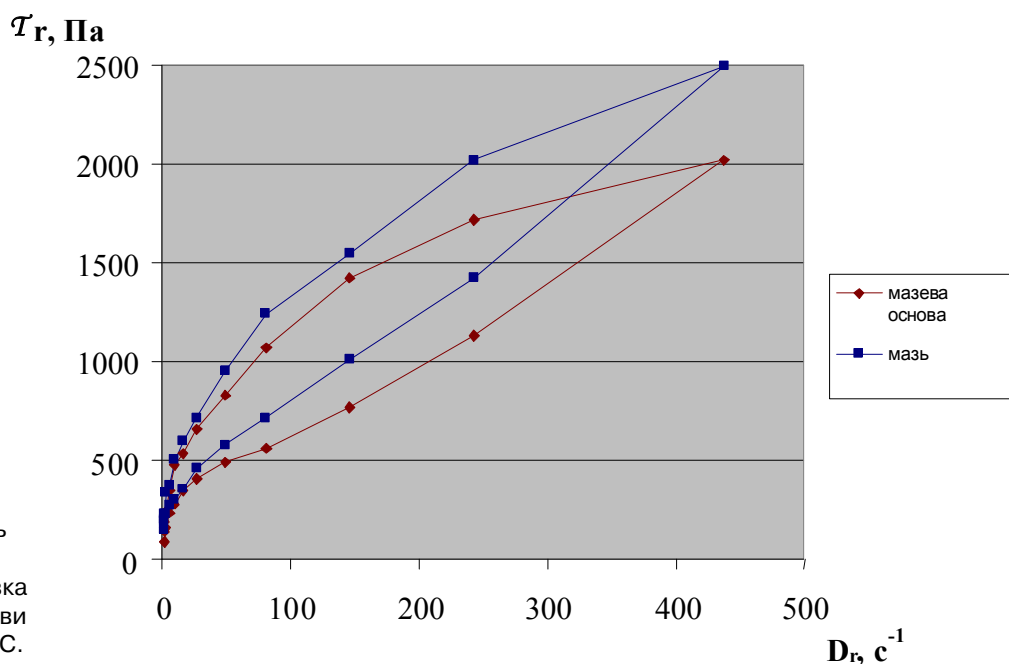
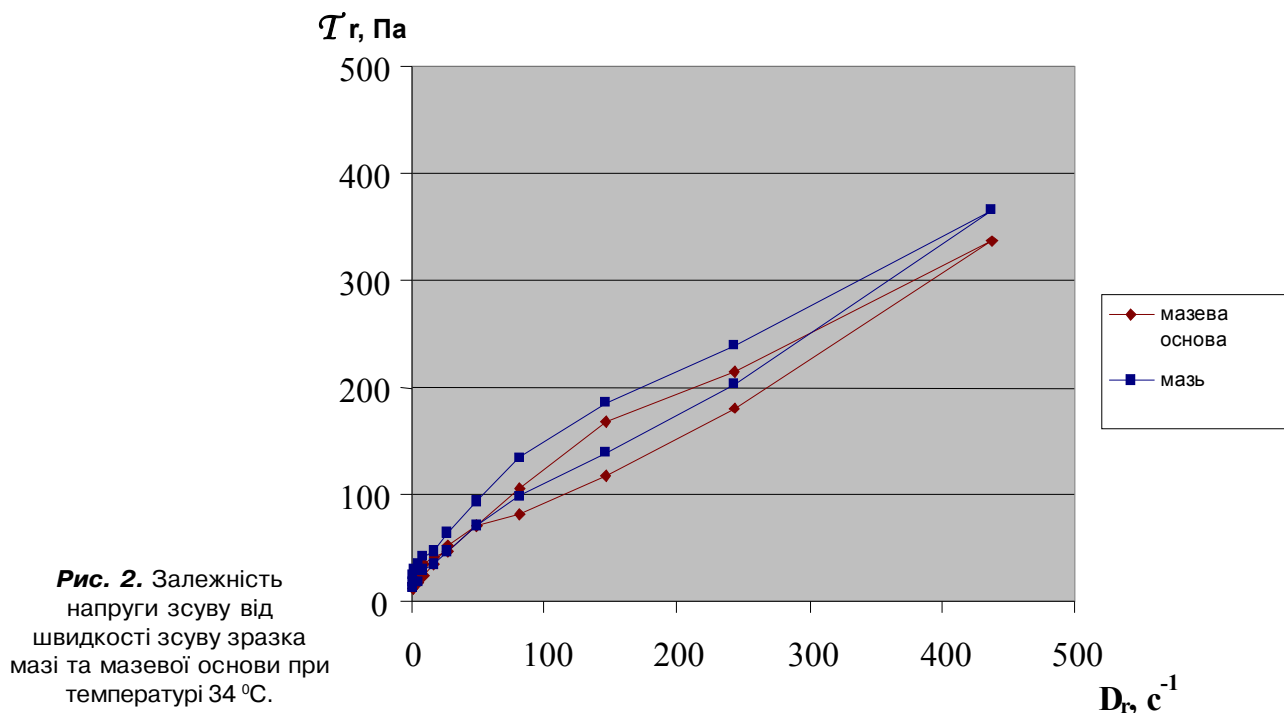


Рис. 1. Залежність напруги зсуву від швидкості зсуву зразка мазі та мазевої основи при температурі 20°C .

тури дає змогу припустити гарне розподілення мазі на поверхні шкіри при нанесенні.

На рисунку 2. наведено графіки залежності

напруги зсуву від швидкості зсуву зразка мазі та маzewої основи при температурі 34 °С.

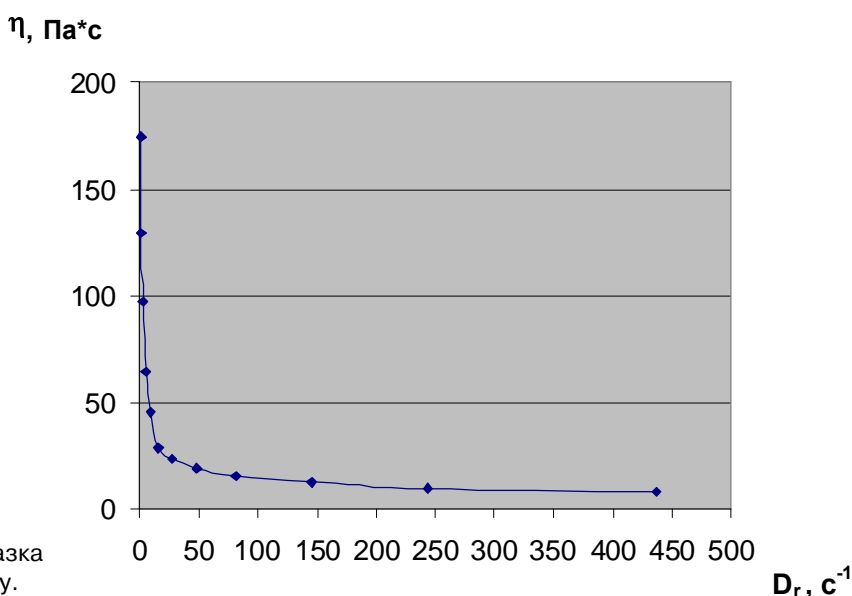


Як видно з рисунка 2, при температурі 34 °С значення напруги зсуву зразка мазі та основи є значно нижчими при порівнянні з вимірами при температурі 20 °С, але тенденція підвищення напруги зсуву при введенні діючих речовин зберігається. Дані наведених досліджень свідчать про м'яку консистенцію зразка мазі, що дуже важливо, при нанесенні на пошкоджені ділянки шкіри.

Однією з важливих споживчих характеристик

м'яких лікарських форм є їх в'язкість. На рисунку 3 показано залежність динамічної в'язкості зразка мазі від зміни швидкості зсуву при температурі 34 °С.

Дані, відображені на рисунку 3, свідчать про поступове зниження в'язкості при зростанні швидкості зсуву, пов'язане з руйнуванням структури і свідчить про гарну намазуваність та здатність до екструзії з туб.



Вивчення здатності до намазування проводили при температурі $(34 \pm 1)^\circ\text{C}$ в інтервалі швидкості зсуву $145\text{--}243\text{ c}^{-1}$, при якому моделюється намазування гідрофільних мазей на шкірний покрив (рис. 4).

Як видно з рисунка 4, намазування є задовільним, бо обмежені реограми плинущини по-

вністю вкладаються в межі реологічного оптимуму, обмеженого площею багатокутника АБВГДЕКЛМ, для гідрофільних мазей, що свідчить про задовільне намазування на поверхню шкіри і гарантує рівномірний розподіл мазі при нанесенні її на ранову поверхню та шкіру.

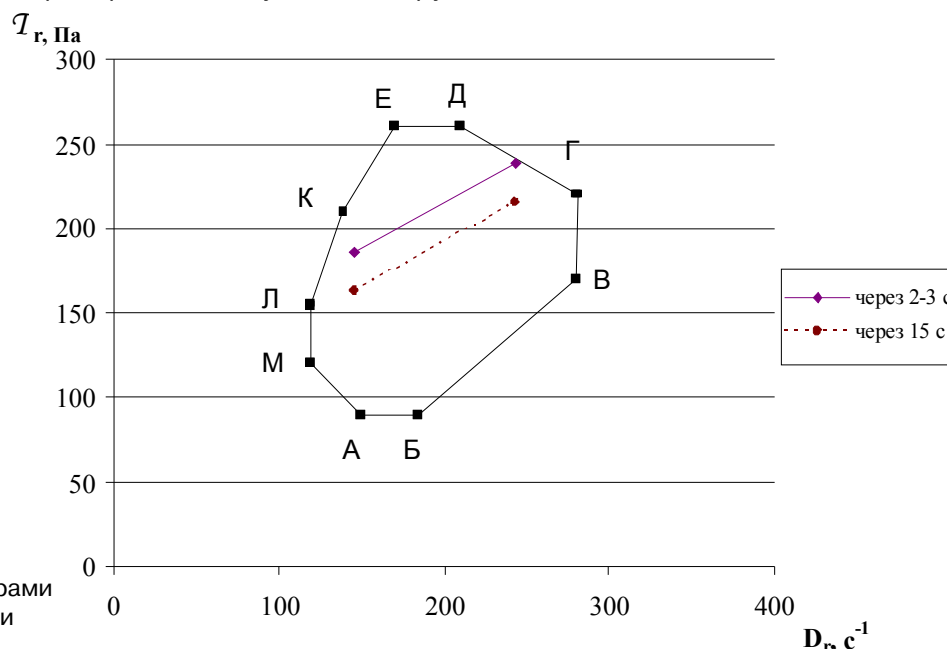


Рис. 4. Обмежені реограми плинущини зразка мазі при температурі 34°C .

Висновки. 1. Дослідження залежності напруження зсуву від швидкості зсуву зразка мазі та мазевої основи при температурах 20 і 34°C , свідчать про м'яку консистенцію мазі.

2. Вивчення здатності мазі до намазування при температурі 34°C свідчить про задовільне її намазування на поверхню шкіри і гарантує рівномірний розподіл мазі при нанесенні її на ранову поверхню.

3. Проведені дослідження підтверджують, що за реологічними характеристиками запропонований зразок мазі з екстрактом хлорофіліпту на гідрофільній мазевій основі має гарні споживчі якості і може бути запропонованим до промислового виробництва.

Література

1. Половко Н. П. Вивчення реологічних властивостей гелю з біфоназолом / Н. П. Половко // Фармацевтичний журнал. – № 2. – 2010 р. – С. 70–73.
2. Мабрук Тліг Вплив виду основи – носія на структурно-механічні властивості м'якої лікарської форми натрію гіпохлориду для зовнішнього застосування / Тліг Мабрук, В. В. Гладишев // Фармацевтичний часопис. – № 1. – 2009. – С. 32.
3. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: довідковий посібник / Ф. Жогло, В. Возняк, В. Попович [та ін.]. – Львів: Центр Європи, 2006. – 95 с.
4. Гусов Р. М. Изучение реологических параметров и разработка офтальмологического геля азитромицина / Р. М. Гусов, Л. П. Овчаренко // Фармація. – 2010. – № 1. – С. 32–35.
5. Исследование структурно-механических свойств мази "Карталин" / М. Г. Карталов, С. Е. Дмитрук, В. С. Дмитрук [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – № 3. – 2009. – С. 48–53.
6. Малкин А. Я. Реология: концепции, методы, приложения / А. Я. Малкин, А. И. Исаев / [пер. с англ.]. – Санкт-Петербург: Профессия, 2007. – 560 с.
7. Пролонгатори ліків на основі полімерних гідрогелів / В. Й. Скорохода, Ю. Я. Мельник, Н. Б. Семенюк [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2007. – № 1. – С. 62–64.
8. Young R. Introduction to Polymers / R. Young, P. Lovell. London: Chapman&Hall. – 2006. – P. 487.
9. Swarbrick Ed. J. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology / Ed. J. Swarbrick, J. C. Boyalan // New-York, Dassel: Marcel Dekker, Inc. – 2009. – Vol. 3. – P. 2654–2668.

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КОМБИНИРОВАННОЙ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С РАСТИТЕЛЬНЫМ ЭКСТРАКТОМ

В. В. Ковалев

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: исследования структурно-механических свойств дают возможность прогнозировать поведение мази при извлечении из контейнера, нанесении на кожу и т.д. Определение реологических характеристик комбинированной мази с экстрактом хлорофиллипта и гидрофильной мазевой основы проводились с помощью ротационного вискозиметра "Реотест-2". В результате исследования построены восходящая и нисходящая кривые петли гистерезиса, определены зависимости динамической вязкости от скорости сдвига и способность к намазываемости мази.

Ключевые слова: мазь, реология, вспомогательные вещества, тиксотропность, намазываемость, динамическая вязкость.

STUDY OF THE STRUCTURAL AND MECHANICAL PROPERTIES OF MILD COMBINED MEDICINAL FORM WITH PLANT EXTRACTS

V. V. Kovalyov

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the study of structural and mechanical properties allows to predict the behavior of the ointment when removing from the container, causing the skin and so on. Determination of rheological characteristics combined ointment with the extract chlorophyllipt and hydrophilic ointment base were carried out using a rotary viscometer " Reotest 2". The study built downturn and rising curves hysteresis loop are determined depending on the dynamic viscosity and shear capacity for smearing ointment.

Key words: ointment, rheology, auxiliary substances, thixotropy, smearing, dynamic viscosity.

Рекомендована д. мед. наук, проф. С. І. Климнюком

УДК 615.453:616.31:615.28:615.322

РОЗРОБКА СКЛАДУ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ЗБОРУ "ДЕНТА-ФІТ"

©О. Ф. Пімінов, Т. С. Безценна, Л. І. Шульга

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено дослідження з визначення співвідношення інгредієнтів у рослинних сумішах за даними мікробіологічного скринінгу. Доведено раціональність введення настойки софори японської до складу фітокомпозицій та її потенціюючий вплив на антибактеріальну активність, що дозволило обґрунтувати склад лікарського рослинного збору "Дента-Фіт".

Ключові слова: антибактеріальна активність, протигрибкова дія, збір, терапевтична стоматологія.

Вступ. Ротова порожнина – це унікальний природний біотоп, який знаходиться під постійним впливом як самого організму, так і оточуючого середовища і в якому персистують численні угруповання коків, грибів, найпростіших та ін., які створюють її унікальний мікробіоценоз [1]. Клінічними та мікробіологічними дослідженнями доведено, що порушення мікробіоценозу є одним із провідних факторів у виникненні та розвитку ряду стоматологічних захворювань, найпоширеніші з яких – карієс зубів і запальні хвороби (гінгівіт, пародонтит, стоматит тощо) [8].

Розширення існуючого фармацевтичного ринку лікарських засобів з антимікробною дією для застосування у стоматологічній практиці є актуальним.

У попередніх дослідженнях з розробки складу стоматологічного фітозасобу вивчено антибактеріальну та протигрибкову активність водних витяжок окремо з кожного рослинного об'єкта [2]. Також визначено протимікробну дію у настоях модельних рослинних сумішей із різним вмістом компонентів і на підставі отриманих експериментальних даних відібрано варіанти зборів.

Мета роботи – продовження запланованих досліджень, а саме обґрунтування вмісту складових нового рослинного збору, призначеного для лікування запальних хвороб ротової порожнини.

Методи дослідження. Об'єкти дослідження – свіжовиготовлені водні витяжки рослинних зборів, до складу яких входила лікарська рослинна сировина (ЛРС) вітчизняного виробника (ПАТ "Ліктрави", м. Житомир, ПрАТ ФФ "Віола", м. Запоріжжя), яку було придбано в аптеках м. Харкова. До складу фітокомпозицій входили липи квітки (*Tiliae flores*), нагідок квітки (*Calendulae flores*), м'яти листя (*Menthae piperitae folia*), шавлії листя (*Salviae folia*), звіробою траву (*Hyperici herba*). Досліджували настої зразків зборів із переліченої ЛРС, а також на-

стої означених сумішей, що оброблені настойкою софори японської (ТОВ "ДКП "Фармацевтична фабрика", м. Житомир).

Для оцінки дії досліджуваних зразків застосовували рекомендовані ВООЗ тест-штами *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC 6633, *P. vulgaris* ATCC 4636, *C. albicans* ATCC 885-653. Мікробне навантаження встановлювали за стандартом 0,5 McFarland, воно складало 10^7 мікробних клітин на 1 мл середовища.

Визначення антибактеріальної та протигрибкової активності зразків настоїв проводили за загальноприйнятим методом дифузії в агар у модифікації "колодязів" під керівництвом завідувача лабораторії біохімії мікроорганізмів та поживних середовищ ДУ "ІМІ ім. І. І. Мечникова НАМН України" Т. П. Осолодченко.

Означені види активності оцінювали за вимірюванням діаметром зон затримки росту тест-штамів мікроорганізмів [5, 9, 10].

Одержані в експерименті результати обробляли за допомогою комп'ютерних програм із застосуванням критерію Стюдента.

Результати й обговорення. Вміст компонентів досліджуваних зборів представлено у таблиці 1. Склади № 1, 3, 5, 7, 9 – екстемпорально виготовлені зразки, що містили п'ять видів ЛРС у встановлених попереднім мікробіологічним скринінгом співвідношеннях. До складу зразків № 2, 4, 6, 8, 10 вводили шляхом розпилення на ЛРС настойку софори японської, яка застосовується у медичній практиці, зокрема у стоматології, завдяки протизапальній, капіляростабілізувальній, антимікробній активностям [3, 6]. Є повідомлення про розробки комбінованих лікарських препаратів стоматологічного призначення та обґрунтування введення даної настойки до складу м'якого лікарського засобу [3]. Завдяки означеній фармакологічній дії припускаємо потенціювальний вплив настойки софо-

ри японської на антимікробну активність, що сприятиме розширенню спектра дії нового фітозасобу.

Відображені зміни антибактеріальної актив-

ності настоїв одержаних варіантів фітокомпозицій (табл. 1) відносно тест-штамів *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis*, *C. albicans* представлено на рисунках 1–4.

Таблиця 1. Склад фітокомпозицій

№ з/п	Рослинний інгредієнт	Вміст компонентів, частини									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Липи квітки	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
2	Нагідок квітки	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	М'яти листя	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	Шавлії листя	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2
5	Звіробоя трава	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2
6	Настойка софори японської	–	+	–	+	–	+	–	+	–	+

Примітки: "+" – введення компонента у кількості 10 % від маси суміші ЛРС; "-" – відсутність компонента у складі суміші.

На рисунку 1 видно, що обприскування сумішей ЛРС настойкою софори японської не призводило до збільшення антимікробної активності водних витяжок відносно *S. aureus* складів № 1, 3, 5, 9. Проте спостерігали збільшення досліджуваної активності для настою збору з подвійною кількістю липи квіток і звіробоя трави порівняно з іншими складовими після додавання до складу рослинної композиції настойки, що за значенням складало від ($13,83 \pm 0,17$) мм

(настій зразка № 7) до ($16,33 \pm 0,33$) мм (настій зразка № 8).

Аналізу даних, представлених на рисунку 2, підтвердив, що введення настойки софори японської до зразків досліджуваних зборів не впливає на антимікробну дію настоїв фітокомпозицій відносно тест-штаму *E. coli*. Помітні зміни діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів спостерігали лише для водних витяжок зі зразка № 7.

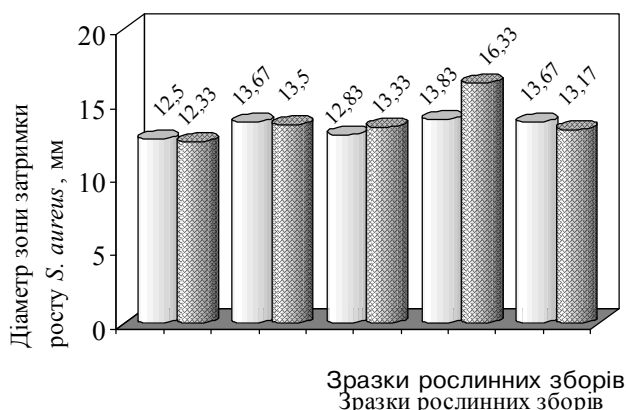


Рис. 1. Залежність антибактеріальної дії настоїв фітокомпозицій від складу інгредієнтів збору відносно *S. aureus*, де □ – настої зі зборів без додавання настойки софори японської; ▨ – настої зі зборів з введеною настойкою софори японської.

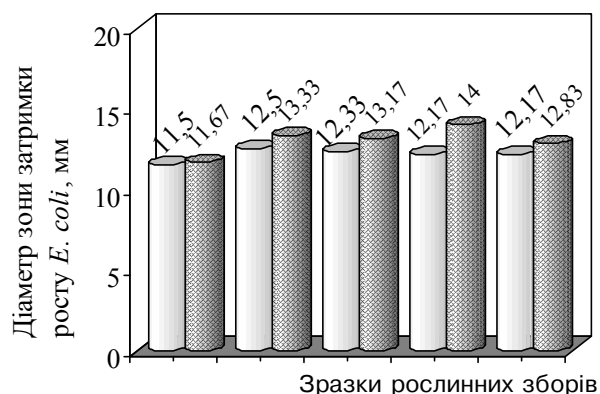


Рис. 2. Залежність антибактеріальної дії настоїв фітокомпозицій від складу інгредієнтів збору відносно *E. coli*, де □ – настої зі зборів без додавання настойки софори японської; ▨ – настої зі зборів із введеною настойкою софори японської.

За одержаними результатами (рис. 3) встановлено, що для настоїв із складів зборів № 1, 3 та 5 після розпилення на ЛРС настойки софори японської не спостерігали значущі зміни антибактеріальної дії щодо тест-штаму *B. subtilis*. А для фітокомпозиції № 7 помітне зростання відповідної активності (збільшення діаметра

зони затримки росту тест-штаму *B. subtilis* від ($15,33 \pm 0,67$) мм до ($18,00 \pm 0,37$) мм).

На рисунку 4 представлено діаграму проти-грибкової дії досліджуваних об'єктів, які вивчали. Наявність у стоматологічних препаратів означеної активності є важливим, оскільки одним із основних етіологічних факторів стоматологі-

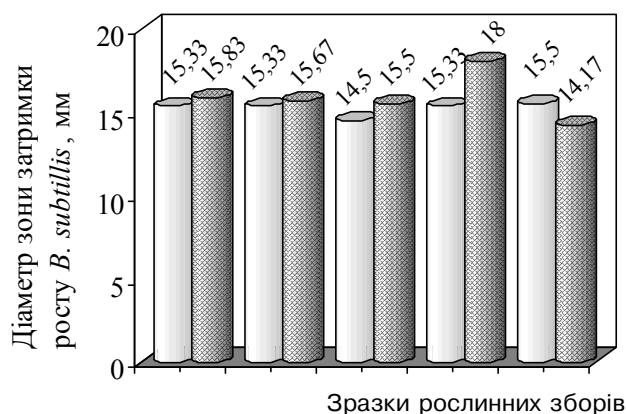


Рис. 3. Залежність антибактеріальної дії настоїв фітокомпозицій від складу інгредієнтів збору відносно *B. subtilis*, де ■ – настої зі зборів без додавання настойки софори японської; ■ – настої зі зборів із введеною настойкою софори японської.

чних хвороб є саме ураження, спричинені грибами, які наявні у мікробіоценозі слизової оболонки як сапрофіти (наприклад, *Candida*). При певних несприятливих для організму умовах, що супроводжуються розвитком дисбактеріозу порожнини рота, гриби роду *Candida* перетворюються на патогенні, зумовлюючи кандидоз [7].

За даними рисунка 4, встановлено, що у зразках, до яких не вводили настойку софори – № 3, 5, 9, не було відмічено зон затримки росту тест-штаму *C. albicans*, а у настоях, виготовлених з обприсканих рослинних сумішей перелічених зразків, спостерігали незначний прояв антифунгального впливу. Для складів зборів № 1 (містить компоненти у рівних співвідношеннях) та № 7 (липи квітки і звіробою трава міститься у подвійній кількості порівняно з іншими інгредієнтами) зони затримки росту означеного тест-штаму відмічали до і після введення настойки софори. Для настоїв вказаних зразків сумішей спостерігалася тенденція до підсилення протигрибкової дії.

За результатами рисунків 1–4, для складів зборів № 2 і 8 встановлено помітну антибактеріальну і антифунгальну дію. Проте порівнюючи показники діаметрів зон затримки росту досліджуваних тест-штамів, для композиції № 8 вони більш виражені: обробка суміші настойкою софори японської приводила до незначного посилення антимікробної активності настою. Отже, можна припустити потенціюючу дію при вве-

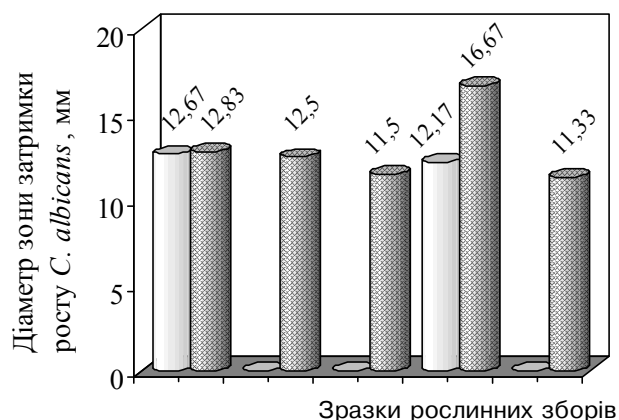


Рис. 4. Залежність антифунгальної дії настоїв фітокомпозицій від складу інгредієнтів збору відносно *C. albicans*, де ■ – настої зі зборів без додавання настойки софори японської; ■ – настої зі зборів із введеною настойкою софори японської.

денні настої софори японської саме до зразка цього складу.

Також досліджено антибактеріальну активність відносно тест-штамів *P. aeruginosa* та *P. vulgaris*. Аналізуючи отримані дані, встановлено, що означена дія поступається за значеннями зон пригнічення росту даних мікроорганізмів порівняно з її дією на інші тест-штами.

Отже, найбільш раціональним і перспективним за результатами даного вивчення є склад збору № 8, якому дали умовну назву "Дента-Фіт", г [4]:

звіробою трава	– 20,0
липи квітки	– 20,0
м'яти листя	– 10,0
нагідок квітки	– 10,0
шавлії листя	– 10,0
настойка софори японської	– 7,0

Висновки. Дослідженнями встановлено, що залежно від комбінації ЛРС у зборах проявляється різна антимікробна дія. Визначено, що введення настойки софори японської до складів призводить до посилення їх як антибактеріальної, так і протигрибкової дії відносно тест-штамів *S. aureus* та *C. albicans*. За найбільш раціональний обрано склад зразка з умовною назвою "Дента-Фіт".

Література

1. Бойцанюк С. І. Фармакотерапія захворювань пародонта (огляд літератури) / С. І. Бойцанюк, М. С. Залізник, О. І. Залізник // Клінічна стоматологія. – 2011. – № 1-2. – С. 5–10.
2. Дослідження зі створення складу фітозбору для стоматології / Т. С. Безценна, Л. І. Шульга, І. О. Журавель [та ін.] // Фармаком. – 2012. – № 1-2. – С. 78–82.
3. Обґрунтування вмісту настоянки софори японської у складі м'якого лікарського засобу для фармакотерапії стоматологічних захворювань / С. М. Ролік, О. Ф. Пімінов, Л. І. Шульга [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2009. – № 2. – С. 133–136.
4. Патент на корисну модель № 66281. А61К 36/00, А61Р 7/10. Рослинний лікарський збір "Дента-Фіт" з протизапальною та антимікробною дією / Пімінов О. Ф., Шульга Л. І., Безценна Т. С., Осолодченко Т. П., Файзуллін О. В. – № u201107929; заявл. 23.06.2011; опубл. 26.12.2011; Бюл. №24.
5. Семенова Е. Ф. Скрининг антимікробної активності жидких екстрактів стевии Ребо (*Stevia rebaudiana* Bertoni) / Е. Ф. Семенова, А. С. Веденеева, Т. П. Жужалова // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармація. – 2010. – № 1. – С. 121–126.
6. Химический состав и противогрибковая активность масла софоры японской (*Sophora japonica* L.) из астраханского региона / А. Г. Тырков, О. В. Дегтярев, Э. Р. Акмаев [и др.] // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2012. – № 6. – С. 50–53.
7. Шульга Л. І. Вивчення антифунгальної дії стоматологічного фітозасобу / Л. І. Шульга // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 52–55.
8. Deshpande Rahul R. Antimicrobial activity of different extracts of *Juglans regia* L. against oral microflora / Rahul R. Deshpande, Asha A. Kale, Anjali D. Ruikar // Int. J. of Pharmacy and Pharm. Sciences. – 2011. – Vol. 3, № 2. – P. 200–201.
9. Goyal M. Antimicrobial effects of *Calendula officinalis* against human pathogenic microorganisms / M. Goyal, R. Mathur // J. of Herb. Med. and Tox. – 2011. – № 5 (1). – P. 97–101.
10. Sabahat S. In vitro antibacterial activity of Peppermint / S. Sabahat, N. Asma, T. Perween // Pak. J. Bot. – 2006. – № 38 (3). – P. 869–872.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СБОРА "ДЕНТА-ФИТ"

А. Ф. Пиминов, Т. С. Безценная, Л. И. Шульга

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведены исследования по определению соотношения ингредиентов в растительных смесях по данным микробиологического скрининга. Доказана рациональность введения настойки софоры японской в состав фитокомпозиций и ее потенцирующее влияние на антибактериальную активность, что позволило обосновать состав лекарственного растительного сбора "Дента-Фит".

Ключевые слова: антибактериальная активность, противогрибковое действие, сбор, терапевтическая стоматология.

DEVELOPMENT OF COMPOSITION OF DENTAL COLLECTION "DENTA-PHIT"

O. F. Piminov, T. S. Beztsenna, L. I. Shulga

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: determination of the ratio of ingredients in herbal mixtures according to microbiological screening was carried. The rationality of adding tincture of the Japanese *Sophora* to the phytocompositions and its potentiating effect on antibacterial activity was proved, which allowed to justify the composition of the medical plant collection "Denta-Phit".

Key words: antibacterial activity, antifungal effect, collection, therapeutic dentistry.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. О. М. Заліською

УДК 615.276:616-002.5-053.51.6].003.13

ВАРТІСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

© **Н. А. Прилипко, Л. М. Унгурян**

Одеський національний медичний університет

Резюме: представлено результати проведеного аналізу вартості основних схем (комбінацій) лікування туберкульозу в дітей.

Ключові слова: туберкульоз, протитуберкульозні лікарські засоби, схеми лікування туберкульозу, споживання ліків, витрати на лікування.

Вступ. В сучасному світі провідне місце у структурі дитячої пульмонології посідає туберкульоз, який є одним із поширених інфекційних хвороб органів дихання. Згідно з даними МОЗ захворюваність від цієї недуги в Україні у 2012 році склала 68,1 випадки на 100 тис. населення, що є одним із найвищих показників у Європейському регіоні [1]. В Україні на спеціальну увагу заслуговує епідемічна ситуація та проблеми туберкульозу у дітей. Рівень захворюваності дітей та підлітків до 17 років становив 9,99 на 100 тис. дитячого населення (807 випадків) у вказаному році [2]. Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України із спеціальності "Дитяча фтизіатрія" ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України", д. мед. н., професор О. І. Білогорцева вказує, що ситуація в країні залишається складною зі збереженням значної кількості хворих, які є джерелом інфікування мікобактеріями туберкульозу, особливо небезпечним для найбільш уразливих контингентів населення – дітей та підлітків [3].

За матеріалами ВООЗ доведено, що найбільш проблемною групою хворих на туберкульоз в Україні, яка потребує оптимізації фармакотерапії, є діти та підлітки. Зокрема, Огляд Національної програми боротьби з туберкульозом в Україні (ВООЗ, 2010 р.) акцентує увагу на необхідності оптимізації фармакотерапії власне такого контингенту хворих, що і стало пріоритетним при проведенні нашого дослідження [4].

Вивчено теоретичний арсенал протитуберкульозних лікарських засобів (ПТЛЗ) в Україні з порівнянням його з переліками препаратів, що включені до стандартів лікування туберкульозу ВООЗ, Британського Національного Формуляра та Британського Національного Формуляра для дітей. Об'єктами вивчення були Національні переліки основних лікарських засобів і виробів медичного призначення (1993, 2001, 2006, 2009

рр.), Державні Формуляри лікарських засобів України (2009 та 2012 рр.), Державний реєстр лікарських засобів України (2012 р.), Британський Національний Формуляр (2012 р.), Британський Національний Формуляр для дітей (2012 р.), Керівництво ВООЗ з лікування туберкульозу для національних програм (2003 р.), Керівництво ВООЗ із програмного ведення хіміорезистентного туберкульозу (2008 р.), затверджені МОЗ України, відповідно, у 2006 та 2008 рр. "Протокол надання медичної допомоги хворим на туберкульоз" та "Стандарт надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз".

У результаті проведеного дослідження встановлено, що арсенал ПТЛЗ в Україні в основному відповідає вимогам ВООЗ, Британському Національному формуляру 2012 р. При цьому Британський Національний формуляр не включає: гатифлоксацин, капреоміцин, натрію аміносаліцилат, парааміносаліцилову кислоту, рифапентин, теризидон, тіоацетазон та фтивазид. Протитуберкульозний препарат "Клофазимін" включено в Національний перелік лікарських засобів і виробів медичного призначення (2009 р.), Державний формуляр лікарських засобів України (2012 р.), проте Британський Національний формуляр (для дорослих) (2012 р.) відсутній в Британському Національному формулярі для дітей (2012 р.) [5].

Наступним етапом було вивчення практичного арсеналу ПТЛЗ в Україні. Для цього обрано регіональні протитуберкульозні стаціонари, фармацевтичну складову діяльності яких раніше не вивчалася, а саме: Вінницький обласний клінічний протитуберкульозний диспансер, Волинське обласне територіальне медичне протитуберкульозне об'єднання "Облтубдиспансер", Закарпатське обласне територіальне медичне об'єднання "Фтизіатрія", Одеський обласний протитуберкульозний диспансер, Київська міська дитяча клінічна туберкульозна лікар-

ня. Кожен з них має свої регіональні особливості (показники захворюваності на туберкульоз, в т. ч. дитячого та підліткового контингенту, комбінацій ПТЛЗ при політерапії, частота змін призначень тощо). У вказаних стаціонарах опрацьовано 101 медикаментозний паспорт хворі дітей та підлітків (за 2010 р. – 73 хворих, за 2011 р. – 28 хворих).

Виявлено факт, що у кожному з вивчених регіонів та інтегрально по Україні чисельність хворих на туберкульоз підлітків на 100 тис. населення значно перевищує аналогічний показник для дітей. Тобто, поширеність "юнацького" туберкульозу заслуговує на спеціальну увагу та потребує системних профілактичних заходів. Про це мають бути поінформовані працівники аптек як закладів охорони здоров'я.

Проведено суцільну вибірку практичного арсеналу ПТЛЗ у вказаних стаціонарах, який нараховував 8 лікарських засобів (ЛЗ): етамбутол, ізоніазид, канаміцин, ПАСК, піразинамід, протіонамід, рифампіцин, стрептоміцин. Порівняно з попереднім, у 2011 р. додатково застосовували амікацин.

Зазначимо, спеціальної уваги заслуговують лікарські форми (ЛФ) ПТЛЗ. Згідно з визначенням ВООЗ ідеальним є дитячий ЛЗ, який відповідає віку, фізіологічному стану та масі тіла дитини у ЛФ, яку можна приймати повністю або розчиняти у різних рідинах для спрощення застосування у дітей. Необхідно враховувати, що лікувальні та токсичні дози ПТЛЗ для дітей від 0 – 4 років є дуже наближеними. ВООЗ вважає також безпечним варіантом, коли при відсутності дитячої ЛФ використовуються окремі частини ЛЗ для дорослих. Складно передбачити відмінності організму дитини, функцій печінки, ендокринної та ферментної систем [6].

При вивченні медикаментозних паспортів хворих всього ми зафіксували 212 призначень ПТЛЗ та сформували сукупність 146 рецептурних прописів у фіксованих дозах (142 – політерапії та 4 – монотерапії), які використовують для хворих на туберкульоз дітей та підлітків і, відповідно, можуть бути рекомендовані для екстемпорального виготовлення аптечними закладами. Ядерна сукупність ранжованого ряду найбільш вживаних комбінацій таких ПТЛЗ при політерапії туберкульозу включає: ізоніазид 0,3 + рифампіцин 0,6 (10); ізоніазид 0,3 + рифампіцин 0,45 (7); ізоніазид 0,3 (6); ізоніазид 0,3 + етамбутол 1,2 + піразинамід 1,5 + рифампіцин 0,6 (6); ізоніазид 0,3 + етамбутол 1,2 + піразинамід 1,5 + рифампіцин 0,45 (6); ізоніазид 0,2 + рифампіцин 0,3 (5); ізоніазид 0,1 + піразинамід 0,5 (4); ізоніазид (сироп) 5,0 мл + піразинамід 0,25 + рифампіцин 0,075 (4); ізоніазид 0,3 + рифампіцин 0,3 (3);

ізоніазид (сироп) 5 мл + піразинамід 0,5 (3); ізоніазид 0,3 + піразинамід 1,5 + рифампіцин 0,6 (3); ізоніазид 0,3 + піразинамід 1,5 + рифампіцин 0,45 + стрептоміцин 0,75 (3).

Таким чином, опрацьовано сукупність 142 призначень політерапії (4 монотерапії) рецептурних прописів, які використовують при політерапії дітей та підлітків, хворих на туберкульоз [4].

Актуальним є проведення фармакоєкономічного аналізу політерапії туберкульозу з акцентуванням уваги на найбільш поширені комбінації ПТЛЗ для дітей та підлітків.

Методи дослідження. При проведенні дослідження використано статистичні, маркетингові та фармакоєкономічні методи.

Результати й обговорення. Мета роботи – вивчення цінових характеристик ПТЛЗ, представлених на вітчизняному оптовому фармацевтичному ринку, а також аналіз витрат на основні схем лікування туберкульозу у дітей та підлітків.

За даними компанії "Моріон", асортимент досліджуваних ПТЛЗ має значну кількість пропозицій від багатьох оптових посередників, серед яких "Альба Україна", "Аметрим", "БАДМ", "Вента", "Галафарм", "Луцькфармація", "Оптимфарм", "Фіто-лек", "Юніфарма". Найбільшу кількість пропозицій пропонують оптові фірми для ПТЛЗ рифампіцин капс. 0,15 г № 20 (Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод (БХФЗ)) – 8, канаміцин пор. для приг. р-ну 1,0 г № 1 (Київмедпрепарат (КМП)) та стрепоміцин пор. для ін. р-ну 1,0 г № 1(КМП) – відповідно по 7. Найменшу кількість пропозицій представлено для ПТЛЗ етамбутол табл. 0,4 г № 50 (БХФЗ) та ізоніазид табл. 0,1 г № 100 (Луганський хіміко-фармацевтичний завод (ЛХФЗ)) – по 3.

Аналіз проведено на основі прайс-листів зазначених оптових компаній з наявною ціною інформацією за станом на 18.09.2013 р. Зазначимо, що всі вивчені ПТЛЗ вітчизняного виробництва. ПТЛЗ "ізоніазид" – сироп, 100 мг/5 мл по 100 мл, 200 мл, 500 мл у флаконах № 1 ТОВ "Юрія-Фарм", м. Київ, Україна не представлений в жодному прайс-листі розглянутих оптових фірм, хоча в Державному реєстрі лікарських засобів України термін дії його реєстрації становить 14.07.2011 – 14.07.2016. Результати аналізу наведено в таблиці 1.

За даними таблиці 1 проводили розрахунки вартості схем лікування хворих на туберкульоз. Об'єктами обчислень були попередньо виділені з медикаментозних паспортів хворих у вивчених протитуберкульозних стаціонарах п'яти областей України найчастіше вживані комбінації ПТЛЗ [4]. Комбінації, в склад яких входив "Ізоніазид" в сиропі, не розглядали (як вище було зазначено в жодному прайс-листі розглянутих

Таблиця 1. Цінова характеристика ПТЛЗ

№ за/п	Номенклатурна позиція ПТЛЗ	К-сть пропозицій	Ціна (грн)		
			максимальна	мінімальна	середня
1	Етамбутол табл. 0,4 г № 50 (БХФЗ)	3	13,07	12,46	12,72
2	Ізоніазид табл. 0,1 г № 100 (ЛХФЗ)	3	5,38	4,93	5,17
3	Ізоніазид табл. 0,2 г № 50 (БХФЗ)	6	5,25	4,58	4,93
4	Ізоніазид табл. 0,3 г № 2500 (ЛХФЗ)	4	6,80	6,14	6,57
5	Канаміцин пор. для приг. р-ну 1,0 г № 1 (КМП)	7	9,46	6,74	8,17
6	Піразинамід табл. 0,5 г № 50 (БХФЗ)	4	17,28	15,95	16,69
7	Рифампіцин капс. 0,15 г № 20 (БХФЗ)	8	8,26	7,14	7,89
8	Стрептоміцин пор. для ін. р-ну 0,5 г № 0,5 (КМП)	5	2,47	2,32	2,38
9	Стрептоміцин пор. для ін. р-ну 1.0 г № 1(КМП)	7	3,62	3,22	3,46

оптових фірм він не був представлений). Обчислення вартості фармакотерапії здійснювали на повний курс лікування, що триває не менше 6 місяців. Результати наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Розрахунок вартості схем лікування дітей, хворих на туберкульоз

№ за/п	Комбінації ПТЛЗ або схема лікування ПТЛЗ	Вартість схеми лікування (грн)	
		день	6 місяців (180 днів)
1	Ізоніазид 0,3 г + рифампіцин 0,6 г	1,60	288,00
2	Ізоніазид 0,3 г + рифампіцин 0,45 г	1,20	216,00
3	Ізоніазид 0,3 г	0,05	9,00
4	Ізоніазид 0,3 г + етамбутол 1,2 г + піразинамід 1,5 г + рифампіцин 0,6 г	3,25	585,00
5	Ізоніазид 0,3 г + етамбутол 1,2 г + піразинамід 1,5 г + рифампіцин 0,45 г	2,85	513,00
6	Ізоніазид 0,2 г + рифампіцин 0,3 г	0,90	162,00
7	Ізоніазид 0,1 г + піразинамід 0,5 г	0,35	63,00
8	Ізоніазид 0,3 г + рифампіцин 0,3 г	0,83	149,40
9	Ізоніазид 0,3 г + піразинамід 1,5 г + рифампіцин 0,6 г	2,50	450,00
10	Ізоніазид 0,3 г + піразинамід 1,5 г + рифампіцин 0,45 г + стрептоміцин 0,75 г	5,67	1020,60

Дані таблиці 2 підтверджують, що найбільші витрати припадають на чотириккомпонентні комбінації ПТЛЗ. Монотерапія ізоніазидом є найменш витратною в даному випадку, але зазначимо, що її використовують лише як хіміопрофілактику та у вперше виявлених хворих.

Висновки. У результаті проведеного аналізу

вартості фармакотерапії вивчено пропозиції ПТЛЗ оптовими фірмами, за допомогою прайс-листів визначено ціни на ПТЛЗ та проведено розрахунки витрат на схеми лікування хворих на туберкульоз. Результати розрахунків доцільно враховувати при обґрунтуванні асортименту ПТЛЗ, що закуповують за рахунок бюджетних коштів.

Література

1. Феценко Ю. І. Ситуація з туберкульозу в Україні: проблеми та шляхи їх вирішення / Ю. І. Феценко // Журнал НАМН України. – 2012. – № 4. – С. 495-500.
2. Шпота О. Є. Епідемічна ситуація з туберкульозу серед дитячого населення Одеської області / О. Є. Шпота // Одеський медичний журнал. – 2013. – № 2. – С. 63–65.
3. Білогорцева О. І. Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу в дітей та показники протитуберкульозної роботи серед дитячого населення в Україні у 2011 р. / О. І. Білогорцева // Новости медицины и фармации в Украине. – 2012. – № 13–14. – С. 12–14.
4. Прилипко Н. А. Системний підхід до вивчення інтег-

рації регіональної медичної та фармацевтичної допомоги хворим на туберкульоз: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук : спец. 15.00.01 "Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація" / Н. А. Прилипко. – Львів, 2013. – 27 с.

5. Прилипко Н. А. Аналіз арсеналу лікарських засобів для лікування туберкульозу / Н. А. Прилипко // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 1. – С. 45–48.
6. Пятигорская Н. В. Особенности выбора лекарственной формы для детей / Н. В. Пятигорская, Н. И. Ханова // Фармація. – 2009. – № 2. – С. 24–27.

СТОИМОСТНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Н. А. Прилипко, Л. М. Унгуриян

Одесский национальный медицинский университет

Резюме: представлены результаты проведенного анализа стоимости основных схем (комбинаций) лечения туберкулеза у детей.

Ключевые слова: туберкулез, противотуберкулезные лекарственные средства, схемы лечения туберкулеза, потребление лекарств, затраты на лечение.

COST ASPECTS OF THE TREATMENT OF CHILDREN AND TEENAGERS WITH TUBERCULOSIS

N. A. Prylypko, L. M. Unhurian

Odesa National Medical University

Summary: the results of the analysis cost of fixed schemes (combinations) of the treatment of tuberculosis in children were presented.

Key words: tuberculosis, antituberculosis medicaments, schemes of treatment of tuberculosis, medicine consumption, treatment costs.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. В. В. Трохимчуком

УДК 615.1.618.1: 339.138

АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРИ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ

©О. Б. Піняжко, О. М. Заліська, Н. Р. Готь, Л. І. Гнатишак

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: у статті обґрунтовано актуальність потреби оптимізації лікування ендометріозу в Україні та світі. Проведено порівняльний аналіз основних підходів до фармакотерапії ендометріозу та асортименту лікарських засобів (ЛЗ), зареєстрованих в Україні, Росії, Польщі та Великобританії для лікування гінекологічних захворювань.

Ключові слова: фармацевтичне забезпечення, гінекологічні захворювання, ендометріоз, гормональні препарати.

Вступ. Гінекологічні захворювання є поширеними в жінок протягом всього життя, ВООЗ підкреслює необхідність інноваційних стратегій і нових моделей медичного обслуговування та звертає увагу на актуальність проблем жіночого здоров'я [13]. У структурі гінекологічної патології ендометріоз посідає третє місце після запальних захворювань жіночих статевих органів та фіброміоми матки. Ендометріоз визначається як присутність тканин ендометріального типу поза маткою, що спричиняє хронічну запальну реакцію, яка поєднана з тазовим болем та безпліддям [10, 13].

Чітка статистика поширення ендометріозу невідома, але становить від близько 2-10 % в межах загальної популяції і до 50 % у безплідних жінок у світі [10, 11]. Близько 176 млн жінок у цілому світі уражено ендометріозом, а найчастіше діагностується у жінок віком від 30 до 40 років, тобто у жінок репродуктивного та працездатного віку [13, 14].

Відповідно до симптомів, жінки з ендометріозом відчують значне зниження якості життя, включно обмеження нормальної діяльності, біль, дискомфорт, злість, депресію, хронічну втоми. Більше того, такі пацієнтки та їхні лікарі відчують труднощі у діагностиці захворювання навіть з різноманітною клінічною практикою. А результатом є неналежне надання допомоги або недостатнє (субоптимальне) забезпечення [10, 13].

Дослідження WERF EndoCost показало, що витрати на лікування ендометріозу у відповідних центрах є такими істотними, що економічно прирівнюються до витрат на лікування інших хронічних захворювань, таких як діабет, ревматоїдний артрит, хвороба Крона. Загальна щорічна вартість лікування симптоматики ендометріозу в Європі становить від 0,8 млн до 12,5 млрд євро, яка була розрахована на основі щорічних середніх витрат на лікування однієї жінки у відповідних центрах в Європі [10].

В Україні фармацевтичні аспекти забезпечення жінок вивчали для замісної гормональної терапії (З. М. Мнушко і співавт., 2007, Л. І. Вишневіська і співавт., 2008), лікарських засобів (ЛЗ) для контрацепції та лікування клімактеричних розладів (К. І. Пушак, 2009) [1, 4, 7]. Проте вивчення ЛЗ для лікування ендометріозу не проводилося.

Враховуючи значну потребу в оптимізації лікування ендометріозу у жінок, актуальним є удосконалення фармакотерапії та допомоги пацієнтам і зменшення як персональних, так і соціальних витрат на лікування захворювання [10].

Мета нашого дослідження – провести порівняльний аналіз основних підходів до фармакотерапії ендометріозу та асортименту ЛЗ, зареєстрованих в Україні, Росії, Польщі та Великобританії для лікування гінекологічних захворювань.

Методи дослідження. Об'єктами вивчення були джерела:

- рекомендації Світового товариства з питань ендометріозу (World Endometriosis Society – WES) "Консенсус щодо сучасного лікування ендометріозу" [13];

- клінічне керівництво Європейського товариства репродуктології та ембріології (ESHRE) з лікування ендометріозу [10];

- рекомендації Національного інституту досконалості охорони здоров'я (NICE – National Institute for Health and Care Excellence) [14];

- стандарти Польського гінекологічного товариства PTG [16].

Також ми проаналізували фармацевтичну складову наказу Міністерства охорони здоров'я України від 15.12.2003 № 582 "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги" [5]. Наказ Міністерства охорони здоров'я та соціального розвитку Російської Федерації від 7 квітня 2006 р. № 257 "Про затвердження стандарту медичної допомо-

ги хворим з ендометріозом" був опрацьований [6]. Проведено порівняльний аналіз реєстрів ЛЗ та інструкцій до медичного застосування ЛЗ в Україні [3], Росії [2], Польщі [8] та Великобританії [9, 12] щодо препаратів, в яких показом до застосування є ендометріоз.

Результати й обговорення. Основними підходами до лікування ендометріозу є консервативна терапія – гормональна терапія, неспецифічна протизапальна терапія та хірургічне лікування. Фармакотерапія ендометріозу спрямована на усунення двох таких основних жіночих проблем, як ендометріозасоційований біль (дисменорея, диспареунія, хронічний тазовий біль, біль під час овуляції, дисхезія) та безпліддя [5, 10, 13].

Відповідно до видання Світового товариства з питань ендометріозу (WES) "Консенсус щодо сучасного лікування ендометріозу", яке базується на даних доказової медицини (Evidence-based medicine, EBM), фармакотерапія включає такі ЛЗ першої лінії – нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) та інші анальгетики (парацетамол), комбіновані оральні контрацептиви (КОК), прогестагени (медроксипрогестерону ацетат, норетис-

терон, дієногест) та ЛЗ другої лінії – агоністи гонадотропін-рилізінг гормонів (аГнРГ) з додатковою гормонозамісною терапією, левоноргестрел-рилізінг внутрішньоматкову систему, депо-прогестагени, опіоїдні анальгетики, комбіновані гормональні контрацептиви (трансдермальні пластирі та вагінальні кільця). Даназол та гестринон не слід застосовувати через високий ризик виникнення побічних реакцій за рекомендаціями WES. Інгібітори ароматази (анастрозол, фадрозол, форместан, летрозол, екземестан), селективні модулятори рецепторів прогестерону (міфепристон, уліпристал), антагоністи ГнРГ (елаголікс) є у клінічній практиці також [13].

На початковому етапі дослідження було проаналізовано основні стандарти фармакотерапії ендометріозу в Україні (наказ МОЗ від 15.12.2003 р. № 582 "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги"), Росії (наказ МОЗ та СР РФ від 7 квітня 2006 р. № 257 "Про затвердження стандарту медичної допомоги хворим з ендометріозом"), Польщі (Стандарти Польського гінекологічного товариства – РТГ) та Великобританії (NICE). Результати аналізу подано в таблиці 1.

Таблиця 1. Асортимент ЛЗ за даними протоколів лікування та рекомендацій лікування ендометріозу

Фармако-терапія	Лікарські засоби		
	Україна	Росія	Великобританія
Гормональна	КОК: нон-овлон, овідон, ригевідон, марвелон, фемоден, Діане-35, логест, жанін. Гестагени: прогестерон (утрожестан), дидрогестерон (дуфастон), медроксипрогестерону ацетат (провера, депо провера), 17-оксипрогестерону капронат 12,5 %, норетистерон (норколут, примолютнор), гестонорону капронат (депостат), лінестрол (оргаметрил). Антигонадотропні ЛЗ: даназол (дановал, данол, даноген). Антиестрогенні ЛЗ: тамоксифен (зитазоніум, нолвадекс), тореміфен (фарестон). аГнРГ: трипторелін (диферелін, декапептил), гозереліну ацетат (золадекс), бусерелін (супрефакт-депо), нафареліну ацетат (синарел), лейпрорелін (люпрон)	Гестагени – дидрогестерон. Нестатеві гормони та антигормони – преднізолон, метил преднізолон. аГнРГ – бусерелін, гозерелін, трипторелін, лейпрорелін	КОК – із 30-35 мг етинілестрадіолу (Ovranette®, Logynon®). Прогестагени – медроксипрогестерон, норетистерон, Cerazette® (дезогестрел), левоноргестрел (Mirena), етоногестрел (Nexplanon®). аГнРГ – бусерелін, гозерелін, лейпрорелін, нафарелін, трипторелін. Андрогени – даназол/гестринон
Неспецифічна протизапальна	НПЗЗ – диклофенак /вольтарен, індометацин, німесулід (месулід, німегезик). Контрикал 10000 Од.	Наркотичні анальгетики – морфін, трамадол, налбуфін, фентаніл; ненаркотичні анальгетики і НПЗЗ – диклофенак, кетопрофен, кеторолак, індометацин, ацетилсаліцилова кислота	НПЗЗ – ібупрофен, диклофенак, напроксен, мефенамінова к-та, парацетамол замість НПЗЗ (якщо до них толерантність), парацетамол + НПЗЗ, кодеїн + НПЗЗ

Фармако- терапія	Лікарські засоби		
	Україна	Росія	Великобританія
Засоби, що впливають на центральну нервову систему (ЦНС)	Седативні препарати, малі транквілізатори, психотерапія	Транквілізатори – діазепам, феназепам, антипсихотичні – дроперидол, інші – дистигміну бромід, неостигміну метилсульфат	–
Захисна	–	–	Тиболон

З аналізу отриманих даних бачимо, що накази в Україні та Росії не оновлювали ще з 2003 та 2006 рр., основні групи ЛЗ є однаковими, але немає уніфікованої термінології груп гормональних препаратів. В Україні включено КОК, серед гестагенів нема ще дієногесту, а присутні прогестерон та дидрогестерон, 5 препаратів аГНРГ. Даназол та антиестрогенні ЛЗ входять в наказ МОЗ, але їх вже нема в рекомендаціях WES щодо терапії ендометріозу. В Росії в наказ не включено КОК та прогестагенні препарати, які є у світовій практиці, а також відсутні андрогени та нафарелін серед аГНРГ. У наказ МОЗ № 582 також включено розсмоктувальну терапію, імунотропні, антиоксиданти, вітамінні препарати, гепатопротектори. В наказ МОЗ РФ № 257 додатково для лікування ендометріозу включено анестетики та міорелаксанти, антигістамінні препарати, антибіотики, засоби, що підтримують функцію ШКТ та ті, що впливають на кров.

У Великобританії рекомендації щодо лікування відповідають сучасним світовим тенденціям, також рекомендовано препарат захисної терапії тиболон.

Розглядаючи неспецифічну протизапальну терапію, бачимо, що у всіх вказаних країнах рекомендовані НПЗЗ, найширший перелік яких є у Великобританії. Відмінним є те, що в Росії включені також опіїодні анагетіки, транквілізатори.

У стандарти Польського гінекологічного товариства до фармакотерапії ендометріозу включено: НПЗЗ, естроген-прогестагенні та прогестагенні (дієногест, левоноргестрел, медроксипрогестерон) засоби, аГНРГ (трипторелін, нафарелін, гозерелін), даназол, що відповідає рекомендаціям WES.

На наступному етапі дослідження проаналізовано реєстри ЛЗ та інструкції до медичного застосування ЛЗ в Україні, Росії, Польщі та Великобританії з показами до застосування ендометріоз. Результати аналізу подано в таблиці 2.

Таблиця 2. Результати маркетингового аналізу ЛЗ для лікування ендометріозу, зареєстровані в Україні, Польщі, Росії та Великобританії

№	МНН	ТН	ЛФ	Виробник	Країна
1	Гідрокси-прогестерон	Окси-прогестерону капронат	р-н д/ін. 12,5 % в етилолеаті по 1 мл в ампл. № 5/10	Фармак/Україна	Україна
2	Дидрогестерон	Дуфастон	табл. 10 мг № 20	Еббот/Нідерланди	Україна/Росія
3	Дієногест	Візан Візання	табл. 2 мг № 28; табл. 2 мг № 28/84/168; табл. 2 мг № 14	Шерінг, Байер/Німеччина Байер/Німеччина	Україна Польща Росія
4	Лінестренол	Екслютон Оргаметрил	табл. 0,5 мг № 28; табл. 5 мг № 30	Н.В.Органон/ Нідерланди	Україна
5	Медроксипрогестерон	Депо-провера Провера Кліманор	сусп. д/ін., 150 мг/мл по 3,3 мл (500 мг), по 6,7 мл (1000 мг) у фл. № 1; сусп. для в/м введ. 150 мг/мл; табл. 5/10 мг № 30; табл. 2,5 мг № 30, 5 мг № 10, 10 мг № 10/90; табл. 5 мг № 28	Пфайзер/Бельгія Пфайзер/Бельгія, Італія Пфайзер/Великобританія Ресорс Медікал, Великобританія	Україна Росія Польща Великобританія Великобританія

№	МНН	ТН	ЛФ	Виробник	Країна
6	Норетистерон	<i>Норколут</i> <i>Примолют-нор</i> <i>Примолют N</i> <i>Норетистерон</i>	табл. 5 мг № 20; табл. по 5 мг № 20/60; табл. 5 мг № 30; табл. 5 мг № 30	Гедеон Ріхтер/Угорщина Байер, Шерінг/ Німеччина Байер/Німеччина Актавіс/ Великобританія, Вокхардт/ Великобританія	Україна/Росія Україна Великобританія Великобританія
7	Прогестерон	<i>Кринон</i> <i>Прогестерон</i> <i>Лютеїна</i>	гель вагін. 8 % в аплік. № 6/15; р-н д/ін. 1 % в етилеаті по 1 мл в амп. № 5/10 2,5%; табл. вагін. 50 мг № 30; табл. сублінгв. 50 мг № 30	Фліт/Великобританія Фармак/Україна Адамед/Польща	Україна Україна Україна
8	Даназол	<i>Данол</i> <i>Даназол</i>	капс. по 100/200 мг № 60/100; капс. 100/200 мг № 50/60/100; табл. 200 мг № 100	Санофі Синтелабо/ Великобританія Санофі/Великобританія Ельфа/ Польща і Польфармекс/ Польща	Україна/Росія Великобританія Польща
9	Тестостерон	<i>Тестостерону</i> <i>пропіонат</i> <i>Омнадрен</i>	р-н д/ін. 1 % в етилеаті по 1 мл в амп. № 5/10; р-н д/ін., олійний 5 % по 1 мл в амп. № 5; р-н д/ін. олійний 250 мг в амп.	Фармак/Україна Біофарма/Україна Ельфа/Росія	Україна Росія
10	Бусерелін	<i>Бусерин</i> <i>Бусерин депо</i> <i>Бусерелін</i> <i>Бусерелін депо</i> <i>Супрекур</i>	спрей назальний 150 мкг/дозу по 17,5 мл (35 мг) № 1; порошок ліофіл. д/сусп. пролонг. дії д/ін. 3,75 мг № 1; спрей назальний 0,15 мг/доза; ліофіл. д/сусп. в/м введ. пролонг. дії 3,75 мг; спрей назальний 150 мкг	Фарм-Синтез/Росія Фарм-Синтез/Росія Санофі/Великобританія	Україна Росія Великобританія
11	Гозерелін	<i>Золадекс</i> <i>Новгос</i>	капс. для п/шк. пролонг. дії 3,6 мг; капс. для п/шк. введ. 10,8 мг/3,6 мг; імплант п/шк. 3,6 мг; імплант п/шк. 3,6 мг	АстраЗенека/ Великобританія Генус/ Великобританія	Україна Росія Польща Великобританія Великобританія

№	МНН	ТН	ЛФ	Виробник	Країна
12	Лейпрорелін	<i>Люкрин депо</i>	порошок д/сусп. д/ін. 3,75/11,25 мг у фл.; ліофілізат д/сусп. для п/шк. і в/м введ. пролонг дії 3,75 мг; порошок ліофіліз. д/сусп. д/ін. 3,75/11,25 мг; порошок д/р-ну д/ін. 3,75 мг; 3,75/11,25 мг порошок і р-к для пролонг. у сусп. д/ін.	Еббот/Такеда, Іспанія/Японія Еббот/Іспанія Еббот/Польща Сан/Індія Такеда/Великобританія	Україна Росія Польща Україна Великобританія
13	Нафарелін	<i>Синарел</i>	спрей назальний 2 мг/мл	Фармація/Великобританія	Великобританія
14	Трипторелін	<i>Декапептил</i>	р-н д/ін. 0,1 мг/мл по 1 мл у шп. № 7; р-н для п/шк введ. 0,5 мг/мл № 7 в шп. ліофілізат д/сусп. для в/м пролонг. дії 3,75/11,25 мг; порошок для пригот. сусп. д/ін. 3 мг/11,25 мг; порошок д/сусп. д/ін по 3,75 мг у шп. № 1; мікрокапс. і р-к д/сусп. д/ін. по 3,75 мг № 1; ліофілізат д/сусп. в/м пролонг. дії по 3,75 мг № 1; порошок ліофіл. д/сусп. д/ін. по 0,1 мг № 7; порошок д/сусп. д/ін. пролонг. дії по 3,75 мг № 1; порошок д/сусп. в/м пролонг. дії по 11,25 мг № 1; порошок д/сусп. д/ін. пролонг. дії 3,75 мг № 1; порошок та р-к д/сусп. д/ін. 3,75 мг	Феррінг/Німеччина, Швейцарія Феррінг/Німеччина, Бофур Іпсен/Франція Іпсен/Великобританія Феррінг/Німеччина, Швейцарія Іпсен Фарма Біотек/Франція Іпсен/Франція Феррінг/Німеччина	Україна/Польща Росія Великобританія Україна Польща Україна Польща Великобританія

Встановлено, що в Україні зареєстровано 21 ЛЗ із показом до застосування ендометріоз, що складає 13 ЛЗ за міжнародною непатентованою назвою (МНН). Ці препарати залежно від АТХ класифікації належать до прогестагенів (7 МНН), андрогенів (2 МНН), аГнРГ (4 МНН). Порівнюючи ЛЗ в наказі МОЗ та Державному реєстрі бачи-

мо, що КОК, антиестрогенні ЛЗ та нафарелін серед аГнРГ не зареєстровані з показом до застосування ендометріоз.

У Росії зареєстровано 13 ЛЗ з показом ендометріоз, що складає 11 ЛЗ за МНН. Ці ЛЗ належать також до прогестагенів (5 МНН), андрогенів (2 МНН) та аГнРГ (4 МНН). На відміну від українсь-

кого реєстру, в Росії не є зареєстровані за МНН лінестренол та гідроксипрогестерон, а також бачимо меншу кількість торгових назв ЛЗ. В російському реєстрі тільки аГнРГ та дидрогестерон збігаються з державним стандартом лікування ендометріозу відповідно до наказу МОЗ РФ № 257.

Встановлено, що у Польщі зареєстровано 8 ЛЗ, що складає 6 ЛЗ за МНН. Ці ЛЗ належать до прогестагенів (2 МНН), андрогенів (1 МНН) і аГнРГ (3 МНН). Серед прогестагенів зареєстровані тільки дієногест та медроксипрогестерон, даназол лише польських фармацевтичних компаній-виробників, а серед аГнРГ не зареєстровані бусерелін та нафарелін.

У Великобританії зареєстровано 12 ЛЗ, що складає 8 ЛЗ за МНН. Ці ЛЗ належать до прогестагенів (2 МНН), андрогенів (1 МНН) та аГнРГ (5 МНН). На відміну від інших країн, не зареєстрованим є дієногест як окремий препарат серед прогестагенів, серед аГнРГ є всі 5 МНН, включаючи нафарелін, який зареєстрований тільки у Великобританії.

Проаналізувавши інструкції до медичного застосування КОК, бачимо, що ендометріоз не є показом до їх застосування у всіх вказаних країнах, але ці ЛЗ використовуються в клінічній практиці та входять до стандартів фармакотерапії. Це є практика "off-label" застосування ЛЗ, що означає використання ЛЗ за показами, які не є зареєстровані державними регуляторними органами та не згадуються в інструкціях до медичного застосування.

Порівнюючи зареєстровані ЛЗ між вказаними країнами бачимо, що тільки в Україні зареєстровані для лікування ендометріозу гідроксипрогестерон, лінестренол, прогестерон, тестостерон, що не відповідає міжнародним рекомендаціям. Дидрогестерон зареєстрований тільки в Україні та Росії, норетистерон не зареєстрований у Польщі. Щодо медроксипрогестерону відрізняються лікарські форми (ЛФ) – в Україні та Росії представлені парентеральні форми Депо-Провера, у Великобританії та Польщі – Провера та Кліманор у формі таблеток та інші дозування відповідно.

Література

1. Вишнеvsька Л. І. Маркетингові дослідження лікарських препаратів для терапії гінекологічних захворювань на фармацевтичному ринку України / Л. І. Вишнеvsька, В. К. Яковенко, К. Я. Дяченко [та ін.] // Клінічна фармація. – 2008. – № 4. – С. 62–66.
2. Государственный реестр лекарственных средств РФ. – Режим доступу: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
3. Державний реєстр лікарських засобів України. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/>, <http://www.drlez.kiev.ua/>.

Серед антигонадотропних ЛЗ даназол зареєстрований у всіх вказаних країнах для лікування ендометріозу, а тестостерон тільки в Україні та Росії. Серед аГнРГ гозерелін, лейпрорелін та трипторелін представлені у вказаних країнах під однаковими торговими назвами та ЛФ – окрім лейпрореліну – у Великобританії – Простап. Препарати неспецифічної протизапальної терапії зареєстровані для зняття дисменореї – одного із симптомів ендометріозу.

Висновки. Результати проведеного детального порівняльного аналізу стандартів фармакотерапії ендометріозу та асортименту зареєстрованих ЛЗ в Україні, Росії, Польщі та Великобританії вказують на істотні відмінності між ЛЗ в клінічних керівництвах, протоколах лікування та державних реєстрах ЛЗ. Необхідно відзначити, що у Великобританії та Польщі спостерігається відповідність між рекомендаціями з лікування та переліком зареєстрованих ЛЗ у цих країнах.

У досліджуваних країнах основні фармакотерапевтичні групи ЛЗ для лікування ендометріозу є аналогічними, зареєстровані ЛЗ лише відрізняються за МНН. ЛЗ для гормональної терапії займають основне місце серед зареєстрованих з показом до застосування ендометріоз. Неспецифічна протизапальна терапія є рекомендованою при ендометріозі в стандартах лікування, проте ЛЗ для цього зареєстровані з показом для зняття симптомів дисменореї. На українському фармацевтичному ринку порівняно з іншими країнами присутня найбільша кількість ЛЗ за МНН та торговими назвами в групі прогестагенів, практично всі препарати є імпортованими (крім оксипрогестерону, тестостерону, прогестерону).

В усіх країнах визначено, що популярне застосування КОК у фармакотерапії ендометріозу є "off-label".

В Україні слід оновити стандарти лікування ендометріозу відповідно до сучасних міжнародних рекомендацій на основі даних доказової медицини, оптимізувати протоколи лікування та відповідність з державним реєстром ЛЗ.

4. Мнушко З. М. Аналіз асортименту препаратів статевих гормонів на фармацевтичному ринку та у спеціалізований аптеці / З. М. Мнушко, В. В. Преснякова, З. Р. Сафіюліна [та ін.] // Клінічна фармація. – 2007. – № 4. – С. 24–29. Режим доступу: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/545>.
5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15.12.2003 № 582 "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги". – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/portal/>

dn_20031215_582.html.

6. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 7.04.2006 г. №257 "Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с эндометриозом". – Режим доступа: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4082546/>.
7. Пушак К. І. Фармакоекономічні дослідження лікарських засобів для запобігання вагітності та лікування клімактеричних розладів у жінок: дис. ... канд. наук: 15.00.01 – 2009. – Режим доступа: <http://disser.com.ua/content/351266.html>.
8. Bazy Lekow w Polsce. – Режим доступа: www.bil.aptek.pl/servlet/leki/search, www.leki-informacje.pl.
9. British National Formulary – Режим доступа: www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/
10. Dunselman G. The 2013 ESHRE guideline on the management of women with endometriosis / G. Dunselman, N. Vermeulen, W. Nelen // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 86–87.

11. Eskenazi B. Epidemiology of endometriosis / B. Eskenazi, M. L. Warner // Obstet Gynecol Clin North Am. – 1997. – Vol. 24(2). – P. 235–258.
12. Electronic Medicines Compendium (eMC). – Режим доступа: <http://www.medicines.org.uk/emc>.
13. Consensus on the current management of endometriosis / N. P. Johnson, L. Hummelshoj [et al.] // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 28, № 6. – P. 1552–1568.
14. National Institute for Health and Care Excellence – NICE. – Режим доступа: <http://cks.nice.org.uk/endometriosis#!scenariorecommendation>, <https://www.evidence.nhs.uk/topic/endometriosis>.
15. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres / S. Simoons [et al.] // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 27(5). – P. 1292–1299.
16. Stanowisko zespolu ekspertow Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczace diagnostyki i metod leczenia endometriozy // Ginekologia Polska. – 2012. – Vol. 83 (11) – P. 871–876.

АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ В УКРАИНЕ И МИРЕ

О. Б. Пиняжко, О. Н. Залиская, Н. Р. Готь, Л. И. Гнатишак

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: в статье обоснована актуальность потребности оптимизации лечения эндометриоза в Украине и мире. Проведен сравнительный анализ основных подходов к фармакотерапии эндометриоза и ассортимента лекарственных средств (ЛС), зарегистрированных в Украине, России, Польше и Великобритании для лечения гинекологических заболеваний.

Ключевые слова: фармацевтическое обеспечение, гинекологические заболевания, эндометриоз, гормональные препараты.

ANALYSIS OF PHARMACEUTICAL PROVIDING FOR GYNECOLOGICAL DISEASES IN UKRAINE AND IN THE WORLD

О. В. Piniashko, О. М. Zaliska, N. R. Hot, L. I. Hnatyshak

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: the relevance of need of optimization of the treatment of endometriosis in Ukraine and in the world was grounded in the article. The comparative analysis of the main approaches to pharmacotherapy of endometriosis and the assortment of drugs, that are registered in Ukraine, Russia, Poland and Great Britain for the treatment of gynecological diseases was performed.

Key words: pharmaceutical providing, gynecological diseases, endometriosis, hormones.

Рекомендована д. біол. наук, проф. І. М. Кліщем

УДК 615.1:371.388

МЕТОДОЛОГІЧНІ ЗАСАДИ ОРГАНІЗАЦІЇ ВИРОБНИЧОЇ ПРАКТИКИ СТУДЕНТІВ ГАЛУЗІ ЗНАНЬ "ФАРМАЦІЯ"

© **О. Я. Барковська, С. В. Огарь**

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: у статті розглянуто методологічні засади організації виробничої практики студентів вищого навчального фармацевтичного закладу. Особливу увагу приділено алгоритму організації практики студентів як чинника ефективного її проведення.

Ключові слова: організація практики, виробнича практика, алгоритм організації практики.

Вступ. Ми живемо у час, коли наше життя динамічно змінюється, і ці зміни охоплюють усі сфери діяльності, у т. ч. і освіти. Радикальна трансформація в економічному устрої нашої країни серйозно відбилися на стані системи професійного навчання в Україні. Поява ринку робочої сили, інтелектуальних ресурсів, освітняських послуг склали принципово нове зовнішнє середовище для навчальних закладів, вплинули на стратегію підготовки кадрів. Професійна освіта постійно орієнтується на задоволення потреб ринку праці та конкретних запитів роботодавців.

Після закінчення навчання в університеті молодий фахівець повинен бути готовий продемонструвати свою професійну майстерність та повноцінно працювати, використовуючи здобутий досвід. Такий досвід, окрім теоретичних знань, набувається в реальних виробничих умовах під час проходження практики, важливим аспектом при цьому є її організація, що формує рівень професійної підготовки. Ефективне поєднання глибоких теоретичних знань з практичним досвідом забезпечує підготовку висококваліфікованих фахівців, орієнтованих на виконання головної вимоги роботодавців – фахову компетентність і є запорукою успішного працевлаштування студентів. Тому виникла необхідність розглянути методологічні засади організації практики студентів вищого навчального фармацевтичного закладу – майбутніх фахівців фармацевтичної галузі.

Проблемні аспекти організації виробничої практики з урахуванням специфіки виробництва за різними спеціальностями відображені в працях вітчизняних і російських авторів: С. Я. Ба-тишева, М. Ф. Киньколіха, М. І. Пальчук, Л. І. По-важної, Т. І. Попової, В. А. Савченко, В. О. Скаку-на, Ю. В. Сухарнікова, Н. С. Хмільчук, М. П. Хо-менко. Окремі питання професійної підготовки кадрів для фармацевтичної галузі досліджені

вченими Національного фармацевтичного уні-верситету В. П. Черних, З. М. Мнушко, А. С. Нем-ченко, В. М. Толочко, Л. Г. Кайдаловою.

Проте проблема організації практики майбутніх фахівців фармацевтичної галузі ще не знайшла достатньо повного висвітлення в науковій літе-ратурі, а тому її дослідження є актуальною.

Мета дослідження – вивчення методологічних засад організації виробничої практики студентів вищого навчального фармацевтичного закладу.

Методи дослідження. Аналіз літературних джерел дає змогу обґрунтувати мету, зміст прак-тики і послідовність її проведення; визначити на-вчально-методичний комплекс виробничої прак-тики; встановити бази практики; виявити основні етапи її організації, обов'язки учасників прак-тики, а також підбиття підсумків практики.

Результати й обговорення. Розгляд даної проблеми вимагає визначення термінів "орґа-нізація", "практика", "виробнича практика". В перекладі з французької мови "organisation" оз-начає налагодження, впорядкування, приве-дення чогось в систему. Термін "практика" по-ходить від грецької *πρακτική* – діяльність, ви-робнича практика – систематично організована за навчальним планом робота студентів на ви-робництві з метою оволодіння ними певною спеціальністю [1].

У контексті досліджуваної проблеми встанов-лено, що під виробничою практикою необхідно розуміти цикл практик: навчальну, ознайомлю-вальну, пропедевтичну, виробничу, оскільки всі практики пов'язані з виробничою діяльністю на підприємствах, установах, організаціях фарма-цевтичної галузі.

Практика проходить на базах, що забезпечу-ють виконання програми практики і визначають-ся кафедрою на основі аналізу виробничих та економічних можливостей підприємств, установ, організацій щодо їх придатності до проведення

відповідної практики студентів та їх подальшого працевлаштування. Залежно від виду практики базами є виробничі та невиробничі аптеки різних форм власності, фармацевтичні фірми, аптечні склади, лабораторії з контролю якості лікарських препаратів, хіміко-фармацевтичні заводи, ботанічні сади, зональні дослідні станції, лікувально-профілактичні заклади.

Визначено, що практика спрямована на закріплення теоретичних знань, отриманих студентами на кафедрах ботаніки, фармакогнозії, фармакотерапії, аптечної технології ліків, заводської технології ліків, організації економіки фармації, менеджменту і маркетингу у фармації, фармацевтичної хімії, клінічної фармації з фармацевтичною опікою, а також набуття і удосконалення практичних навичок і умінь з питань управління, організації, економіки фармації, технології виготовлення ліків та контролю їх якості, заготівлі, зберігання і переробки лікарської рослинної сировини, здійснення фармацевтичної опіки відвідувачів аптеки, надання першої долікарської допомоги.

На підставі аналізу нормативних документів з практики встановлено, що метою практики студентів вищого навчального фармацевтичного закладу є оволодіння сучасними методами, формами організації праці, знаряддями праці в галузі фармації, зростання міцності теоретичних знань, ознайомлення з виробничими досягненнями у фармацевтичній галузі, формування та розвиток професійної самостійності студентів, оволодіння професійним досвідом для виконання завдань, передбачених відповідними посадами у галузі фармації [2, 3, 4].

У ході дослідження виявлено, що практика студентів передбачає послідовність її проведення при одержанні достатнього обсягу теоретичних знань для оволодіння певним рівнем умінь і навичок. Зміст практики, послідовність, тривалість і терміни її проведення, види та форми контролю рівня знань і умінь, набутих студентами під час практики, визначаються навчально-методичними документами, які зазначені у таблиці 1.

Таблиця 1. Навчально-методичний комплекс виробничої практики

Освітньо-професійна програма підготовки фахівців	<ul style="list-style-type: none"> • види практики • обсяги практики
Навчальний план, графік навчального процесу	<ul style="list-style-type: none"> • види практики • тривалість практики • терміни проведення практики
Наскрізна програма практики – основний навчально-методичний документ з практики	<ul style="list-style-type: none"> • загальні вимоги до організації, проведення та керівництва практикою • послідовність її проведення • мета і зміст практики • конкретні рекомендації щодо видів і форм контролю рівня знань, умінь, навичок, яких студенти набули на кожному етапі практики • перелік навчально-методичної літератури
Робоча програма практики	<ul style="list-style-type: none"> • предмет вивчення (міждисциплінарні зв'язки) • мета і завдання (студенти повинні знати та вміти) • інформаційний обсяг • рекомендована література (основна, додаткова) • форма підсумкового контролю • засоби діагностики
Методичні рекомендації щодо організації і проведення практики	<ul style="list-style-type: none"> • мета і завдання практики • обов'язки студента, керівників практики від бази та університету • зміст практики • підбиття підсумків практики, вимоги до звіту про практику, оформлення необхідної документації • перелік літератури

Організація і проведення практики фахівців із вищою фармацевтичною освітою регламентується Наказом МОН "Про затвердження Положення про проведення практики студентів ВНЗ України", Наказом МОЗ "Про затвердження Інструкції про виробничу практику студентів медичного, лікувального, педіатричного, медико-

профілактичного, стоматологічного і фармацевтичного факультетів медичних та фармацевтичного вищих навчальних закладів III-IV рівнів акредитації". Положення про проведення практики студентів вищих навчальних закладів є загальним нормативно-правовим актом, поширюється на всі без винятку ВНЗ. Інструкція про

виробничу практику студентів медичних та фармацевтичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації видана з метою врахування особливостей навчання студентів із вищою фармацевтичною освітою [2, 5].

У ході дослідження особлива увага приділяється алгоритму організації практики студентів Національного фармацевтичного університету як чинника ефективного її проведення. Термін "алгоритм" походить від імені середньовічного узбецького математика Мухамеда ібн Муса (арабізоване аль-Хорезмі – сукупність дій(правил) для

розв'язання даної задачі; система операцій, що здійснюється за строго визначеними правилами і після послідовного їх виконання приводять до вирішення поставленого завдання [1]. Під алгоритмом організації практики ми розуміємо сукупність дій учасників практики, що здійснюються відповідно до нормативно-правових актів з практики і послідовно виконуються для ефективного її проведення. Алгоритм організації практики визначає обов'язки її учасників: студентів, баз, структурних підрозділів університету, причетних до організації практики (рис. 1).

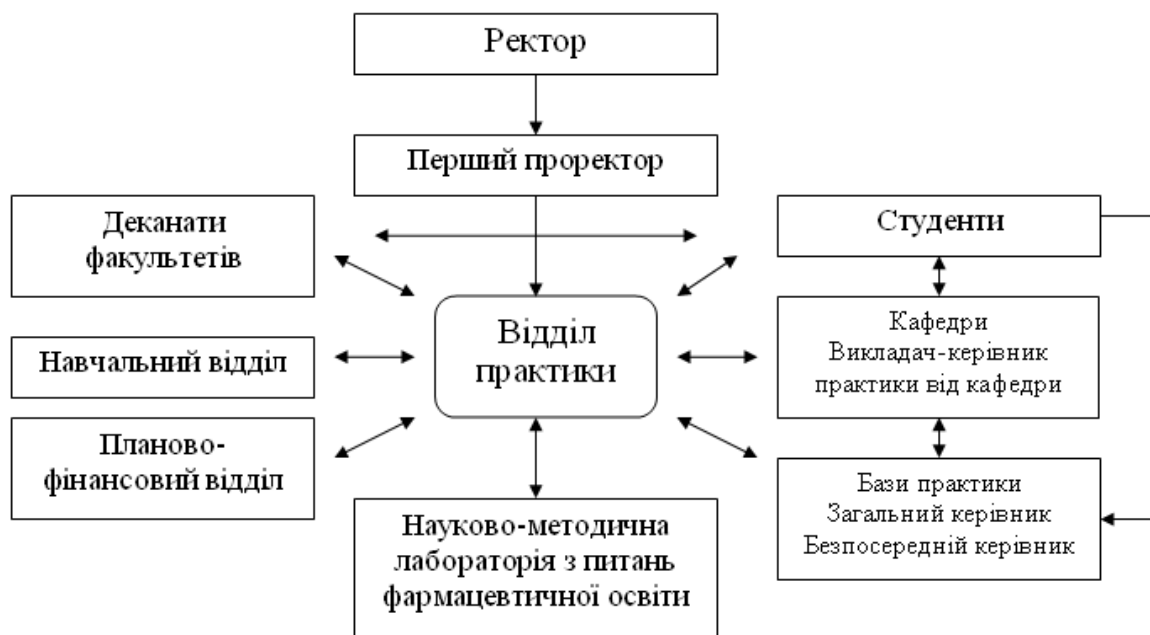


Рис. 1. Алгоритм організації практики в НФаУ.

Відділ практики – структурний підрозділ Національного фармацевтичного університету, здійснює загальну організацію практики в мас-

штабі університету, є координатором діяльності учасників практики, організує заходи з практики, які зазначені у таблиці 2.

Таблиця 2. Основні науково-практичні заходи з практики

Назва заходу	Мета
Загальні організаційно-виробничі збори студентів	Інформування про практику на поточний рік, принципи розподілу, вимоги баз практики, терміни виконання поставлених задач
Робочі наради викладачів кафедр – керівників практики	Аналіз особливостей організації практики, план роботи, терміни виконання поставлених задач
Щорічна науково-практична конференція з практики	Підбиття підсумків практики та аналіз її проведення
Ярмарок вакансій	Допомога молодому фахівцю знайти місце практики, роботи

У ході дослідження встановлено, що у своїй роботі відділ практики керується Положенням про практику в Національному фармацевтичному університеті [6]. Основними напрямками діяльності відділу є налагодження ділових стосунків з підприємствами, установами, організаціями фармацевтичної галузі, залучення їх як баз, встановлення з ними соціального партнерства та

укладання угод; розподіл студентів за базами практики; запровадження системи зворотного зв'язку між базами практики та НФаУ для отримання об'єктивної оцінки якості проходження практики, вивчення та поширення кращого вітчизняного та міжнародного досвіду для удосконалення практичної підготовки студентів; здійснення моніторингу методичного забезпе-

чення проведення всіх видів практик; аналіз результатів практики, організація науково-практичних конференцій з практики. Окремим напрямом є сприяння працевлаштуванню студентів і випускників університету [7].

Кафедри визначають зміст практики, що відображається програмою практики, розробляють методичні рекомендації та робочі програми практики. Викладач-керівник практики від кафедри інформує студентів щодо мети, терміну, змісту практики, оформлення необхідних документів, приймає залік з практики у порядку, встановленому кафедрою.

Деканати факультетів формують контингент студентів на практику, контролюють дотримання студентами термінів проходження практики, узагальнюють результати практики за відомостями кафедр. Навчальний відділ здійснює розрахунок педнавантаження з практичної підготовки (години, штат) та складає графіки проходження і розклад практик. Науково-методична лабораторія з питань фармацевтичної освіти визначає відповідно до державних стандартів та навчальних планів перелік усіх видів практик для кожної спеціальності, їх тривалість; готує, затверджує в МОЗ та видає наскрізні програми практики з кожної спеціальності.

Аптечні заклади та фармацевтичні підприємства, що визначені як бази практики, мають створити необхідні умови для виконання програми практики: безпосередній керівник керує практикою студентів на робочих місцях, контролює дотримання студентами правил внутрішнього розпорядку, техніки безпеки, веде облік присутності, характеризує виробничу діяльність студента під час проходження практики.

Студенти при проходженні практики зобов'язані до початку практики одержати направлення, методичні матеріали та консультації щодо оформлення необхідних документів, своєчасно прибути на базу практики, знати програму прак-

тики, у повному обсязі виконувати всі завдання, передбачені програмою, суворо дотримуватись правил внутрішнього трудового розпорядку, своєчасно оформити звітну документацію та скласти залік із практики в порядку, встановленому кафедрою.

Організація практики складається з етапів, кожен з яких має конкретні цілі та завдання. М. І. Пальчук виділяє три етапи організації практики: вступний, основний, заключний [8]. За визначенням Н. М. Гайдук, етапи процесу керівництва практикою складаються з: початкового – створення умов для розміщення студентів на базах практики, середнього – поєднання теорії і практики в процесі запланованої навчальної діяльності, заключного – оцінювання та завершення роботи [9].

У ході дослідження виявлено, що критерієм якості проходження студентом практики є засвоєння практичних навичок, вмінь, знань, передбачених програмою практики. Форма звітності студента за практику – це подання письмового звіту, підписаного та оціненого безпосередньо керівником від бази практики. Звіт відображає ступінь розуміння суті обраної професії, рівень отриманих знань та готовності до здійснення професійної діяльності, рівень сформованої професійної компетенності.

Висновки. Навчально-виробнича практика – невід'ємна складова процесу підготовки фахівців. Організація практики – налагоджена, логічно-упорядкована система (заходів, дій, взаємодій, взаємовідносин) щодо діяльності студентів на виробництві з метою оволодіння ними майбутньою професією. Алгоритм організації практики в НФаУ як чинник ефективного її проведення визначає обов'язки її учасників. Організація практики є процесом і складається з послідовних етапів. Ефективність організації практики впливає на якість професійної підготовки майбутніх фахівців.

Література

1. Словник іншомовних слів [Електронний ресурс] / за ред. чл.-кор. АНУРС О. С. Мельничука. – К. : Гол. ред. УРЕ АН УРСР, 1974. – Режим доступу до: <http://supermodern.narod.ru>.
2. Про затвердження Положення про проведення практики студентів вищих навчальних закладів України [Електронний ресурс] : наказ Міністерства освіти України № 93 від 8 квітня 1993 року. – Режим доступу до: <http://zakon2.rada.gov.ua>.
3. Практична підготовка в Національній фармацевтичній академії України / Черних В. П., Зупанець І. А., Георгіянц В. А. та ін.; за ред. чл.-кор. НАН України, проф. В. П. Черниха. – Х. : Вид-во НФаУ, 2000. – 142 с.
4. Проект Положення про проведення практики студентів вищих навчальних закладів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу до: <http://www.vzvo.gov.ua>.
5. Про затвердження Інструкції про виробничу практику студентів медичного, лікувального, педіатричного, медико-профілактичного, стоматологічного і фармацевтичного факультетів медичних і фармацевтичного вищих навчальних закладів III-IV рівнів акредитації [Електронний ресурс] : наказ Міністерства охорони здоров'я України № 179 від 3 жовтня 1995 року. – Режим доступу до: <http://zakon2.rada.gov.ua>.
6. Положення про практику в Національному фарма-

цевтичному університеті / В. П. Черних, В. М. Толочко, С. В. Огарь та ін. – Х. : Вид-во НФаУ, 2004. – 16 с.
7. Про затвердження Типового положення про підрозділ вищого навчального закладу щодо сприяння працевлаштуванню студентів і випускників [Електронний ресурс] : наказ Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 404 від 27 квітня 2011 року. – Режим доступу до: <http://zakon2.rada.gov.ua>.
8. Педагогічні умови організації виробничої практики

учнів вищого професійного училища кулінарного профілю : автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд. пед. наук М. І. Пальчук. – К. : ІПППО АПН України, 2005. – 21 с.

9. Соціальна робота : практична підготовка студентів на освітньо-кваліфікаційному рівні "бакалавр" : навч. посіб. / Н. М. Гайдук, Л. Є. Клос, С. Г. Ставкова, С. Я. Беляєва. – Львів : Вид-во у-ту Львівської політехніки, 2007. – 164 с.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ СТУДЕНТОВ ВЫСШЕГО УЧЕБНОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЗАВЕДЕНИЯ

О. Я. Барковская, С. В. Огарь

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в статье рассматриваются методологические основы организации производственной практики специалистов с высшим фармацевтическим образованием. Особое внимание уделено алгоритму организации практики студентов Национального фармацевтического университета как фактора эффективного ее проведения.

Ключевые слова: организация практики, производственная практика, алгоритм организации практики.

METHODOLOGICAL BASES OF ORGANIZATION THE INDUSTRIAL STUDENTS' PRACTICE OF THE AREA OF EXPERTISE "PHARMACY"

O. Ya. Barkovska, S. V. Ohar

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: the methodological bases of organization of the practical training students' of Higher Education Pharmaceutical Institution were considered in this article. The special attention was given to the algorithm of organization of the students' practice the of National University of Pharmacy as factor of its effective carrying out.

Key words: organization of practice, industrial practice, algorithm of organization of practice.

Рекомендована д. біол. наук, проф. І. М. Кліщем

УДК 615.1:371.26:377.5

ФОРМА ДЕРЖАВНОЇ АТЕСТАЦІЇ МОЛОДШИХ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ ЯК ЗАСІБ ДІАГНОСТИКИ РІВНЯ СФОРМОВАНOSTІ ПРОФЕСІЙНИХ КОМПЕТЕНТНОСТЕЙ

©Т. С. Прокопенко, І. В. Коломієць

Коледж Національного фармацевтичного університету, Харків

Резюме: проведено дослідження (порівняльний аналіз) видів державної атестації молодших спеціалістів напряму "Фармація" як засобів діагностики рівня сформованості професійних компетентностей випускників ВНЗ I-II рівня акредитації з урахуванням вимог методичних рекомендацій до розробки галузевих стандартів вищої освіти, Закону України "Про вищу освіту", Національної рамки кваліфікацій.

Ключові слова: засоби діагностики, галузеві стандарти вищої освіти, комплексний державний екзамєн, дипломний проект, професійні компетентності.

Вступ. Державна атестація випускників вищих навчальних закладів згідно з Законом України "Про вищу освіту" проводиться з метою встановлення фактичної відповідності засвоєних рівня та обсягу знань, вмінь, інших компетентностей вимогам галузевих стандартів вищої освіти (ГСВО)[1].

Формами державної атестації студентів, які регламентовані освітньо-професійними програмами ГСВО, є захист дипломної роботи (ДР), дипломного проекту (ДП), тестовий державний екзамєн, комплексний державний екзамєн.

Форма державної атестації повинна відповідати основним критеріям педагогічних вимірювань, а саме бути валідною, точною та надійною.

Мета даного дослідження полягає у порівняльному аналізі та виборі форми державної атестації для визначення рівня сформованості професійної компетентності молодших спеціалістів напряму "Фармація".

Методи дослідження. Стаття присвячена проблемам оцінювання сформованості професійної компетентності на етапі проведення Державної атестації молодших спеціалістів. Використано загальнонаукові теоретико-емпіричні методи аналізу нормативних документів та інших джерел інформації за темою, а також методи порівняння та моделювання.

Результати й обговорення. Коледж Національного фармацевтичного університету здійснює підготовку молодших спеціалістів за трьома спеціальностями напряму "Фармація": "Аналітичний контроль якості хімічних лікарських сполук", "Виробництво фармацевтичних препаратів", "Фармація". Педагогічні працівники коледжу є розробниками всіх ГСВО для цих спеціальностей.

Молодший спеціаліст – освітньо-кваліфікаційний рівень, що здобувається на початковому

щаблі вищої освіти та відповідає п'ятому кваліфікаційному рівню Національної рамки кваліфікацій. Цей освітньо-кваліфікаційний рівень передбачає здобуття професійно-орієнтованої підготовки, спеціальних умінь і знань, а також певного досвіду їх практичного застосування з метою вирішення типових завдань, що передбачені для первинних посад у відповідній галузі професійної діяльності. Згідно з Національною рамкою кваліфікацій даний рівень характеризується здатністю фахівця розв'язувати типові спеціалізовані задачі професійної діяльності або у процесі здобуття наступного рівня освіти, що передбачає застосування положень і методів відповідної науки та обумовлено певною невизначеністю умов. Молодший спеціаліст повинен володіти спеціалізованими знаннями, набутими у процесі навчання або професійної діяльності, вміти планувати власну роботу та роботу інших осіб, розв'язувати типові спеціалізовані задачі широкого спектра, а також оцінювати їх [2].

При розробці освітньо-кваліфікаційних характеристик для визначення функціональних обов'язків посад молодших спеціалістів були проведені консультації з представниками практичної фармації: працівниками аптек, аптекних складів, хіміко-фармацевтичних підприємств, контрольно-аналітичних та дослідницьких лабораторій. За результатами такої співпраці визначено виробничі функції та типові для кожної функції задачі професійної діяльності. Для майбутніх фармацевтів та техніків-лаборантів у освітньо-кваліфікаційних характеристиках (ОКХ) встановлено такі виробничі функції:

Організаційна – планування виконання робіт, тобто обґрунтування їх послідовності, тривалості та строків виконання.

Технологічна – досягнення поставленої мети за відомими алгоритмами.

Контрольна – здійснення контролю в межах своєї професійної діяльності в обсязі посадових обов'язків.

Технічна – виконання технічних робіт у професійній діяльності.

Для спеціальностей "Фармація", "Аналітичний контроль якості хімічних лікарських сполук" розробниками ГСВО формою державної атестації було обрано Комплексний державний екзамен. На відміну від іншої форми державної атестації – тестового екзамену, під час якого рівень сформованості умінь встановлюється суто теоретично за допомогою ситуаційних тестів, комплексний державний іспит дозволяє випускникам продемонструвати не тільки теоретичну (стандартизовані тестові завдання з професійно-орієнтованих дисциплін), але й практичну фахову готовність до майбутньої професійної діяльності, що відповідає означеним функціям типових задач професійної діяльності, унормованих у ОКХ молодших спеціалістів. Студент отримує загальну оцінку, яка виводиться за результатами обох ча-

стин екзамену. Критерії оцінок за тестові завдання достатньо прозорі, чіткі та давно визначені, а спосіб кількісно оцінити рівень сформованості професійних компетентностей викликає багато питань. Аналіз літературних джерел показав, що деякі дослідники схиляються до оцінювання за дихотомічною шкалою: "вміє – не вміє" або "володіє – не володіє" [4, 5].

Нами були створені методичні рекомендації для розробників Положення про Державну атестацію випускників цих двох спеціальностей, що описують алгоритм розробки банку завдань та змістове наповнення комплексу методичного, діагностичного та матеріального забезпечення Комплексного Державного іспиту.

Тестові завдання створюються для визначення рівня сформованості похідних компетентностей, які по суті є навчальними цілями дисциплін, винесених згідно з освітньо-професійними програмами (ОПП) на Державну атестацію. При розробленні завдань необхідно враховувати логічний зв'язок компетентностей, визначених в ОКХ, та змістове наповнення ОПП як інструменту їх формування (табл.1).

Таблиця 1. Оформлення банку тестових завдань для діагностики похідних компетентностей

Компетенція за ОКХ	Зміст уміння	Назва змістового модуля	Дисципліна	Тестові завдання
Здатність використовувати теоретичні знання й практичні навички для оволодіння основами теорії й методів хімічних досліджень	Проводити якісний та кількісний поляриметричний аналіз, користуючись різними аналітичними прийомами	Рефрактометричний та поляриметричний методи аналізу	Фізико-хімічні методи аналізу	Вказати величину, за допомогою якої можна ідентифікувати речовину при проведенні поляриметричного методу аналізу 1. Кут обертання площини поляризації 2. Концентрація 3. Питомий кут обертання 4. Довжина хвилі

Ситуаційні завдання практичної частини Державної атестації розробляються для визначення рівня сформованості професійних компетентностей випускника ВНЗ. Ситуаційні завдання повинні мати міждисциплінарний комплексний

характер для перевірки результатів навчання і рівня розвитку компетентностей. Тому при виконанні кожного ситуаційного завдання студент повинен продемонструвати певний набір компетентностей, визначених в ОКХ (табл. 2).

Таблиця 2. Ситуаційні завдання та комплекс компетентностей

Ситуаційне завдання	Шифр та зміст компетентності	Шифр та визначення компетентності
Технік-лаборант працює в хімічній лабораторії санітарно-епідеміологічної служби. Необхідно провести аналіз твердості води з природного джерела комплексометричним методом згідно з наданою методикою	КСП.01.02. Планувати етапи проведення аналізу	КСП.01. Здатність до самостійного розв'язання професійних задач, до планування, організації та аналізу своєї професійної діяльності
	КСП.01.03. Підбирати обладнання, хімічні реактиви та матеріали для проведення аналізу	
	КСП.01.04. Готувати робоче місце для проведення аналізу	
	КСП.02.01. Відбір проб очищеної, природної, стічної води	КСП.02. Здатність відбирати проби природних та виробничих матеріалів для проведення аналізу

Критерії оцінювання кожного завдання входять до пакету екзаменатора.

Для майбутніх фармацевтів та лаборантів одним з найважливіших критеріїв професійної компетентності є правильність техніки виконання окремих етапів функцій задач типової діяльності. Саме така форма Державної атестації, як Комплексний державний іспит дає можливість визначити рівень підготовки молодших спеціалістів.

Підготовка техніків-технологів спеціальності "Виробництво фармацевтичних препаратів" має інженерне спрямування. В ОКХ додається ще і проєктувальна функція, яка визначається як функція, що "спрямована на здійснення цілеспрямованої послідовності дій щодо синтезу систем або окремих їх складових, розробка документації, яка необхідна для втілення та використання об'єктів та процесів" [3]. Тобто, для цієї спеціальності важливим є не виконання окремих деталізованих операцій, а представлення технологічного процесу як цілісної системи.

Визначити повною мірою якість підготовки техника-технолога, уміння вирішувати типові задачі діяльності дає можливість дипломний проєкт або дипломна робота.

Згідно з визначеннями, наданими у Методичних рекомендаціях до розробки галузевих стандартів вищої освіти:

Дипломні проєкти передбачають синтез об'єкта (фізичного або ідеального) проєктування (системи в широкому значенні, пристрою, технологічного процесу, комп'ютерної програми тощо), який оптимально відповідає вимогам завдання. Дипломний проєкт включає елементи ескізного та технічного проєктів і оформлюється згідно з вимогами до технічної документації.

Дипломна робота передбачає проведення

аналізу та теоретичної розробки (моделювання та дослідження процесів і об'єктів) актуальних питань, проблем у відповідній галузі знань. Для інженерних напрямів підготовки дипломна робота повинна мати характер прикладного наукового дослідження об'єкта діяльності. Крім того, дипломна робота дає можливість визначити ступінь сформованості умінь, знань вирішувати типові задачі діяльності, які, в основному, віднесені в освітньо-кваліфікаційних характеристиках, в тому числі і до організаційної та управлінської функцій [3]. На наш погляд, означені функції притаманні більш високим рівням вищої освіти.

Враховуючи ознаки п'ятого рівня Національної рамки кваліфікації та спираючись на функціональні обов'язки техника-технолога з виробництва фармацевтичних препаратів, які не передбачають проведення наукових досліджень, формою державної атестації для спеціальності "Виробництво фармацевтичних препаратів" було визначено дипломний проєкт.

Висновки. Проведено порівняльний аналіз існуючих форм Державної атестації випускників освітньо-кваліфікаційного рівня "молодший спеціаліст". Враховуючи нормативні та законодавчі документи з вищої освіти та виходячи з функціональних обов'язків молодших спеціалістів напряму "Фармація", визначено, що найефективнішими формами визначення рівня сформованості професійної компетентності на етапі Державної атестації для спеціальностей "Фармація" та "Аналітичний контроль якості хімічних лікарських сполук" є Комплексний державний екзамен, а для спеціальності "Виробництво фармацевтичних препаратів" – дипломний проєкт.

Література

1. Закон України №2984-III "Про вищу освіту" // Відомості Верховної Ради. – 2002. – № 20. – 134 с.
2. Постанова Кабінету Міністрів України від 23.11.11 № 1341 "Про затвердження національної рамки кваліфікацій".
3. Методичні рекомендації з розроблення складових Галузевих стандартів вищої освіти (компетентнісний підхід)/ [В. Л. Гуло, К. М. Левківський, Л. О. Котоловець та ін.]. – Інститут інноваційних технологій і змісту освіти МОН України, 2013.
4. Письменкова Т. В. Як діагностувати рівень засвоє-

ння змісту навчальної дисципліни? [Електронний ресурс] / Всеукраїнський громадсько-політичний тижневик "Освіта" – 2011. – Номер 10. – Режим доступу: <http://tyzhnyk-osvita.net/component/content/article/35-2011/38-10>

5. Звонников В. И. Контроль качества обучения при аттестации: компетентностный подход: учеб. пособие [Електронний ресурс] / В. И. Звонников, М. Б. Челышкова. – М. : Университетская книга; Логос, 2009. – 272 с. – Режим доступу: <http://ed.dgu.ru/Content/doc/Контроль%20качества.pdf>

ФОРМА ГОСУДАРСТВЕННОЙ АТТЕСТАЦИИ МЛАДШИХ СПЕЦИАЛИСТОВ КАК СРЕДСТВО ДИАГНОСТИКИ УРОВНЯ СФОРМИРОВАННОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КОМПЕТЕНТНОСТЕЙ

Т. С. Прокопенко, И. В. Коломиец

Колледж Национального фармацевтического университета, Харьков

Резюме: проведено исследование (сравнительный анализ) видов государственной аттестации младших специалистов направления "Фармация" как средство диагностики уровня сформированности профессиональных компетентностей выпускников ВУЗ I-II уровня аккредитации с учетом требований методических рекомендаций к разработке отраслевых стандартов высшего образования, Закона Украины "Про высшее образование", Национальной рамки квалификаций.

Ключевые слова: средства диагностики, отраслевые стандарты высшего образования, комплексный государственный экзамен, дипломный проект, профессиональные компетентности.

FORM OF STATE CERTIFICATION OF JUNIOR SPECIALISTS AS A MEANS OF DIAGNOSTICS OF FORMATION OF THE LEVEL OF PROFESSIONAL COMPETENCES

T. S. Prokopenko, I. V. Kolomiyets

College of National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the study (comparative analysis) of the types of the state certification of junior specialists of direction "Pharmacy" as a means of diagnostics of the formation of the level of the professional competences for graduates of Education Institutions of the I-II levels of accreditation according to the requirements of guidelines for the development of industry standards for higher education, the Law of Ukraine "On Higher Education" and the National Qualifications Framework was conducted.

Key words: diagnostic tools, industry standards for higher education, a comprehensive state examination, thesis project, professional competences.

Рекомендована д. біол. наук, проф. І. М. Кліщем

УДК 615.1 : 371.388

СТРУКТУРНО-ЗМІСТОВНІ АСПЕКТИ НАВЧАЛЬНО-ВИРОБНИЧОЇ ПРАКТИКИ СТУДЕНТІВ ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ "ФАРМАЦІЯ"

© О. Я. Барковська, С. В. Огарь

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: у статті представлено структуру та зміст навчально-виробничої практики студентів вищого навчального фармацевтичного закладу за спеціальністю "Фармація", форми її контролю, визначені вимоги до баз практики, наведений взаємозв'язок складових Галузевого стандарту вищої освіти з документами, які регламентують проходження практики студентів.

Ключові слова: структура практики, зміст практики, наскрізна програма практики.

Вступ. Фармацевтична галузь, яка динамічно розвивається, потребує підготовки висококваліфікованих, конкурентоспроможних та мобільних на ринку праці фахівців. Це значною мірою залежить від системи організації навчального процесу підготовки кадрів у навчальних закладах фармацевтичного профілю. Важливим фактором здобуття студентами потрібного стандарту компетентності та досвіду роботи є обов'язковий термін їх роботи (практика) в умовах майбутньої фахової діяльності. Належним чином спланований і структурований термін практики дає можливість набути та використати на практиці професійні навички, придбати досвід самостійного виконання обов'язків на первинній посаді, оволодіти прогресивними технологіями, сучасним обладнанням та досвідом роботи новаторів фармації.

У зв'язку з вищенаведеним стає актуальною проблема поглибленого вивчення структури та змісту навчально-виробничої практики студентів як невід'ємної складової процесу підготовки фахівців фармації.

Окремі питання підготовки кадрів для фармацевтичної галузі досліджені вченими Національного фармацевтичного університету В. П. Черних, І. А. Зупанцем, З. М. Мнушко, А. С. Немченко, В. М. Толочко, Л. Г. Кайдаловою. Але проблема практичної підготовки фахівців фармації досліджена недостатньо.

Мета дослідження – висвітлення структурно-змістовних аспектів навчально-виробничої практики студентів вищого навчального фармацевтичного закладу за спеціальністю "Фармація".

Аналіз літературних джерел дає змогу встановити, що зміст освіти визначається галузевим стандартом, зокрема його складовими – освітньо-кваліфікаційною характеристикою (ОКХ), освітньо-професійною програмою (ОПП), а також засобами діагностики, що використовуються для встановлення відповідності рівня якості вищої освіти вимогам стандарту вищої освіти. ОКХ відображає цілі вищої освіти та професійної підготовки, визначає місце фахівця в структурі фармацевтичної галузі і вимоги до його компетентності, систему виробничих функцій і типових завдань діяльності й умінь для їх реалізації. ОПП відображає змістово-реалізаційні аспекти освітньо-кваліфікаційної характеристики зі спеціальності. У ній визначено зміст та нормативний термін навчання, передбачені відповідні форми контролю та державної атестації [1]. ОПП містить 4 цикли: гуманітарної та соціально-економічної, природничо-наукової, професійної і практичної підготовки, остання включає усі види навчально-виробничої практики і складає 12 % від загального навчального часу (табл. 1).

У ході дослідження встановлено, що основним навчально-методичним документом практики є наскрізна програма [2]. Мета розробки на-

Таблиця 1. Розподіл змісту ОПП за циклами підготовки.

	Тиждень	Кредит	Години	%
Всього за 5 років підготовки	200	300	11120	100
Гуманітарна й соціально-економічна підготовка	16	23	828	8
Природничо-наукова підготовка	64	96	3456	32
Професійна підготовка	82	125,5	4518	41
Курси за спеціальним вибором, державна атестація	14	19,5		7
Практична підготовка	24	36	1296	12

скрізної програми – запланована і структурована програма практичної підготовки, системоутворюючий документ при розробці наскрізної програми – галузевий стандарт вищої освіти,

тобто його складові ОКХ, ОПП, засоби діагностики. Місце та зв'язок Наскрізної програми практики студентів зі складовими галузевого стандарту вищої освіти наведено на рисунку 1.

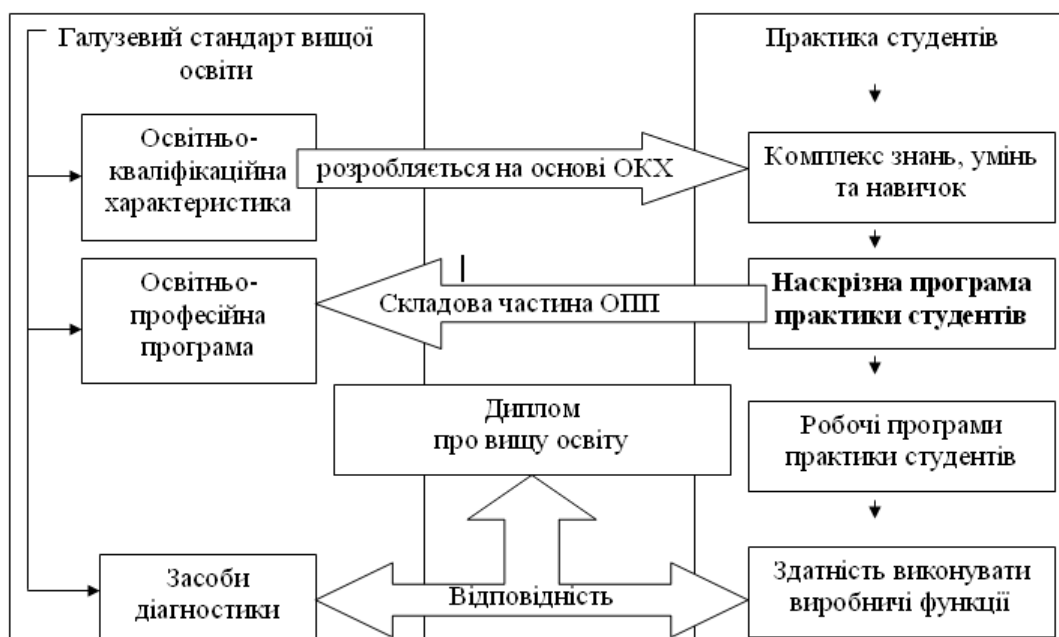


Рис. 1. Взаємозв'язок складових Галузевого стандарту вищої освіти з документами, що регламентують проходження практики студентів.

Наскрізна програма чітко відбиває спеціальні цілі та завдання з навчання, які тісно пов'язані із задачами і практичною роботою в умовах фахової діяльності на кожному етапі практики; має перелік навичок, умінь і знань; конкретні рекомендації щодо видів і форм перевірки рівня оволодіння навичками, уміннями, знаннями; форми звіту студентів про проходження практики.

Наскрізна програма визначає види, тривалість, зміст і послідовність практики, що відображається в навчальних планах [3] і графіках навчального процесу, якими передбачено 11 практик тривалістю 24 тижні (6 місяців) на 2, 4, 6, 7, 8, 9 семестрах (табл. 2).

Взаєморозміщення та взаємозв'язок складових практичної підготовки представлено на рисунку 2.

Навчальна практика (ознайомча, пропедевтична) – це процес реальної обізнаності студентів щодо втілення одержаних знань на лекціях, лабораторних та практичних заняттях і є початковою ланкою наскрізної практики. Навчальна практика має на меті розкрити зміст і суспільне значення обраного студентами фаху, ознайомити із специфікою майбутньої спеціальності; її завдання – отримання первинних професійних умінь і навичок із загальнопрофесійних та спеціальних дисциплін, ознайомлення з

Таблиця 2. Види і обсяги практики, послідовність її проведення

Курс	Вид практики	Сем.	Тиж.	Кред.	Год	Ауд.	СРС
1	Навчальна пропедевтична з аптечної технології ліків (АТЛ)	2	1	1,5	54	36	18
1	Ознайомча з організації та економіки фармації (ОЕФ)	2	1	1,5	54	36	18
2	Навчальна ознайомча медична	4	1	1,5	54	36	18
2	Навчальна польова з фармацевтичної ботаніки	4	2	3	108	72	36
3	Навчальна з фармакогнозії	6	2	3	108	72	36
4	Виробнича з аптечної технології ліків	7	3	4,5	162	108	54
4	Навчальна з промислової технології лікарських засобів (ПТЛЗ)	8	1	1,5	54	36	18
5	Виробнича з фармацевтичної хімії (ФХ)	9	4	6	216	144	72
5	Виробнича з організації та економіки фармації (ОЕФ)	9	4	6	216	144	72
5	Виробнича з менеджменту та маркетингу у фармації (ММФ)	9	3	4,5	162	108	54
5	Виробнича з клінічної фармації (КФ)	9	2	3	108	72	36

Структура практичної підготовки

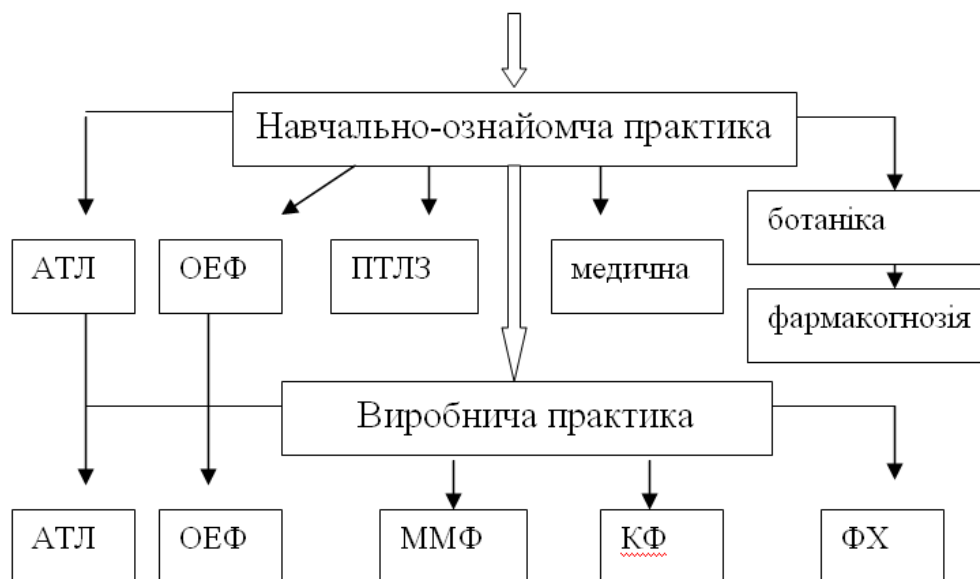


Рис. 2. Структура практичної підготовки.

роботою на первинній посаді. Форма організації практики: відвідування з екскурсійними цілями закладів, виробничих об'єктів, практична робота на ділянках, робочих місцях під безпосереднім керівництвом викладача кафедри.

Виробнича практика як засіб адаптації студентів до професійної діяльності проводиться з метою оволодіння професійним досвідом та готовності їх до самостійної трудової діяльності.

Головне завдання виробничої практики – закріплення знань, одержаних в процесі навчання, засвоєння і вдосконалення практичних навичок в умовах майбутньої фахової діяльності. Форма організації: робота в реальних виробничих умовах на робочому місці під безпосереднім керівництвом фахівця [4].

Професійну спрямованість змісту навчально-виробничої практики представлено на рис. 3.



Рис. 3. Напрямки навчально-виробничої практики студентів зі спеціальності "Фармація".

Практика з аптечної технології ліків (пропедевтична) закладає основи знання загальних вимог до аптечного виготовлення ліків та є однією із ланок між теоретичними дисциплінами, які формують профіль провізора. Виробнича практика з аптечної технології передбачає приготування в умовах аптеки екстемпоральних лікарських препаратів (твердих, м'яких, рідких, асептично приготованих) та внутрішньоаптечних заготовок на робочому місці фармацевта.

Практика з ОЕФ (ознайомча) має на меті загальне ознайомлення з організацією роботи аптеки, її завданнями та функціями, організаційною структурою, загальними принципами; формує професійно важливі навички щодо організації фармацевтичного забезпечення населення відповідно до вимог належної аптечної практики. Виробнича практика з ОЕФ вивчає питання організації виробничої, адміністративної, торговельно-фінансової діяльності аптек (аналіз та планування основних економічних показників, вивчення системи постачання, ознайомлення з обліковою політикою аптеки; організацією обліку та документообігу та ін.), оволодіння сучасними принципами фармацевтичного підприємництва, фармацевтичної етики та деонтології.

Метою ознайомчої медичної практики є оволодіння практичними навичками та вміннями надання першої медичної допомоги при різних невідкладних станах, правилами та способами доставки потерпілих до лікувальних установ, принципами догляду за хворими та потерпілими, проведенням лікувальних процедур і маніпуляцій.

Під час практики з ботаніки студенти отримують відомості про рослинний світ, збирають рослинний матеріал, проводять спостереження, морфолого-екологічний опис, визначення рослин за визначником, закладання і монтаж гербарію тощо. Фармакогнозія забезпечує майбутньому фахівцю всебічні знання з лікарських рослин (ЛР) – вміння ідентифікувати ЛР та морфологічно близькі види, лікарської рослинної сировини (ЛРС) – заготовляти ЛРС, проводити первинну обробку, сушіння, проводити товарознавчий аналіз ЛРС.

Практика з ПТЛЗ передбачає загальне ознайомлення з роботою виробничих фармацевтичних підприємств, технологічних приміщень, обладнання і має на меті ознайомлення та отримання практичних навичок відносно особливостей технологічного процесу виготовлення різних лікарських форм і субстанцій у промислових умовах, вивчення технологічного обладнання цехів підприємства, що при цьому використовується.

На практиці з менеджменту і маркетингу увагу приділяють управлінській діяльності в системі фармацевтичної галузі (організація, планування, мотивація і контроль) та маркетинговим дослідженням фармацевтичного ринку (вивчення ринку лікарських препаратів, розробка ринкової стратегії підприємства, організація товароруку і збуту фармацевтичного товару, рекламна діяльність та ін.).

Практика з фармацевтичної хімії передбачає контроль та забезпечення якості лікарських препаратів в системі фармацевтичної галузі (організація Державної системи контролю якості ліків, роботи лабораторій з контролю якості; використання сучасних хімічних, інструментальних методів аналізу та фармако-технологічних випробувань; стандарти (сертифікати) якості; порядок вхідного контролю, ведення звітної документації та ін.).

Під час проходження практики з клінічної фармації студенти працюють на робочому місці провізора "біля першого столу", здійснюючи відпуск лікарських препаратів з аптеки та консультативну роботу з питань раціонального застосування лікарського препарату (правила використання конкретної лікарської форми, режим її дозування, сумісність та несумісність з харчовими продуктами та іншими лікарськими засобами, можливі побічні ефекти та ін.) [5].

Практика проходить на базі аптек (виробничі та невиробничі) різних форм власності, фармацевтичних фірм впродовж 18 тиж. (7 практик), лабораторій з контролю якості лікарських препаратів – 4 тиж. (1 практика), виробників лікарських препаратів – 1 тиж. (1 практика), ботанічних садів, зональних дослідних станцій – 4 тиж. (2 практики), лікувально-профілактичних закладів – 1 тиж. (1 практика). Інформацію про вимоги до баз практики наведено в таблиці 3.

У ході дослідження встановлено, що організація навчального процесу здійснюється за кредитно-модульною системою відповідно до вимог Болонського процесу [5]. Програма навчально-виробничої практики структурована на модулі з визначенням підсумкового модульного контролю (ПМК), змістовних модулів (ЗМ), тем і є логічним продовженням теоретичного навчання (табл. 4).

Протягом проходження практики вся діяльність студента підлягає контролю як поточному (під час контролю керівника практики від кафедри або від бази практики), так і підсумковому (під час складання заліку). Весь комплекс набутих знань та умінь відображається у відповідних документах: щоденнику та звіті. Поточний контроль змістовних модулів здійснюється під час

Таблиця 3. Вимоги до баз практики

Вид практики	Вимоги до баз практики
Навчальна пропедевтична з АТЛ Виробнича з АТЛ	Аптеки, які мають ліцензію на виробництво ЛП (в умовах аптечного виготовлення), в своїй структурі рецептурно-виробничий відділ (виробничі аптеки), відповідну матеріально-технічну базу, кваліфікований персонал
Ознайомча з ОЕФ Виробнича з ОЕФ	Аптеки, які відповідають чинним ліцензійним умовам та ведуть повну бухгалтерську та фінансову звітність. Бажано, щоб аптеки мали комп'ютеризовану систему обліку руху лікарських препаратів та інших аптечних товарів (аптеки різних форм власності: приватні, колективні, комунальні, державні; фармацевтичні фірми, аптечні мережі)
Навчальна ознайомча медична	Лікувально-профілактичні заклади
Навчальна з ботаніки Навчальна з фармакогнозії	Ботанічний сад, дослідна ділянка, зональні дослідні станції, лісництва
Навчальна з ПТЛЗ	Виробники лікарських препаратів (хіміко-фармацевтичні заводи, фармацевтичні фабрики)
Виробнича з фармацевтичної хімії	Лабораторії з контролю якості лікарських препаратів (фармацевтичні інспекції); виробничі аптеки (наявність у штаті аптеки провізора-аналітика)
Виробнича з ММФ	Аптеки, фармацевтичні дистриб'ютори (роздрібна та оптова реалізація ЛП), керівники яких мають практичний досвід з управління не менш 5 років та обізнаність з питань менеджменту та маркетингу
Виробнича з клінічної фармації	Аптеки, наявність торгового залу, широкого асортименту лікарських препаратів та виробів медичного призначення

Таблиця 4. Модульна структура практичної підготовки спеціальності "Фармація"

Вид практики	МПК	Кількість	
		ЗМ	тем
Навчальна пропедевтична з аптечної технології ліків	1	2	9
Ознайомча з організації та економіки фармації	1	2	9
Навчальна ознайомча медична	1	2	9
Навчальна польова з фармацевтичної ботаніки	1	2	11
Навчальна з фармакогнозії	1	2	7
Виробнича з аптечної технології ліків	1	1	7
Навчальна з промислової технології лікарських засобів	1	1	5
Виробнича з фармацевтичної хімії	1	1	9
Виробнича з ОЕФ	1	3	10
Виробнича з ММФ	1	2	20
Виробнича з клінічної фармації	1	1	6

індивідуальної роботи викладача зі студентом і сумарно складає 60 балів. Підсумковий модульний контроль (залік) – це діагностика засвоєння студентом матеріалу модулю (залікового кредиту), узагальнюючий контроль практичних умінь, контроль теоретичних знань – складає 40 балів; загальний рейтинг з модулю практики – 100 балів.

Висновки. Важливою складовою змісту про-

фесійної освіти є навчально-виробнича практика; тривалість якої складає 24 тижні, 12 % від загального навчального часу і проходить на базах, які відповідають вимогам програми практики. Професійна спрямованість структури і змісту навчально-виробничої практики визначена на підставі вимог фармацевтичної галузі, професійних функцій та обов'язків, кваліфікаційних характеристик фахівців галузі.

Література

1. Положення про особливості ступеневої освіти медичного та фармацевтичного спрямування [Електронний ресурс] : наказ Міністерства охорони здоров'я України № 35 від 24 лютого 2000 року. – Режим доступу до: <http://zakon2.rada.gov.ua>.
2. Вимоги до структури та змісту наскрізних програм практики студентів, порядку їх розробки та затвердження : проект Розроблено відповідно до рішення Колегії Міністерства освіти і науки України від 5 липня 2001 року протокол № 7/2-18 (п.4.1.).
3. Навчальний план підготовки фахівців освітньо-кваліфікаційного рівня "спеціаліст" кваліфікації "провізор" у вищих навчальних закладах IV рівнів акредитації за спеціальністю "фармація" [Електронний ресурс] : наказ Міністерства охорони здоров'я України № 542 від 08 липня 2010 року. – Режим доступу до: <http://mozdocs.kiev.ua>.
4. Положення про практику в Національному фармацевтичному університеті / [В. П. Черних, В. М. Толочко, С. В. Огарь та ін.]. – Х. : Вид-во НФаУ, 2004. – 16 с.
5. Наскрізна програма навчальної і виробничої практики студентів спеціальності 7.110201 "Фармація", 2013 р.

СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ ПРАКТИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ "ФАРМАЦИЯ"

А. Я. Барковская, С. В. Огарь

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в статье представлена структура и содержание учебно-производственной практики студентов высшего учебного заведения фармацевтического профиля по специальности "Фармация", формы ее контроля, определены требования к базам практики, приведена взаимосвязь составляющих Отраслевого стандарта высшего образования с документами, регламентирующими прохождение практики студентов.

Ключевые слова: структура практики, содержание практики, сквозная программа практики.

STRUCTURAL AND SUBSTANTIVE ASPECTS OF TRAINING AND INDUSTRIAL STUDENTS' PRACTICE IN THE SPECIALTY "PHARMACY"

O. Ya. Barkovska, S. V. Ohar'

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: this article presents the structure and substance of trainina and industrial students' practice in Higher Educational Pharmaceutical Institution in the specialty "Pharmacy", the shape of its control, the requirements to practice databases, shows the relationship of the components of Industry Standard of Higher Education with the documents governing the internship students.

Key words: practice structure, practice substance, continuous program of practice.

**СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ
ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**© **М. Б. Демчук, С. М. Гурєєва¹, В. П. Марценюк, Т. А. Грошовий***Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського**¹ПАТ "Фармак"***Резюме:** узагальнено літературні джерела щодо технологічних аспектів використання різноманітних матеріалів для нанесення кишковорозчинного покриття на таблетовані лікарські форми.**Ключові слова:** кишковорозчинне покриття, плівкоутворювачі, пластифікатори, поверхнево-активні речовини, пігменти, барвники.**Повідомлення 12. Характеристика матеріалів для нанесення кишковорозчинного покриття на таблетовані лікарські форми.**

Покриття таблеток оболонками має багатостороннє захисне і фізіологічне значення. Кишковорозчинні покриття захищають діючі речовини таблеток-ядра від агресивної дії шлункового соку, слизову оболонку шлунка – від подразнювального впливу активних фармацевтичних інгредієнтів, локалізують лікарські речовини у кишечнику, пролонгуючи певним чином їх дію. Забезпечують ефективний вологозахисний вплив. Полімери розділяють на такі, що забезпечують нанесення шлунковорезистентних і кишковорозчинних оболонок [1–3].

За 200-річну історію розвитку процес нанесення кишковорозчинного покриття зазнав значного прогресу як щодо обладнання, так і матеріалів, які для цього використовуються.

Метою досліджень є теоретичний аналіз зарубіжних і вітчизняних наукових досліджень щодо технологічних аспектів використання різноманітних матеріалів для нанесення кишковорозчинного покриття на таблетовані лікарські форми.

Для нанесення покриття застосовують природні речовини та синтетичні полімери. Кишковорозчинні плівкоутворювачі – органічні речовини, в основному, макромолекулярної природи, які не дисоціюють у кислому середовищі і тому не здатні до гідролізу, а в лужному середовищі утворюють набухаючі і розчинні солі [2].

Одним із перших плівкоутворювачів для утворення кишковорозчинного покриття став природний полімер – шелак. Досліджено фізичні і хімічні властивості плівок з шелаку, які відлиті із спиртових або водних розчинів. Значне підвищення швидкості вивільнення лікарської речовини з покритих пелет фіксували при збільшенні рН середовища від 2 до 6,8. Швидкість розчинення полімеру при рН 6,8 відносно низька [4].

Нанесення покриття із шелаку на гранули у кількості 5-6 мг/см² попереджувало вивільнення теофіліну у штучному шлунковому соку при рН 1,2, але не перешкоджало вивільненню при рН 7,4. Введення у склад плівки гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), полівінілового спирту або карбомера 940 пришвидшувало вивільнення теофіліну у штучному кишковому соку [5].

Досліджено розпадання омепразолу в розчинах і водних дисперсіях полімерів, які використовують для утворення кишковорозчинних покриттів (Eudragit L100, S100, АФЦ, шелак). Встановлено, що розпадання омепразолу проходить більш виражено у водних дисперсіях полімерів і визначається рН дисперсії. Шелак проявляє найменший вплив на стабільність омепразолу [25].

Для нанесення покриття широко використовують складні ефіри целюлози. Плівки на їх основі характеризуються високою водопроникністю, міцністю, сумісністю з багатьма лікарськими засобами і здатністю утворювати мікро- та наночастки [1, 6].

Особливе місце серед плівкоутворювачів займає ацетилфталілцелюлоза (АФЦ). На якість плівки АФЦ і технологічні показники покритих таблеток впливають: концентрація полімеру, товщина плівки, температура повітря у камері установки псевдозрідженого шару і швидкості зрощення таблеток [7].

При дослідженні свіжих зразків і зразків таблеток, покритих АФЦ, які зберігалися при різних значеннях температури і вологості, встановлено, що вологість порівняно з температурою, є більш значущим параметром умов зберігання [8].

Для нанесення кишковорозчинного покриття та покриття з модифікованим вивільненням комерційно доступними для виробників є псевдо-латексна дисперсія АФЦ Aquacoat® CPD. Водні псевдолатексні колоїдні дисперсії полімерів мають низку переваг порівняно з поліме-

рами, розчиненими в органічних розчинниках. Латексні полімерні дисперсії дають можливість використовувати водонерозчинні полімери у водній системі, що дає можливість уникнути незручностей, пов'язаних із використанням систем з органічними розчинниками. Водні полімерні дисперсії мають низьку в'язкість, навіть при відносно високому вмісті полімерної фази. Однак латексні дисперсії можуть бути чутливими до факторів, що підвищують ризик незворотної коагуляції латексу: температури, зміни рН, напруги зсуву (за умови інтенсивного перемішування) та додавання електролітів або інших полімерів [9].

Основний прогрес у технології нанесення кишковорозчинного покриття пов'язаний з появою синтетичних поліметакрилатів. Висока стабільність до хімічного та атмосферного впливу, індиферентність до травних ферментів та мікробіологічної дії, незмінність властивостей плівки у процесі зберігання та постійний час розчинення покриття роблять поліакрилати незамінними у технології покритих лікарських форм [1, 10].

Для фармацевтичних цілей доступні поліметакрилати різного хімічного складу та різної розчинності під торговою маркою Eudragit. Для нанесення кишковорозчинного покриття німецька фірма Evonik пропонує співполімери аніонного характеру на основі метакрилової кислоти і метилакрилату у співвідношенні (1:1) для Eudragit L та (1:2) – для Eudragit S [11]. Марки Eudragit L 12,5 P; 12,5; L 100 розчинні в кишковому соку з рН – 6. Також застосовуються співполімери аніонного характеру на основі метакрилової кислоти і етилакрилату (1:1) у формі 30 % водної дисперсії Eudragit L 30D, порошку Eudragit L 100-55. Ці полімери забезпечують вивільнення діючих речовин у середовищі з рН – 5,5. Марки Eudragit S 12,5 P; 12,5; L 100 розчинні в кишковому соку з рН – 7 [10, 11].

Для нанесення покриття, що забезпечує пролонговане вивільнення діючих речовин із таблеток застосовують Eudragit типу RS та RL [12]. Eudragit® RL більш гідрофільний і має підвищену тенденцію до набухання у воді порівняно з Eudragit® RS. Це дає можливість контролювати вивільнення лікарської речовини не тільки товщиною плівки, але і співвідношенням Eudragit® RS та RL у її складі, яке визначає проникність плівки [12,13]. Тверді гранули співполімерів, які одержують полімеризацією у масі (Eudragit® RS/RL 100), використовують для одержання плівкового покриття, твердих дисперсій [14], мікрокапсул [15], мікросфер [16] або трансдермальних систем [17].

Внаслідок позитивного заряду Eudragit® RS/RL можуть взаємодіяти з негативно зарядженими діючими речовинами. Jenquin та McGinity [18]

встановили, що внаслідок електростатичної взаємодії вивільнення саліцилової кислоти з матричних плівок Eudragit® RL/RS відбувалося неповністю. Зворотний характер цієї взаємодії було продемонстровано пришвидшенням вивільнення лікарської речовини при зниженні рН.

Фармацевтичні виробники для нанесення плівкової оболонки застосовують 30 % дисперсію метакрилової кислоти – етилакрилату співполімеру (1:1) під торговою назвою Kollicoat MAE 30 DP [19]. Для забезпечення уповільненого вивільнення діючих речовин із ядра таблетки покривають за допомогою водної акрилової кишковорозчинної системи Acryl-EZE White (Colorcon) на основі полімеру Eudragit L100-55. До складу покриття входить тальк, який виконує функцію сепарації речовин, знижує клейкість лакової плівки, що сохне і сприяє утворенню гладкої поверхні [20].

Компанією Selectchemie AG (Швейцарія) представлено на ринку торгіву марку SeleCoat, зокрема NAQ, на основі співполімеру метакрилової кислоти для нанесення кишковорозчинної оболонки з водного середовища [21]. Експериментальними дослідженнями встановлено технологічні режими отримання таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном, покритих кишковорозчинною оболонкою на основі SeleCoat. Отримані покриті таблетки, не розпадалися у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої, але розпадалися у фосфатному буферному розчині при рН 6,8 через 3 хв [22].

Авторами [23] апробовано можливість нанесення оболонки на основі Acryl-EZE на таблетки гепатопротекторної дії. Збільшення кількості покриття понад 10 % призводило до збільшення часу розпаду таблеток у середовищі з рН від 7,5 до 8.

Вивчено можливість утворення кишковорозчинного покриття на таблетках глісульфазиду з використанням водних дисперсій Eudragit L 30 D 55 та Kollicoat MAE 30 DP з додаванням різних кількостей пропіленгліколю [6].

Досліджено вплив часток лактози Pharmatose DCL11 з кишково-розчинним покриттям Eudragit S на вивільнення 4-амінопіридину з таблеток, які представлені у вигляді матриці з ГПМЦ. Встановлено, що частки лактози з кишковорозчинним покриттям при рН шлунку забезпечують зниження транспортування лікарської речовини та води у матрицю. При рН 7,4 виникає зворотний ефект [9].

Для забезпечення пролонгованого вивільнення діючих речовин, мінімізації розвитку побічних ефектів авторами [24] апробовано можливість мікрокапсулювання піроксикаму і теофіліну. Мікросфери на основі цих лікарських речовин покривали 25 % розчином рН-чутливо-

го Eudragit S 100. Вивільнення діючих речовин фіксували для обох препаратів при pH 6,5.

Встановлено, що розпадання омепразолу, покритого Eudragit RS100, залежить від кількості кислотних груп у структурі полімеру [25]. Представлені результати дослідження таблеток з плівковим покриттям 5 мг/см Eudragit S, резистентним до дії шлункового соку протягом не менше 2 год. Таблетки з покриттям 6 мг/см розпадаються при pH 7,5 протягом 30 хв [26].

Полівінілацетат та його співполімери широко використовують у технології плівкового покриття. Як полімери для нанесення покриття використовують співполімери полівінілацетату з дікарбоновими кислотами. Таблетки, покриті кишковорозчинним покриттям, після термічної обробки характеризуються задовільною стійкістю до штучного шлункового соку та високою стабільністю при зберіганні. Співполімер фталевої кислоти, полівінілацетатфталат відомий під назвою Coateric, забезпечує вивільнення діючих речовин у середовищі з pH 5,0. Співполімер з вінілпіролідом (Kollidon VA 64) розчинний у воді та менш гігроскопічний, ніж чистий полівінілпіролідон [27]. Bothmann [28] вивчав полівінілацетат різних типів в'язкості для формування матриці для лікарських форм з пролонгованим вивільненням. При цьому було виявлено, що чим довший ланцюг полімеру, тим повільніше відбувається вивільнення лікарської речовини.

Водна полімерна дисперсія полівінілацетату Kollicoat SR 30 D призначена для створення оболонки з контрольованим вивільненням активної речовини, маскування смаку та як захисного покриття. Полівінілпіролідон та натрію лаурилсульфат додають для стабілізації дисперсії, що забезпечує високу агрегативну та седиментаційну стійкість [29]. У змішаних плівках полімер використовують для одержання особливих типів систем із контрольованим вивільненням, наприклад, для надходження у товсту кишку [30].

Також для отримання кишковорозчинного покриття апробовано використання ГПМЦ, яка модифікована тримелітовою і малеїновою кислотами при різних ступенях заміщення. Дослідження показали задовільні дані кислотостійкості тримелітату ГПМЦ. Вивільнення діючих речовин із таблеток, покритих целюлози ацетат тримелітату, розпочинається при pH 5,2 [31].

Для нанесення кишковорозчинного покриття застосовують ГПМЦ фталат з органічних розчинників під торговою маркою HP 50, HP 55, HP 55 S (фірма Shin Etsu, Японія). Ці органічні покриття забезпечують вивільнення діючих речовин у середовищі з pH 5,0-5,5. Для нанесення водного покриття на основі ГПМЦ фталат запропоновано торгіві марки HP 50 F, HP 55 F S [31].

Мікронізовані порошки ацетату-сукцинату ГПМЦ для отримання водних дисперсій відомі під торговими марками Aqoat LF, MF, HF (фірма Shin Etsu, Японія). Ці полімери забезпечують вивільнення діючих речовин при pH понад 5,0 (для Aqoat LF), більше 5,5 – для Aqoat MF, більше 7,0 – для Aqoat HF [31].

Проведено оцінку ацетату-сукцинату ГПМЦ (АСГПМЦ) як кишковорозчинного покриття. Запропоновано використовувати АСГПМЦ як носій ніфедипіну у твердих дисперсіях. Присутність АСГПМЦ забезпечує високий рівень розчинення діючої речовини з твердої дисперсії при pH 6,8 [32].

Вивчено ефективність нових кишковорозчинних полімерів – сукцинату хітозану та фталату хітозану для нанесення оболонки на таблетки диклофенаку натрію. Порівняно з хітозаном ці полімери підвищують розчинність в кишковому середовищі і знижують у кислому. Таблетки з фталатом хітозану повністю відповідають вимогам Фармакопеї США для препаратів з пролонгованим вивільненням, на відміну сукцинату хітозану. При зберіганні даних препаратів в умовах при 20 °C і вище відбувається сповільнення вивільнення диклофенаку натрію з таблеток [33].

Пластифікатори. При використанні розчинів плівкоутворювачів іноді отримують крихке, неоднорідне покриття з тріщинами. Для усунення цих дефектів додають речовини, здатні підвищувати м'якість та еластичність плівок. Молекули пластифікатора, розподіляючись і заповнюючи простір між молекулами полімеру, послаблюють сили притягання між ними. Це сприяє кращому взаємного просування молекул і відповідно підвищує еластичність. Частка пластифікатора складає від 10 до 60 % маси плівки [1, 3].

Як пластифікатори використовують невисихаючі рослинні олії, ефіри фталатів (етилфталат, діетилфталат, дибутилфталат), гліцерин, пропіленгліколь тощо. Для досягнення рівномірного розподілення плівки на таблетках-ядрах вводять спеціальні речовини, що містять ліпофільні або гідрофільні групи. До них належать твіни, спени і сульфировані жирні спирти. Завдяки низькій летючості ці речовини можуть виконувати функції пластифікатора [10].

Несумісність пластифікатора та полімеру може викликати коагуляцію дисперсії, наприклад, для співполімерів етилакрилату та метакрилової кислоти (Kollicoat MAE 30D) [34, 35]. Таким чином, дуже важливо правильно підібрати тип та концентрацію пластифікатора.

Досліджено, що плівки АФЦ з діетилфталатом і тріетилцитратом реагують на вологість середовища. Цей фактор необхідно враховувати при розробці рецептур покриття, оскільки вологість,

крім впливу на механічні властивості, може прискорювати процес хімічного розкладу [8].

Проведено оцінку впливу концентрації тріетилцитрату як пластифікатора на вивільнення теофіліну з таблеток, покритих сумішшю Eudragit RL 30 D і Eudragit RS 30D. Встановлено, що присутність тріетилцитрату веде до прискорення вивільнення лікарської речовини, вивільняючись в середовище розчинника і створюючи шлях для дифузії лікарської речовини через плівкове покриття [36].

Поверхнево-активні речовини (ПАР). Введення водонерозчинних пластифікаторів у водні полімерні дисперсії зумовлює необхідність їх емульгування. На цьому етапі використовують сурфактанти. ПАР покращують розтікання плівкоутворюючої системи по усій поверхні таблетки-ядра, впливають на механічні властивості плівки, регулюють вивільнення лікарських субстанцій. Сурфактанти можуть впливати на коалесценцію полімеру у процесі формування покриття та протягом зберігання і, таким чином, на вивільнення лікарської речовини. Вони здатні підвищувати щільність упаковки частинок залежно від їх концентрації. Отже, щільніші плівки можна одержувати, використовуючи оптимальну концентрацію ПАР порівняно з плівками без сурфактантів [37].

Однак ПАР можуть витіснятися із полімерної плівки під час зберігання готової лікарської форми. Так, було продемонстровано витіснення ПАР "ноноксинол" з плівок Eudragit® NE 30 D 100, яке прискорюється при підвищенні температури [38]. Кристалізація сурфактанту призводить до прискорення вивільнення лікарської речовини за рахунок утворення пор [39]. Натрію лаурилсульфат та цетиловий спирт витісняються із плівок, одержаних з полімерної дисперсії Aquacoat® ECD, а швидкість цього процесу залежить від вмісту пластифікатора. Близько 2/3 натрію лаурилсульфату витісняється з плівок упродовж п'яти годин. ПАР, мігруючи на поверхню плівки, миттєво розчиняється у водному середовищі вивільнення. Цей процес може

спричинити утворення пор або вплинути на змочування полімеру і, таким чином, на стабільність профілів вивільнення при зберіганні [40].

Пігменти та барвники. Більшість плівкоутворювачів формують прозорі плівки, які легко пропускають ультрафіолетові промені, що здатні руйнувати покриття і/або лікарську речовину, яка нестійка до дії цих променів. У таких випадках раціонально ввести у склад покриття речовини – пігменти та барвники, які здатні поглинати або відбивати ультрафіолетові промені, підвищувати світлочутливість таких покритих таблеток.

Відмінними пігмент-зв'язуючими властивостями характеризуються поліметакрилати. Для нанесення "підшару" на поверхню таблеток-ядер з метою корекції кольору необхідно додавати від 2 до 3 мг/см² пігменту, що може бути включений у плівку товщиною від 10 до 15 мкм, із вмістом сухого полімеру від 1 до 1,5 мг/см² [1].

Для стабілізації латексних дисперсій, які містять пігменти або електроліти, рекомендується додавати емульгатори та стабілізатори, такі, як полісорбати, карбоксиметилцелюлоза натрію низької в'язкості, полівінілпіролідон, додецилсульфат. Залежно від виду і кількості дестабілізуючих ексципієнтів у складі системи необхідно додавати стабілізатори у кількості від 2,5 до 10 % (у розрахунку на суху масу полімеру). Стабілізуючі агенти вводять у склад аніонних латексів. Неіонні емульгатори, наприклад, етери сорбіту, використовують у процесах емульсійної полімеризації [31].

Висновки. Розглянуто основні марки плівкоутворювачів, які забезпечують утворення кишково-розчинного покриття на таблетках. Проаналізовано вплив пластифікаторів, сурфактантів, пігментів та барвників на процес формування оболонки таблеток, які забезпечують вивільнення діючих речовин у кишечнику. Вибір компонентів плівкоутворюючої системи визначається їх фізико-хімічними, технологічними властивостями, кількостями та особливістю взаємодії.

Література

1. Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms / edited by James W. McGinity, Linda A. Felton. – 3rd ed. – 510 p.
2. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад.: І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін.; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
3. Современные пленочные покрытия в технологии таблеток / К. В. Алексеев, С. А. Сизяков, Е. В. Блинс-

- кая [и др.] // Фармация. – 2009. – № 8. – С. 45–49.
4. Shellac used as coating material for solid pharmaceutical dosage forms: understanding the effects of formulation and processing variables / N. Pearnchob, A. Dashevsky, J. Siepmann [et al.] // STP pharma sci. – 2003. – Vol. 13, №6. – P. 387–396.
5. Pearnchob N. Pharmaceutical applications of shellac: moisture-protective and taste-masking coatings and extended-release matrix tablets / N. Pearnchob, J. Siepmann, R. Bodmeier // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 2003. – Vol.29, № 8. – P. 925–938.

6. Грубник І. М. Оптимізація технології одержання таблеток антидіабетичної дії та контроль їх якості / І. М. Грубник, П. Д. Пашнев, П. П. Пашнев // Вісник фармації. – 2006. – № 3(47). – С. 22–25.
7. Roxin P. Characterization of cellulose acetate phthalate (CAP) / Pernilla Roxin, Anders Karlsson, Satish K. Singh // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1998. – Vol.24, № 11. – P. 1025–1041.
8. Karlsson A. Thermal and mechanical characterization of cellulose acetate phthalate films for pharmaceutical tablet coating: Effect of humidity during measurements / Anders Karlsson, Satish K. Singh // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1998. – Vol.24, № 9. – P. 827–836.
9. Steuernagel C.R. Latex systems for controlled release coating / C.R. Steuernagel, A.M. Ortega, J. Wallace // Boca Raton: CRC Press. – 1998. – P. 18–49.
10. Практический курс покрытия пленочной оболочкой фармацевтических дозированных форм с использованием оидрагитов Eudragit / Леманн Клаус и др. – Germany: Pharma polymers, 2002. – 199 с.
11. Технічна інформація фірми Rohm Pharma GMBH
12. Lehmann K. Acrylic lattices from redispersable powders for personal and transdermal drug formulations / K. Lehmann // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1986. – Vol.12, № 3. – P. 265–287.
13. Jambhekar S. S. Influence of formulation and other factors on the release of chlorpheniramine maleate from polymer coated beads / S. S. Jambhekar, P. J. Breen, Y. Rojanasakul // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1987. – Vol.13, № 15. – P. 2789–2810.
14. Effect of ageing on the release of indomethacin from solid dispersions with Eudragit / M. Loverich, F. Nobile, F. Rubessa [et al.] // Int.J.Pharm. – 1995. – Vol.131, № 12. – P. 247–255.
15. Bhanja R. In-vitro release kinetics of salbutamolsulphate microcapsules coated with both Eudragit / R. Bhanja, T. K. Pal // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1994. – Vol. № 20. – P. 375–386.
16. Radiolabelling of polymer microspheres for scintigraphic investigations by neutron activation 4. Pharmacoscintigraphic study of colon-targeted Eudragit RS-sulphapyridine microspheres in human volunteers / P. J. Watts, C. G. Wilson, M. C. Davies [et al.] // Int. J. Pharm. – 1994. – Vol.102, № 1-3. – P. 101–108.
17. Thassu D. Controlled transdermal mucolytic delivery systems / D. Thassu, S.P. Vyas // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1996. – Vol. 17, № 4. – P. 561–576.
18. Jenquin M. Characterization of acrylic resin matrix films and mechanism of drug polymer interactions / M. Jenquin, J.W. McGinity // Int. J. Pharm. – 1994. – Vol.101, № 1–2. – P. 23–34.
19. Технічна інформація компанії <http://www.pharmaceuticals.basf.com/Kollicoat2012/Kollicoatmae.aspx>
20. Технічна інформація компанії <http://www.colorcon.com>
21. Технічна інформація компанії <http://retectma.com.mx/pdf/selectchemie>
22. Вивчення процесу покриття таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотріазоліном у псевдозрідженому шарі / О. В. Тригубчак, Л. І. Ку-черенко, Г. В. Георгієвський [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 1(8). – С. 78–81.
23. Дегтярьова К. О. Обґрунтування вибору захисного покриття при розробці таблеток гепатопротекторної дії / К. О. Дегтярьова, О. І. Тихонов // Сучасні досягнення фармацевтичної технології: III наук.-практ. конф., 21–23 лист. 2012р. : матеріали конф. – м. Харків, 2012. – С. 57–58.
24. Obeidat W. M. Preparation and evaluation of Eudragit S 100 microspheres as pH-sensitive release preparations for piroxicam and theophylline using the emulsion-solvent evaporation method / W. M. Obeidat, J. C. Price // J Microencapsul. – 2006. – №23(2). – P. 195–202.
25. Riedel A. Degradation of omeprazole induced by enteric polymer solutions and aqueous dispersions: HPLC investigations / A. Riedel, C. S. Leopold // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 2005. – Vol.31, № 2. – P. 151–160.
26. Riedel A. Quantification of omeprazole degradation by enteric coating polymers: an UV-VIS spectroscopy study / A. Riedel, C. S. Leopold // Pharmazie – 2005. – Vol.60, № 2. – P. 126–130.
27. Moore K.L. Physicochemical properties of Opadry, Coateric, and Surelease / K.L. Moore // New York : Marcel Dekker. – 2008. – P. 303–315. (Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms / edited by James W. McGinity, Linda A. Felton. – 3rd ed. – 510 p.)
28. Bothmann V. Preparation of pellets in a laboratory rotor granulator / V. Bothmann, W. Schidt, W. Meehnert, K.-H. Fromming // Pharm. Ind. – 1994. – Vol.56, № 6. – P. 570–573.
29. Kotler K. Influence of plasticizers on the physical-chemical properties of Kollicoat SR 30 D-films / K. Kotler, F. Ruchatz // Pharm.Sci. – 1999. – Suppl.1. – P. 4225.
30. Rock T. C. A new in-vitro test model to predict the suitability of films for colon targeting / T. C. Rock, I. Grellman, G. Schepky [et al.] // Proc. 3rd World Meeting APV/APGI, 3/6 April 2000. – Berlin, 2000. – P. 187–188.
31. Enteric coated hard gelatin capsules / edited by Karl Thoma, Karolina Bechtold. – 2000. – 17 p.
32. Evaluation of hypromellose acetate succinate (HPMCAS) as a carrier in solid dispersions / Tanno Fumie, Nishiyama Yuichi, Kokubo Hiroyasu [et al.] // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 2004. – Vol.30, № 1. – P. 9–17.
33. Aiedeh K. Evaluation of chitosan succinate and chitosan phthalate as enteric coating polymers for diclofenac sodium tablets / K. M. Aiedeh, M. O. Taha, H. J. Al-Khatib // Drug Deliv. Sci. and Technol. – 2005. – Vol. 15, № 3. – P. 207–211.
34. Variation of composition of enteric formulation based on Kollicoat MAE 30 D / A. Floßer, K. Kotler, H.-B. Reich [et al.] // Drug Dev. Ind. Pharm. – 2000. – Vol.6, № 2. – P. 177–187.
35. Comparative studies with Kollicoat MAE 30 D and Kollicoat MAE 30 DP in aqueous spray dispersions and enteric coatings on highly swellable caffeine cores / C. Dangel, G. Schepky, H.-B. Reich [et al.] // Drug Dev. Ind. Pharm. – 2000. – Vol.26, № 4. – P. 415–421.
36. AlKhatib Hatim Samir Modelling of the effects of triethyl citrate and curing conditions on drug release from film-

coated tablets / Samir Hatim AlKhatib, Adel Sakr // Pharm. Ind. – 2005. – Vol.67, № 2. – P. 237–242.

37. Juhue D. Effect of surfactant post added to latex dispersions on film formation: A study by atomic force microscopy / D. Juhue, J.Lang // Langmuir. – 1993. – Vol.9, № 3. – P. 792–796.

38. Gopferich A. The influence of endogenous surfactant on the structure and drug release properties of Eudragit NE 30 D – matrices / A. Gopferich, G. Lee // J. Contr. Rel. – 1992. – Vol.18, № 2. – P. 1333–144.

39. Study of crystallization of endogenous surfactant in

Eudragit NE 30 D – free films and its influence on drug release properties of controlled release diphenhydramine HCl pellets coated with Eudragit NE 30 D / A.Y. Lin, N.A. Muhammad, D. Pope [et al.] // AAPS Pharm. Sci. – 2001. – Vol.3, № 2. – P. 14.

40. Properties of aqueous, plasticizer-containing ethyl cellulose dispersions and prepared films in respect to the production of oral extended release formulation / B. C. Lippold, B. H. Lippold, B. K. Sutter [et al.] // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1990. – Vol.16, № 11. – P. 1725–1747.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

М. Б. Демчук, С. М. Гуреева¹, В. П. Марценюк, Т. А. Грошовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

¹ПАО "Фармак"

Резюме: обобщены литературные источники относительно технологических аспектов использования различных материалов для нанесения кишечнорастворимого покрытия на таблетированные лекарственные формы.

Ключевые слова: кишечнорастворимые покрытия, пленкообразователи, пластификаторы, поверхностно-активные вещества, пигменты, красители.

MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF TABLET MEDICATIONS

M. B. Demchuk, S. M. Hureyeva¹, V. P. Martsenyuk, T. A. Hroshovi

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

¹JSC "Farmak"

Summary: the literary resources regarding technological aspects of using of different materials for forming of enterosoluble coating on the tablet dosage forms were summarized.

Key words: enteric-soluble coating, film creators, plasticizers, surfactants, pigments, dyes.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. Г. Ярних

УДК 615.811.2

СУЧАСНИЙ СТАН І ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ГІРУДОТЕРАПІЇ

©О. О. Ващенко¹, К. Ф. Ващенко¹, І. С. Куплевська²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

²Медичний центр гірудотерапії "Гірудомед", Львів

Резюме: у статті проаналізовано та структуровано інформацію щодо застосування гірудотерапії (лікування п'явками медичними) в сучасних умовах у різних галузях медицини. Показано ефективність гірудотерапії при лікуванні багатьох захворювань як у комплексній терапії, так і самостійного методу з науковим обґрунтуванням результатів.

Ключові слова: п'явки медичні, гірудотерапія.

Вступ. Значний прогрес у галузі медицини та фармакології сприяв появі великої кількості ефективних лікарських засобів для терапії багатьох нозологій. Проте широке застосування синтетичних препаратів стало причиною формування таких негативних наслідків, як фармакозалежність та алергічні реакції. Звідси – підвищена увага до немедикаментозних методів лікування, зокрема, до гірудотерапії (ГТ) [6, 27].

ГТ має багатовікову історію. Із 400 видів п'явок, відомих науці, лише один вид – п'явка медична (ПМ) та три його підвиди застосовують в медицині [25, 31]. Результати багаторічних спостережень доводять, що біологічно активні речовини (БАР), які продукуються ПМ, чинять лікувальний ефект при багатьох хворобах [1, 10, 22, 42]. ГТ застосовують при захворюваннях нервової, серцево-судинної, шлунково-кишкової, сечостатевої систем, при ендокринних, ЛОР-захворюваннях тощо [13, 33, 38, 39].

В Україні ГТ є доволі популярним методом лікування, проте все ще не належить до методів офіційної медицини, хоча в інших країнах світу прогрес у цьому напрямку значно помітніший [22]. Так, наприклад, Управління з контролю якості за харчовими продуктами і лікарськими засобами США у 2008 році прирівняло ПМ до виробів медичного призначення [41]. Тому мета роботи – проаналізувати та структурувати інформацію щодо застосування ГТ в сучасних умовах у різних областях медицини.

Методи дослідження – інформаційний пошук, групування та систематизація даних, логічний аналіз.

Результати й обговорення. ПМ визнана "фармацевтичною міні-фабрикою", що виробляє збалансований комплекс БАР, який надає багатосторонній вплив на людину [7]. Сучасна наука, на відміну від даних перших гірудотера-

певтів, володіє детальними відомостями про склад секрету слинних залоз ПМ, його вплив на окремі системи і органи, а також на організм людини в цілому [22, 40].

Відомо, що терапевтична дія ПМ досягається завдяки таким чинникам: ПМ прокушує шкіру тільки в рефлекторних точках (точках акупунктури); ПМ виділяє в кров'яне русло слину, що містить гаму фізіологічно активних речовин, помірною дією яких приводить до нормалізації патологічного процесу; ПМ здійснює механічне розвантаження кровообігу (у місці перфорації шкіри судини звужуються, а у віддалених ділянках – розширюються, забезпечуючи перерозподіл крові). Окрім того, ПМ активує нейрогуморальні механізми адаптації організму пацієнта на клітинному рівні [7].

Встановлено, що секрет слинних залоз ПМ володіє такими сильнодіючими ефектами, як: антикоагулюючий, тромболітичний, гіпотензивний, протизапальний, імуностимулюючий, бактеріостатичний і анальгетичний. До того ж, ферменти ПМ підвищують захисні властивості крові [1, 7, 13].

У секреті слинних залоз ПМ, окрім гірудину, інгібітора ферменту тромбіну, виділено ряд інших БАР. Серед них інгібітори трипсину і плазміну (бделіни), інгібітори α -хімотрипсину, хімазину, субтилізину, протеаз гранулоцитів – еластаза і катепсин G (егліни), інгібітор фактора X згортання крові та інгібітор калікреїну плазми крові; високоспецифічні ферменти: гіалуронідаза, де-стабілаза, аспіраза, колагеназа, тригліцерідаза і хлостерин-естераза, а також ряд сполук, які мають дію, подібну до простагліну та його стабільних аналогів (т. зв. п'явкові простаноїди) і дію, подібну до гістаміну, та інші [1, 7].

Найчастіше ГТ застосовують для лікування порушень гемостазу [7,18-20]. БАР, які містять-

ся в секреті ПМ, виділяються нею в кровообіг, інгібують внутрішній механізм згортання крові на ранній стадії його активації. Секрет ПМ блокує активність калікреїну і фактора XII згортання крові, а також зв'язує іони кальцію, у присутності яких відбувається активація фХІ в фХІа. Окрім того, секрет ПМ блокує адгезію та агрегацію тромбоцитів [8]. Таким чином відбувається раціональне блокування каскаду згортання крові на рівні первинного сигналу. П'явковий секрет не впливає на активацію зовнішнього механізму згортання, зумовленого вивільненням тканинного тромбопластину внаслідок значного пошкодження судинної стінки. Якщо ж відбувається генералізована активація системи згортання крові і при цьому продукується значна кількість тромбіну, незалежно від блокади внутрішнього механізму згортання крові, секрет слинних залоз ПМ інгібує активність тромбіну завдяки наявності гірудину. У разі недостатності антипрокоагулянтного потенціалу секрету ПМ та утворення фібринового згустку вступає в дію дестабілаза, яка забезпечує руйнування стабілізованого фібрину, тобто спостерігається система "підстрахування" одного протитромботичного механізму іншим [9, 19].

Гематотропний комплекс БАР у складі секрету слинних залоз ПМ дозволяє ефективно нівелювати патологічні зрушення в системі гемостазу та церебральної гемодинаміки без використання синтетичних антикоагулянтів і антиагрегантів. Застосування ГТ в комплексному лікуванні хворих з транзитними ішемічними атаками призводить до оптимізації судинно-тромбоцитарного і плазмового гемостазу, покращення клінічних та гемодинамічних показників мозкового кровообігу, дозволяє уникнути тромбіндукуючих реакцій і запобігти розвитку ішемічних інсультів. Комплексне лікування із застосуванням ГТ має позитивний вплив на реологічні параметри крові з вираженою дією як на судинно-тромбоцитарну, так і на коагуляційні ланки гемостазу [23].

БАР секрету ПМ проявляють гіпотензивну дію, яка зумовлена не стільки механічним розвантаженням кровообігу в процесі кровосмоктяння, скільки дією низькомолекулярних сполук, що продукуються ПМ. Зазначені речовини мають також здатність знімати спазм судин, підвищуючи постачання тканин киснем та іншими поживними речовинами; розширювати їх, знижуючи артеріальний тиск крові; виявляють протинабряковий і знеболюючий ефекти [8, 33].

Секрет слинних залоз ПМ має холестеринестеразною і ліпазною активність, проявляючи протиатеросклеротичну дію [9]. Так, фермент аспіраза підвищує активність ліпопротеїдліпази,

в результаті чого в плазмі крові знижується концентрація загального холестерину і ліпопротеїдів низької щільності та підвищується толерантність до глюкози [29]. БАР слини ПМ мають також захисний вплив на ендотеліальний покрив і нормалізують проліферативну активність інтими судинної стінки [7, 29]. ГТ можна застосовувати для лікування пацієнтів з грубим, гемодинамічно значущим атеросклеротичним ураженням артерій ший і мозку, де підвищення рівня загального холестерину та дисліпідемія є загальновизнаними факторами прогресу атероматозу і ризику інсульту. Таким чином, БАР ПМ впливають не тільки на гемодинаміку, показники агрегації тромбоцитів, а й на порушення в ліпідному обміні [29].

Детально вивчено механізм протизапальної дії секрету ПМ. Так, слина ПМ має здатність блокувати амідолітичну та кініногеназну активності калікреїну плазми людини, при цьому інгібується утворення кінінів, які є медіаторами запалення. Значний протизапальний ефект мають егліни, інгібітори еластази і катепсину G гранулоцитів людини [7, 26]. До того ж, кінінази, виявлені в секреті слинних залоз ПМ, знижують активність альгогенного фактора брадикініну, забезпечуючи тим самим знеболювальний ефект [1, 28].

ГТ ефективна не тільки в гострий період запального процесу. Після його завершення у вогнищі запалення відбувається лізис і елімінація зруйнованих тканин. Комплекс вищезгаданих сполук забезпечує розсмоктувальну дію, що особливо ефективно для усунення крововиливів і утворених гематом. Надалі, при розвитку процесів рубцювання, за рахунок протеолітичних ферментів, використання ПМ дозволяє зменшити надмірне утворення колагену, а при застосуванні їх на етапі сформованого рубця або наявності спайок – призводить до значного зменшення останніх [8].

Результативним є застосування ГТ при лікуванні запальних захворювань м'язів, суглобів, навколосуглобових сумок і тканин [9, 15, 19]. ПМ показані при початкових стадіях коксартрозу (I і II стадій). Дія п'явкових ферментів подібна за дією до м'яких хондропротекторів, до того ж, ПМ відновлюють кровообіг у ділянці ураженого суглоба [12]. Застосування ПМ у комплексному лікуванні ревматоїдного артриту сприяє покращенню стану антиоксидантного захисту, зниженню активності процесів ліпопероксидації, а також зменшує продукцію протизапальних цитокінінів, нормалізує ендотеліальну функцію і збільшує клінічну ефективність проведеної терапії [15].

Лікування ПМ призводить до відновлення капілярного кровообігу і лімфатичного дренажу

вання, покращення інтерстиціального транспорту при одночасному покращенні реології крові та активізації місцевих імунних процесів у вогнищі запалення [9]. Тому ГТ рекомендована при хронічних пародонтитах, що підтверджується даними клінічних обстежень, динамікою зниження пародонтальних і гігієнічних індексів, параметрами газорозрядної візуалізації [5].

Секрет слинних залоз ПМ також характеризується вираженою бактерицидною і бактеріостатичною дією [7]. Фагоцитарна активність нейтрофілів при лікуванні ПМ підвищується у два рази [9].

Застосування ГТ підтвердило свою ефективність при лікуванні хворих із різноманітною хірургічною патологією для профілактики післяопераційних інфільтратів, післяопераційних тромбофлебітів, при синдромі дефіциту венозного відтоку, при запальних процесах (панариціях, фурункулах, карбункулах, абсцесах тощо) [6, 27]. БАР ПМ забезпечують успішне використання ГТ для нормалізації мікроциркуляції і "приживлення" автотрансплантантів при реконструктивній хірургії. Колагеназа, що міститься в секреті ПМ, забезпечує розсмоктування рубцевої тканини [7]. Включення в комплекс лікувальних заходів ГТ при лікуванні трофічних виразок нижніх кінцівок венозної етіології значно прискорює процес загоєння трофічної виразки, стимулюючи формування грануляційної тканини і подальшу епітелізацію, що сприяє покращенню фізичного та психоемоційного стану хворих [19].

ГТ може застосовуватись в комплексному лікуванні пацієнтів із хворобою Пертеса на будь-якій стадії захворювання. П'явковий секрет нормалізує активність лізосомального ферменту кислоти ДНК-ази при хворобі Пертеса, що може відображати його позитивний вплив на обмінні процеси в сполучній (кістковій) тканині. ГТ підвищує електричну активність м'язів, які забезпечують рух у тазостегновому суглобі, що свідчить про покращення рівня кровопостачання м'язового апарату [21].

Після проведення курсу ГТ значно покращується стан пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, таких як гастрит, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, хронічний панкреатит і навіть цироз печінки, хронічний коліт, геморої [18, 27].

Доказана ефективність використання ПМ для лікування хворих з наркотичною і алкогольною залежністю [4]. ГТ має позитивний модулювальний вплив на параметри вегетативної нервової системи; біоелектричну активність головного мозку та церебральну гемодинаміку. Визначено виражений детоксикаційний ефект вказаної терапії, тому можна рекомендувати метод ГТ до

широкого застосування в клінічній наркології, зокрема, в період розгорнутої симптоматики стану відміни у наркологічних хворих [3].

Лікувальний ефект ГТ, що складається з рефлекторного, механічного та біологічного факторів, має значний клінічний потенціал в оториноларингології. Використання ПМ в ЛОР-патології присвячені роботи багатьох науковців [3, 11, 14, 32]. ГТ показана в комплексному лікуванні гострої та хронічної сенсоневральної приглухуватості, гострого середнього і зовнішнього отиту з вираженим больовим синдромом, адгезивного отиту, при невралгії трійчастого нерва на тлі запальних змін у навколоносових пазухах, вушних шумах і травмах вушної раковини та зовнішнього слухового проходу [36]. Ефективність застосування ПМ при сенсоневральній приглухуватості підтверджується позитивною клінічною та аудіологічною динамікою, реєстрацією після проведеного лікування збільшення вмісту кисню в привушних тканинах, скороченням середнього часу перебування пацієнтів в стаціонарі і часу непрацездатності [7, 15]. А результати досліджень С. В. Морозової та співавт. [24] показали, що застосування ГТ в комплексному лікуванні хворих з кохлеовестибулярними порушеннями в більшості випадків дозволяють досягнути позитивного клінічного ефекту, суттєво зменшити інтенсивність шуму у вухах, покращення кохлеовестибулярних параметрів.

ГТ застосовується також при очних захворюваннях [2,30]. Так, при лікуванні глаукоми спостерігаються зміни в гемореології, переважно за рахунок впливу на коагуляційну ланку гемостазу, про що свідчать подовження часу згортання крові та активованого часткового тромбопластиновий час. Покращення властивостей плинності крові веде до нормалізації інтраокулярної та церебральної гемодинаміки і, як наслідок, гідродинаміки ока, підвищенню функціональної активності сітківки. Окрім того, в умовах більш комфортного рівня внутрішньоочного тиску збільшується надходження нейротрофічних факторів до гангліозних клітин сітківки, підвищуючи їх стійкість до ішемії [37].

В акушерстві та гінекології ПМ давно та успішно застосовують при запальних захворюваннях (ендо-, пери-, параметритах, аднекситах), гнійно-септичних ураженнях у післяпологовий період, патології з боку молочних залоз (інфільтраціях та будь-яких формах маститу), тромбофлебитах вен тазу, клімаксі [8, 16, 27].

Екстракт ПМ активно діє на білковий, жировий, водно-сольовий обмін в шкірі; під його впливом збільшується синтез ДНК і білка в клітинах шкіри людини, стимулюються проліферативні процеси, значно зростає вміст водорозчинного

білка [10, 26, 31, 34]. Тому ГТ широко застосовують при шкірних захворюваннях: псоріазі, нейродерміті, вовчаку, екземі, фурункульозі, склеродермії, еритродермії, бородавках, облісінні, іхтіозі, вугровій хворобі, постакне [8, 19, 28].

У літературі є дані, що стосуються імунних аспектів ГТ. Як вже було сказано вище, встановленим є факт стимулюючого впливу секрету слинних залоз ПМ на фагоцитарну активність нейтрофілоцитів, а також антикомплементарної активності секрету [35]. Є відомості про активуючий вплив БАР п'явки на лімфоцити периферичної крові хворих. Це дає підставу вважати, що більшість терапевтичних впливів ГТ проходить через її імуномодуючі ефекти [17].

Отже, ПМ містить збалансований комплекс БАР, здатний нормалізувати порушену взаємодію систем в організмі в цілому [10, 19]. Поряд з тим, як і для будь-якої іншої терапії, існують певні стани та захворювання, при яких ГТ протипоказана. До них відносять вагітність, загальну перевтому, гіпотонію, гострі психічні розлади, геморагічні захворювання, абсолютну гемофілію, важка анемія, алергію на п'явки, активний туберкульоз, гарячку [39]. На сьогодні традиційна ГТ переростає в більш широке поняття, яке включає не тільки постановку ПМ на шкірні покриви людини, але і нашкірні аплікації БАР ПМ у

вигляді масажу, водних процедур і мазевих аплікацій [26].

Окрім терапії укусами ПМ, розроблені лікарські засоби на основі ПМ, а саме [8]:

- препарати I покоління, які містять комплекс БАР (п'явіт, гірудон);
- препарати II покоління – окремі БАР (дестабілаза, гірудин, простаноїди);
- препарати III покоління – рекомбінантні форми БАР п'явок, отримані методом генної інженерії (рекомбінантна дестабілаза).

В Україні випускають косметичні креми, гелі, мазі, що містять екстракт ПМ [31]. Застосування продукції з п'явкової сировини підсилює і прискорює ефекти комплексної ГТ, оскільки поліфункціональні БАР ПМ, всмоктуючись через шкіру в капілярний кровообіг, діють не тільки місцево, але також чинять загальну резорбтивну дію.

Висновки. Застосування ПМ має досить глибоке наукове підґрунтя. Результати інформаційного аналізу свідчать про перспективність застосування ГТ для лікування багатьох захворювань як у комплексному лікуванні, так і самостійного методу. Впровадження в клінічну практику лікарських засобів на основі ПМ дозволить покращити якість і підвищити ефективність медичної допомоги при численних хворобах.

Література

1. Баскова И. П. Гирудотерапия: наука и практика / И. П. Баскова, Г. С. Исаханян. – М. : Медицина, 2004. – 508 с.
2. Белецкая Т. А. Гирудотерапия как метод лечения глаукомы / Т. А. Белецкая // Сиб. мед. обозрение. – 2006. – № 5. – С. 23–25.
3. Верещак О. В. Використання медичних п'явок у комплексному лікуванні хворих на опійну наркоманію / Е. В. Верещак // Ліки України. – 2004. – № 9. – С. 143–144.
4. Верещак Е. В. Динамика клинко-психопатологической симптоматики в процессе гирудотерапии у пациентов с алкогольной зависимостью / Е. В. Верещак // Український вісник психоневрології. – 2006. – Т. 14, № 3 (48). – С. 64–65.
5. Вилова Т. В. Гирудотерапия в комплексном лечении гингивита у лиц молодого возраста / Т. В. Вилова, М. А. Девяткова // Мед.-биол. проблемы Центр. Черноземья на рубеже XX и XXI веков: сб. тр. 68 итог. науч. сес. КГМУ и Отд.-ния мед.-биол. наук Центр. Чернозем, центра РАМН. – Курск, 2002. – № 2. – С. 20–21.
6. Вплив гірудотерапії на показники цитокінового профілю крові у хворих на рецидивуючу бешіху на тлі варикозної хвороби вен гомілки / І. І. Зельоний, Л. В. Кузнецова, В. М. Фролов [та ін.] // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 13, № 1. – С. 52–55.
7. Галимова И. А. Научные основы гирудотерапии / И. А. Галимова // Альтернативная медицина. – 2004. – № 2. – С. 28–31.
8. Геращенко Л. Все о пиявке. Гирудотерапия для разных типов людей / Л. Геращенко. – СПб. : Питер, 2007. – 256 с.
9. Геращенко Л. Вам поможет медицинская пиявка: энциклопедия гирудотерапии / Л. Геращенко, Г. Никонов. – М. : АСТ, Астрель, 2005. – 336 с.
10. Гирудотерапия / Л. В. Кузнецова, В. М. Фролов, Т. П. Гарник [та ін.]; за ред. д.м.н., проф. Л. В. Кузнецовой. – Вінниця, 2010. – 236 с.
11. Григорьев Г. Н. Гирудорефлексотерапия нейросенсорных кохлеовестибулярных нарушений сосудистого генеза / Г. Н. Григорьев, Р. П. Крымская // Лечение пиявками и препаратами из них. – М., 1998. – С. 1–44.
12. Евдокименко П. В. Терапевтическое лечение артроза тазобедренного сустава – лечение коксартроза без операции [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.evdokimenko.ru/glav.html>
13. Жаров Д. Г. Секреты гирудотерапии / Д. Г. Жаров. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2003. – 320 с.
14. Журавский С. Г. Гирудотерапия у больных сурдологического профиля: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. Г. Журавский. – СПб., 2000. – 20 с.
15. Захарова О. А. Патогенетическое обоснование

- гирудотерапии у больных суставной формой ревматоидного артрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. А. Захарова. – Чита, 2008. – 22 с.
16. Зятіна О. М. Перспективи застосування гірудотерапії при запальних захворюваннях придатків матки / О. М. Зятіна // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії: наук.-практ. журнал. – 2006. – Т. 6, вип. 3 (15). – С. 170–173.
17. Изучение иммуностропного действия биологически активных веществ медицинской пиявки / А. К. Фролов, Е. Р. Федотов, В. В. Копейка [и др.] // Наука, освіта, реабілітація: матер. IV Міжнарод. науково-методич. конф. – Луганськ : Знання, 2005. Вип. IV. – С. 161–163.
18. Исаханян Г. С. Гирудотерапия в клинике внутренних болезней / Г. С. Исаханян. – Ереван : Айстан, 1991. – 176 с.
19. Каменев О. Ю. Лечение пиявками – теория и практика гирудотерапии / О. Ю. Каменев, А. Ю. Барановский. – СПб. : Весь, 2010. – 302 с.
20. Левшина И. А. Влияние гирудотерапии на показатели коагуляционного гемостаза у больных с дисциркуляторной энцефалопатией / И. А. Левшина // Український вісник психоневрології. – 2002. – Т. 10, вип. 1 (30). – С. 56–57.
21. Майоров А. Н. Гирудотерапия в комплексном лечении болезни Легга-Кальве-Пертеса / А. Н. Майоров, С. В. Тарасенко, А. Л. Гуш // Актуальные проблемы хирургии: сб. науч. тр. – Рязань, 2000. – С. 179–183.
22. Медицинская пиявка – новые возможности для косметики [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.medee.ru/post/view/5501>.
23. Мирджурев Э. М. Влияние гирудотерапии на показатели гемостаза у больных с транзиторными ишемическими атаками / Э. М. Мирджурев, М. А. Бахадирова, Н. О. Эргашева // Научно-практический журнал : Врач-аспирант. – 2009. – № 8 (35). – С. 603–608.
24. Морозова С. В. Гирудотерапия в лечении периферических кохлеовестибулярных нарушений сосудистого генеза / С. В. Морозова, О. В. Аксенова // Вестник оториноларингологии. – 2009. – № 4. – С. 51–53.
25. Нечепорук Н. Гирудотерапія – це перспективний метод лікування / Н. Нечепорук [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://medvisnyk.org.ua/content/view/1774/28/>.
26. Никонов Г. И. Гирудология и гирудотерапия: (о медицинской пиявке) / Г. И. Никонов, Е. А. Титова // Новая аптека. – 2000. – № 12. – С. 20–23.
27. Осипова Л. С. Клінічні аспекти гірудотерапії / Л. С. Осипова, П. В. Грішило, Т. Г. Старунова [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://allergo.kiev.ua/category_76.html.
28. Павлий В. В. Гирудотерапия в современной медицине, дерматологии и косметологии / В. В. Павлий, Л. Л. Загоруева // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2013. – № 1. – С. 62–63.
29. Поспелова М. Л. Влияние гирудотерапии на состояние липидного спектра крови у пациентов с гемодинамически значимыми атеросклеротическими поражениями артерий шеи и мозга / М. Л. Поспелова // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/100-4985>.
30. Прокофьева Г. Л. Гирудотерапия в глазной практике / Г. Л. Прокофьева, В. П. Можеренков // Медицинская сестра. – 2003. – № 2. – С. 32–33.
31. Рыжова В. Медицинская пиявка – новые возможности для косметики / В. Рыжова // Фармацевтический вестник. – 2005. – № 32. – С. 30.
32. Сенчукова С. Р. Гирудотерапия в комплексном лечении шума в ушах у больных с сенсоневральной тугоухостью сосудистого генеза / С. Р. Сенчукова, Г. М. Никулина // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3 (часть 2). – С. 369–371.
33. Сучасні підходи до гірудорефлексотерапії при захворюваннях серцево-судинної системи / Л. В. Кузнецова, В. М. Фролов, М. О. Пересадин [та ін.] // Український морфологічний альманах. – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 32–35.
34. Толстой В. А. Феномен медицинской пиявки: от старинных рецептов к удивительным открытиям: методическое пособие / В. А. Толстой. – 2000. – 62 с.
35. Фролов В. М. Динаміка показників фагоцитарної активності моноцитів периферичної крові у хворих з синдромом психоемоційного вигорання при гірудотерапії / В. М. Фролов, Т. П. Гарник, Н. А. Пересадин [та ін.] // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 4. – С. 175–178.
36. Щетініна О. О. Лікування гострої та хронічної патології вуха із застосуванням медичної п'явки *Hirudo medicinalis* та лікарських засобів на її основі: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. О. Щетініна. – К., 2001. – 20 с.
37. Beletskaya T.A. Hirudotherapy of eye diseases from a position of traditional Chinese medicine / T.A Beletskaya, D.A. Timofeev // Abstracts of the XII International Symposium of Russia – Japan Medical exchange. – Krasnoyarsk, 2005. – P. 450–451.
38. Hirudotherapy / Leech therapy: Applications and Indications in Surgery / Swaid Abdullah, Latief M. Dar, Adil Rashid, Anita Tewari // Arch. Clin. Exp. Surg. – 2012. – Vol. 1 (3). – P. 172–180.
39. Leech Therapy – A Holistic Approach of Treatment in Unani (Greek-Arab) Medicine / Azad Hussain Lone, Tanzeel Ahmad, Mohd Anwar [et al.] // Anc Sci Life. – 2011. – Vol. 31 (1). – P. 31–35.
40. Medicinal leeches and hirudotherapy / A. Godekmerdan, S. Arusan, B. Bayar, N. Saglam // Turkiye Parazit. Derg. – 2011. – Vol. 35 (4). – P. 234–239.
41. Sherman M. Leeches approved as medical devices / Sherman M. [Electronic resource]. – Access mode: <http://www.pharmacytimes.com/publications /issue/2005/2005-11/2005-11-5004>
42. Singh A.P. Medicinal leech therapy (hirudotherapy): a brief overview / A.P. Singh // Complement Ther. Clin. Pract. – 2010. – Vol. 16 (4). – P. 213–215.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГИРУДОТЕРАПИИ

А. А. Ващенко¹, К. Ф. Ващенко¹, И. С. Куплевска²

¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

²Медицинский центр гирудотерапии "Гирудомед", Львов

Резюме: в статье проанализирована и структурирована информация по применению гирудотерапии (лечение пиявками медицинскими) в современных условиях в различных областях медицины. Показана эффективность гирудотерапии при лечении многих заболеваний как в комплексной терапии, так и в качестве самостоятельного метода с научным обоснованием результатов.

Ключевые слова: пиявки медицинские, гирудотерапия.

CURRENT STATUS AND PROSPECTS OF HIRUDOTHERAPY APPLICATION

A. A. Vashchenko¹, K. F. Vashchenko¹, I. S. Kuplevska²

¹Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

²Medical Center of Hirudotherapy "Hirudomed", Lviv

Summary: information on the use hirudotherapy in different areas of medicine in modern conditions has been analyzed and structured in this paper. The efficiency of the hirudotherapy treatment of many diseases both in the treatment and as an independent method of scientific substantiation of the results was shown.

Key words: medical leeches, hirudotherapy.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським

УДК 615.417:615.322

СУЧАСНИЙ СТАН ВИРОБНИЦТВА ФІТОПРЕПАРАТІВ

©М. М. Васенда

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: у статті представлено літературний огляд виробництва фітопрепаратів, нові методи екстрагування.

Ключові слова: фітопрепарати, екстракція, методи екстрагування.

Останніми роками спостерігається розширення діапазону наукових пошуків щодо вивчення властивостей лікарських засобів рослинного походження та наукового обґрунтування доцільності широкого впровадження фітотерапії в клінічну медицину [1]. Це пояснюється перевагами фітотерапії при лікуванні різних захворювань, оскільки фітопрепарати проявляють виражену терапевтичну активність та мають менший спектр побічних ефектів, що дозволяє застосовувати ці лікарські засоби без ризику серйозних ускладнень [2].

Основною стадією виробництва фітопрепаратів є екстрагування рослинної сировини, зумовлене загальними законами масопередачі, властивостями рослинної клітини й фізико-хімічною спорідненістю екстрагенту й речовин, що витягуються. Екстракція – це складний процес, що включає діаліз, десорбцію, розчинення й дифузію, що перебігають довільно й одночасно як один загальний процес. У фармацевтичній промисловості екстрагування широко використовують при отриманні препаратів з лікарської рослинної сировини (настойки, екстракти рідкі, густі та сухі, екстракти-концентрати, максимально очищені (новогаленові) препарати, вилучення зі свіжих рослин тощо) та із сировини тваринного походження (препарати гормонів, ферментів і препарати "специфічної дії") [3].

Крім того, витяжки із рослинної сировини у вигляді настоек, густих, сухих екстрактів, застосовують для одержання таблеток [4, 5, 6], капсул [7, 8, 9], мазей, гелів [10, 11, 12, 13], супозиторіїв [14] та інших лікарських форм.

Усі існуючі способи екстрагування рослинної та тваринної сировини класифікують на статичні і динамічні. У статичних способах сировину періодично заливають екстрагентом і настоюють з перемішування чи без перемішуванням. У динамічних передбачається постійна зміна екстрагента або екстрагента та сировини. Серед статичних і динамічних способів екстрагування розрізняють періодичні, коли екстрагування однієї або декількох порцій сировини проводиться протя-

гом певного часу, та безперервні, що характеризуються безперервною подачею сировини та екстрагента в одному потоці – прямоточний або зустрічний рух сировини з екстрагентом – протитечійне екстрагування. В періодичних методах екстрагування подавання сировини і екстрагента здійснюють послідовно, періодично. До цих методів відносять мацерацію як одноступінчасту, так і багаступінчасту, перколяцію, реперколяцію, циркуляційну екстракцію, так звані "традиційні" методи екстрагування [15, 16, 17]. Але наука не стоїть на місці – вона інтенсивно розвивається, розробляють сучасне обладнання, створюються нові технології – передові методи одержання екстрактивних препаратів.

Прогресивним методом для повного вилучення природних фітокомплексів є метод двофазного екстрагування рослинної сировини системами незмішуваних розчинників різної полярності. Застосування як екстрагента однорідної суміші з двох, а іноді і більшої кількості розчинників дає змогу підвищити селективність екстрагента, а також змінити деякі властивості, що впливають на масопередачу (знижити міжфазний натяг, зменшити в'язкість). Цей метод відрізняється найбільшою роздільною здатністю, дозволяє одночасно екстрагувати ліпідні та гідрофільні сполуки [18, 19, 20].

Для покращення масообміну між твердою фазою та розчинником використовують механічні коливання сировини в екстрагенті. Це сприяє безперервному обтіканню твердих частинок рідиною. Низькочастотні коливання екстрагента можна створити за допомогою коливань усього корпусу апарату або застосувати окремі віброелементи; пульсаційно або періодично із змінною швидкістю подавати екстрагент на сировину. Поряд із вібраційними апаратами в процесах екстрагування широко застосовують і пульсаційні апарати, що мають значні переваги. При пульсаційному подаванні рідини підвищується швидкість масообміну, оскільки виникає рух рідини у тих ділянках, де він не виникає при механічних коливаннях [3, 16].

Фізичні властивості рослинної сировини під час екстрагування значною мірою змінюються і це негативно впливає на усі стадії технологічного процесу одержання концентрованої витяжки. Тому перспективним та актуальним напрямком розвитку технологічних рішень екстрагування рослинного матеріалу є розробка фізичних способів. Особливої уваги заслуговують ультразвукові кавітаційні технології [21]. Процес екстрагування ефективно відбувається за умов створення та підтримання в рідинному середовищі "розвиненої кавітації" при накладанні потужного ультразвукового поля, що забезпечує ефективне диспергування та перемішування сировини з екстрагентом [22]. Застосування ультразвуку прискорює процес екстрагування, покращує вилучення біологічно активних речовин. Поширення звукових хвиль в середовищі відбувається шляхом періодичного розрідження та стискування з частотою, що відповідає частоті коливань звукових хвиль, і амплітудою розрідження, що дорівнює амплітуді стискування. Це призводить до перемішування, нагрівання та кавітації екстрагента із сировиною, яку обробляють [3]. До недоліків даного методу можна віднести тривалу та потужну дію ультразвуку, це призводить до розігрівання розчину, а отже, до руйнування деяких біологічно активних речовин, крім того, ультразвукова обробка несприятливо діє на обслуговуючий персонал, а обладнання, що використовують, є складним та висококовартісним.

Останнім часом для інтенсифікації умов впливу на процес екстрагування застосовують різноманітні фізико-механічні ефекти, зокрема такі, що супроводжують гідродинамічну кавітацію [23, 24]. Гідродинамічна кавітація дозволяє інтенсифікувати процес масопередачі. Цей спосіб полягає в наступному: на подрібнену рослинну сировину подають екстрагент через так звані кавітаційні генератори (гідродинамічний, ультразвуковий, імпульсно-вихровий, електромагнітний).

Процес екстракції здійснюється за рахунок виникнення кавітаційно-кумулятивного поля, в якому використовується руйнуюча дія мікрострумків, шляхом високошвидкісного проникнення їх до твердої частинки. Перевагою даного методу є відсутність механічної дії, скорочення часу екстрагування, а також збільшується вихід екстрактивних речовин.

Перспективним є використання і вібраційних багатофункціональних апаратів, що дозволяють проводити кілька технологічних процесів: розчинення, розпарювання, фільтрацію, очищення витяжки від залишкової кількості екстрагента, кондуктивне сушіння й подрібнювання у вібро-

киплячому шарі. Відсутність газового теплоносія, повна герметизація робочого об'єму, скорочення часу технологічного процесу, екологічна чистота дозволяють отримати якісний продукт та зменшити праце-енерго витрати.

Процес екстрагування можна проводити в умовах кипіння рідини під вакуумом. Енергія, що виникає за рахунок вакуум-парогазового гідравлічного удару, руйнує кліткову оболонку. При цьому опір процесу екстрагування зникає і процес проходить значно швидше, а отриманий екстракт має вищу якість за рахунок відсутності мікрофлори в ньому. Інтенсифікація процесу відбувається завдяки періодичному утворенню та руйнуванню бульбашок газу, які утворюються на поверхні та всередині твердого тіла (рослинної сировини), що сприяє руйнуванню зовнішнього пограничного дифузійного шару [3, 25].

На кінетику екстрагування впливає попереднє оброблення сировини іонізуючим випромінюванням, що вносить зміни до структури твердих тіл. Раціональний вибір виду випромінювання і дози опромінення дають змогу збільшити швидкість процесів розчинення та екстрагування з сировиною мінерального і рослинного походження [3], одержувати продукт із необхідним рівнем мікробіологічної чистоти без застосування стерилізаційної обробки [26].

На сьогодні найефективнішою з усіх існуючих є технологія кріодроблення. Її використовують для запобігання руйнуванню активних компонентів рослини в процесі екстрагування. Кріодроблення вперше було застосовано в 1982 році з метою збереження цілісності компонентів рослин, що мають цілющі властивості. Суть методу полягає у подрібненні рослинної сировини до пилоподібного стану, що виключає використання високих температур, при яких відбувається втрата корисних речовин, що містяться в сировині. Подрібнення проводять в середовищі рідкого азоту при температурі -196°C , що дозволяє уникнути окислення біологічно активних речовин, а отже, зберегти корисні властивості компонентів рослинної сировини з метою досягнення найбільшого терапевтичного ефекту [27, 28].

Перспективною технологією фітопрепаратів, що містять леткі та нестійкі речовини (ефірні олії, серцеві глікозили, фітонциди), є екстракція зрідженими газами та екстракція надкритичними флюїдами (НКФ). При використанні як екстрагента зріджених газів таких, як бутан, пропан, азот, амоніак, діоксид вуглецю, фреони, аргон із температурою кипіння нижче кімнатної, процеси окислення, розкладання, втрати цінних речовин та зміна їх властивостей при випаровуванні не відбудеться, оскільки дані екстраген-

ти випаровуються при кімнатній температурі. Одержані витяжки зберігаю всі екстрагованні речовини в їх природному стані.

Перевага методу екстракції НКФ полягає в їх унікальних властивостях: густина і розчинювальна здатність близькі до рідини, а дифузійні властивості близькі до зріджених газів, а отже, забезпечується висока проникна здатність. Завдяки нульовому поверхневому натягу проходить миттєве заповнення порів та капілярів розчинником (екстрагентом) [29, 30, 31, 32]. Важливою характеристикою НКФ є те, що полярність та розчинювальна здатність залежать від температури та тиску. Так, при тиску 100-150 атм. надкритичний діоксид вуглецю екстрагує переважно гідрофобні компоненти, як при екстрагуванні зрідженими газами, а при тиску 400-600 атм., екстрагуються більш гідрофільні речовини, особливо якщо додати невелику кількість співрозчинників [31, 33, 34]. Різкі зміни розчинювальної здатності НКФ пояснюються тим, що при невеликому підвищенні тиску збільшується густина, яка має важливе значення при екстрагуванні [31, 33, 35]. Але, на жаль, надкритична технологія не може бути універсальним методом одержання

фітопрепаратів, оскільки для конкретної лікарської рослинної сировини та біологічно активних речовини необхідно підбирати умови НКФ- екстракції [36].

Інтерес становлять результати екстрагування рослинної сировини водою, що була не у надкритичному, а в субкритичному стані. Висока ефективність екстрагування субкритичною водою зумовлена зростанням розчинювальної здатності органічних сполук. Принципова відмінність даної технології від НК-екстракції полягає в тому, що при збільшенні температури (100 – 374 °C) та тиску змінюються фізико-хімічні властивості води, а саме зменшується її діелектрична проникність та в'язкість. Це призводить до того, що вода за полярністю стає близькою до органічних розчинників, таких, як метанол, етанол, тим самим забезпечує максимальне вилучення тих біологічно активних речовин, які не розчиняються у звичайній воді [37].

Таким чином, застосування нових технологій в процесі вилучення екстрактивних речовин дозволяють одержати доброякісні та ефективні лікарські засоби на основі рослинної сировини.

Література

1. Москаленко Д. Фітотерапія: стан и перспективи розвитку / Д. Москаленко // Здоров'я України – 2003. – № 81. Режим доступу до журналу <http://www.health-ua.org/archives/health/407.html>
2. Литвинець Є. А. Застосування та ефективність фітопрепаратів у лікуванні хворих на хронічний абактеріальний простатит / Є. А. Литвинець // Український науково-практичний журнал урологів, андрологів та нефрологів. – С. 29-32.
3. Вітенько Т. М. Теорія і практика екстрагування у фармацевтичній і харчовій промисловостях / [Т. М. Вітенько, Л. В. Соколова, Н. М. Белей та ін.]. – Тернопіль: В-во "Крок", 2012. – 200 с.
4. Логойда Л. С. Вивчення впливу допоміжних речовин на основні показники таблеток, що містять рослинні екстракти та гліцин / Л. С. Логойда, Л. В. Вронська, Т. А. Грошовий // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики – 2011. – № 3. – С. 52-55.
5. Денис А. І. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для створення таблеток на основі екстракту листя тополі китайської / А. І. Денис, Т. А. Грошовий // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 1. – С. 58-62.
6. Онишків О. І. Розробка складу та технології таблеток на основі фітоекстракту кори осики : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацев. наук : спец. 15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація / О. І. Онишків. – Львів, 2013. – 20 с.
7. Дем'яненко Д. В. Технологічні властивості наповнювачів для капсул із фреоновими екстрактами суцвіть липи / Д. В. Дем'яненко // Вісник фармації. – 2012. – № 2. – С. 18-20.
8. Вибір допоміжних речовин для отримання твердої лікарської форми Уролесану / М. Б. Чубка, Л. В. Вронська, Т. А. Грошовий [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – № 2. – С. 46-49.
9. Чубка М. Б. Розробка і стандартизація капсул "Уролесан": автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацев. наук : спец. : 15.00.03 – Стандартизація і організація виробництва лікарських засобів / М. Б. Чубка. – Харків, 2012. – 21 с.
10. Чорна Н. А. Розробка складу та технології гомеопатичної мазі для застосування в дерматології: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацев. наук : спец. 15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи / Н. А. Чорна. – Харків, 2009. – 23 с.
11. Ковальов В. В. Розробка складу та технології м'якої лікарської форми з екстрактом хлорофіліпту: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацев. наук : спец. 15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи / В. В. Ковальов. – Харків, 2009. – 23 с.
12. Ролік С. М. Розробка складу, технології та дослідження комбінованого стоматологічного гелю : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацев. наук : спец. 15.00.01 – Технологія ліків, організація

фармацевтичної справи / С. М. Ролік. – Львів, 2009. – 22 с.

13. Буряк М. В. Фізико-хімічні дослідження мазі на основі густого екстракту кори дуба / М. В. Буряк, Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – № 1. – С. 81-82.

14. Визначення показників якості та вивчення стабільності ректальних супозиторіїв з екстрактом солодкового кореня для дітей / Т. Г. Ярних, Г. М. Мельник, О. А. Рухмакова [та ін.] // Ліки України – 2013. – № 2. – С. 16-18.

15. Минина С. А. Химия и технология фитопрепаратов / С. А. Минина, И. Е. Каухова. – Москва : Издательский дом "ГЭОТАР – МЕД", 2004. – 560 с.

16. Сидоров Ю. І. Процеси і апарати хіміко-фармацевтичної промисловості / Ю. І. Сидоров, В. І. Чуешов, В. П. Новіков. – Вінниця : НОВА КНИГА, 2009. – 816 с.

17. Технологія лікарських препаратів промислового виробництва : навчальний посібник / [Дмитрієвський Д. І., Богуславська Л. І., Хохлов Л. М. та ін.]. – Вінниця : НОВА КНИГА, 2008. – 280 с.

18. Каухова Н. Е. Особенности экстрагирования БАВ двухфазной системой экстрагентов при комплексной переработке лекарственного растительного сырья / Н. Е. Каухова // Растительные ресурсы. – 2006. – Вып. 1. – С. 82-90.

19. Никитина Н. В. Изучение условий получения двухфазного экстракта из тополя черного почек (*Populus nigra* L.), семейства Salicaceae и его анализ / Н. В. Никитина, С. Н. Степанюк // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. – Пятигорск, 2009. – Вып. 64. – С. 198-199.

20. Сорокин В. В. Экстрагирование растительного сырья системами ограниченно смешивающихся растворителей в технологии сухих экстрактов на примере зверобоя продырявленного и клевера лугового: дис ... канд. фарм. наук : 05.00.01 / Владислав Валерьевич Сорокин. – Санкт-Петербург, 2009. – 174 с.

21. Хмелёв В. Н. Многофункциональные ультразвуковые аппараты и их применение в условиях малых производств, сельском и домашнем хозяйстве: [науч. монография] / В. Хмелёв, О. Попова. – Барнаул: изд. АлтГТУ, 1997. – 160 с.

22. Берник І. М. Ультразвукова кавітаційна технологія для екстрагування рослинного матеріалу та обладнання для її реалізації / І. М. Берник, О. Ф. Луговський, А. В. Мовчанюк // Вібрації в техніці та технологіях. – 2011. – № 3. – С. 86-91.

23. Кавітаційні пристрої в харчовій, переробній та фармацевтичній промисловості / [Литвиненко О. А., Некоз О. І., Немирович П. М., Кондрат З.]. – К. : УДУХТ, 1999. – 87 с.

24. Пласконіс Ю. Ю. Розробка складу та технології настоянки із листя шовковиці методом гідродинамічної кавітації: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук : спец. 15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація / Ю. Ю. Пласконіс. – Київ, 2012. – 24 с.

25. Стратієнко О. В. Дослідження процесу екстрагування цільового компоненту з рослинної сировини / О. В. Стратієнко, І. Ф. Малечик, Л. В. Зоткіна // Вдосконалення процесів та апаратів хімічних та харчових виробництв : тези доповідей X міжнародної конференції. – Львів, 1999. – С. 43.

26. Дем'яненко Д. В. Розробка методів деконтамінації та технології препаратів із листя подорожника і коренів валеріани : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук : спец. 15.00.01 – Технологія ліків та організація фармацевтичної справи / Д. В. Дем'яненко. – Харків, 2003. – 21 с.

27. Сязин И. Е. Технологические аспекты криосепарации пищевого растительного сырья // Электронное периодическое издание Интернет-газета Холодильщик. RU [Электронный ресурс] / И. Е. Сязин, Г. И. Касьянов, М. И. Лугинин. – М. : Холодильщик. RU, 2011. – № 3. – Режим доступа: http://www.holodilshchik.ru/Tehnolog_aspecty_crioseparatsii_pishchevogo_syrya.pdf

28. Криогенные технологии в производстве фармацевтических, косметических, агротехнических препаратов и биологически активных пищевых добавок / А. И. Осецкий, В. И. Грищенко, А. Н. Гольцев [и др.] // Проблемы криобиологии. – 2009. – № 4 – С. 488-499.

29. Дослідження процесу екстракції суцвіть липи надкритичним діоксидом вуглецю / Д. В. Дем'яненко, В. Г. Дем'яненко, Д. І. Дмитрієвський [та ін.] // Вісник фармації. – 2010. – № 4. – С. 22-26.

30. Добровольний О. О. Перспективи екстрагування лікарської рослинної сировини надкритичними газами / О. О. Добровольний, А. С. Шаламай // Фармаком. – 2005. – № 4. – С. 48-52.

31. Зилфикаров И. Н. Обработка лекарственного растительного сырья сжиженными назами и сверхкритическими флюидами / И. Н. Зилфикаров, В. А. Челомбитко, А. М. Алиев. – Пятигорск, 2007 – 244 с.

32. Аминов М. С. Установка для сверхкритической экстракции пектиновых веществ / М. Аминов, М. Сафиханов // Пищ. пром-сть. – 2005. – № 1. – С. 40-41.

33. Hugh M. A. Supercritical Fluid Extraction: Principle and Practice / M. A. Hugh, V.J. Krukonis // 2-nd ed. – Boston. – 1994. – 512 p.

34. Optimisation of supercritical fluid extraction of flavonoids from *Pueraria lobata* / W. Lingzhao, Y. Bao, D. Xiuqiao, Y. Chun // Food Chem. – 2008. – Vol. 108, № 2. – P. 737-740.

35. Taylor L.T. Supercritical fluid chromatography / L. T. Taylor // Anal Chem. – 2010. – Vol. 82, № 12. – P. 4925-4935.

36. Касьянов Г. И. До- и сверхкритическая экстракция: достоинства и недостатки / Г. И. Касьянов, О. Н. Стасьева, Н. Н. Латин // Пищ. пром. – 2006. – № 1. – С. 36-39.

37. Экстракция субкритической водой биологических активных соединений из плодов расторопши пятнистой (*Silybum marianum* L.) / И. А. Платонов, Н. В. Никитченко, Л. А. Онучак [и др.] // Сверхкритические флюиды: теория и практика. – 2010. – № 3. – С. 67-75.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОИЗВОДСТВА ФИТОПРЕПАРАТОВ

М. Н. Васенда

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: в статье представлен литературный обзор производства фитопрепаратов, новые методы экстрагирования.

Ключевые слова: фитопрепараты, экстракция, методы экстрагирования.

MODERN STATUS OF THE PRODUCTION OF PHITOPREPARATIONS

M. M. Vasenda

Ternopil State Medical University by I. Ya Horbachevsky

Summary: the literature review on the production of phitopreparation, new methods of extraction were presented in the article.

Key words: phitopreparations, extraction, methods of extraction.

ДО ЮВІЛЕЮ ІРИНИ ЯРОСЛАВІВНИ ГОРОДЕЦЬКОЇ

11 вересня 2013 р. відсвяткувала свій ювілей кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри організації та економіки фармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Ірина Ярославівна Городецька.

Ювілярка народилася в мальовничому селі Глиняни Золочівського району Львівської області. Після закінчення середньої школи у 1980 р. вступила на фармацевтичний факультет Львівського державного медичного інституту. Отримавши диплом провізора, протягом року працює провізором-аналітиком аптеки № 66 м. Яворів Львівської області, водночас мріючи про науково-педагогічну роботу.

З жовтня 1986 р. Ірина Городецька пов'язує свій подальший трудовий шлях з кафедрою організації та економіки фармації рідної альма-матер: спочатку працює на посаді старшого лаборанта, з травня 1990 р. – асистента, з березня 2007 р. – доцента кафедри. У 1997 р. блискуче захистила дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук на тему: "Оптимізація лікарського забезпечення офтальмологічних хворих".

Збагачуючи свій досвід практичної роботи у фармацевтичній галузі в умовах ринкової еко-

номіки, Ірина Ярославівна протягом 1997–2004 рр. працює за сумісництвом на різних менеджersьких посадах у комерційних підприємствах – ТзОВ "Фармакоп" і ТзОВ "Фарм-проект" (м. Львів) та Львівському філіалі СП "Оптіма-фарм".

Ірина Ярославівна Городецька веде плідну творчу роботу. Її наукові інтереси охоплюють організаційно-економічні дослідження в галузі фармації, а також маркетинговий та товарознавчий аналіз різних груп товарів аптечного асортименту: спеціальних харчових продуктів, зокрема, дієтичних добавок, косметичних засобів, мінеральних вод тощо. За роки науково-педагогічної праці Ірина Ярославівна опублікувала понад 80 наукових і навчально-методичних робіт, у тому числі навчальний посібник "Медичне і фармацевтичне товарознавство: товари аптечного асортименту", рекомендований ЦМК з вищої медичної освіти МОЗ України для вищих навчальних закладів (2011 р.).

Людина активної життєвої позиції, Ірина Ярославівна щорічно бере участь у проведенні факультетських та університетських студентських наукових конференцій, під її керівництвом виконуються та успішно захищаються численні дипломні роботи.

Здається, вона встигає все: в робочий час сумлінно виконувати обов'язки завуча кафедри організації та економіки фармації, вести продуктивну науково-методичну роботу, цікаво проводити заняття зі студентами. Важливе місце в житті ювілярки займає спорт, саме він допомагає їй залишатися енергійною та життєрадісною.

Ірина Городецька користується заслуженим авторитетом та повагою серед колег, практичних працівників та студентської молоді. Науковець високого рангу, чудовий педагог, людина щедрої душі, чуйного серця – такою є шановна ювілярка.

Колектив фармацевтичного факультету Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, колеги з кафедри організації та економіки фармації, друзі та студенти щиро вітають Ірину Ярославівну з ювілеєм і бажають їй міцного здоров'я, щастя, творчого натхнення у здійсненні задумів та сподівань, родинного тепла та затишку, талановитих і вдячних учнів.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 10-12 сторінок, але не менше 6 сторінок), присвячені вивченню та вирішенню актуальних проблем фармації. До друку приймаються тільки ті матеріали, які раніше ніде не публікувались і не знаходяться в редакціях інших журналів чи видавництв.

2. **Стаття повинна мати** направлення у редакцію, акт експертизи, візу керівника установи, має бути засвідчена печаткою, підписана її авторами. Додатково потрібно подавати **авторську довідку**, у якій обов'язково слід вказати: прізвище, ім'я та по батькові, науковий ступінь, вчене звання, місце роботи та посаду, адресу для листування, контактні телефони (робочий та домашній чи мобільний), обов'язково електронну адресу.

3. Надсилати необхідно 2 примірники статті, надруковані на стандартному аркуші формату А4, шрифт "Times New Roman", розмір шрифту 14, інтервал – 1,5. Поля: верхнє – 20 мм, нижнє – 25 мм, ліве – 30 мм, праве – 10 мм. Електронний варіант статті необхідно надсилати у вигляді файла в текстовому редакторі "Word 6.0, 7.0" на CD-дисках. У статтях повинна застосовуватись система одиниць СІ.

4. **Таблиці** повинні бути надруковані в текстовому редакторі "Word 6.0, 7.0" по тексту статті та оформлені таким чином:

Таблиця 1. Назва таблиці з форматуванням таблиці "по центру" сторінки.

5. **Рисунки** мають бути вставленими у текст статті, виконані у форматах JPG, TIF, CDR та мати такий формат:

Рис. 1. Підпис до рисунка (по центру).

6. **Формули** (математичні та хімічні) необхідно подавати по тексту статті і вони повинні бути виконані у програмах, побудованих у Word, чи сумісних з ним редакторах.

7. При посиланні на публікацію її номер, згідно зі списком літератури, слід вказувати у квадратних дужках.

8. СТАТТЮ ВИКЛАДАТИ ЗА ТАКОЮ СХЕМОЮ:

УДК

НАЗВА СТАТТІ (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів українською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (українською мовою)

Ключові слова: (українською мовою)

Вступ. (з абзацу) У вступі слід у загальному вигляді окреслити постановку проблеми, зробити аналіз останніх досліджень та публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми, та виділити раніше не вирішені частини загальної проблеми, якій присвячена стаття; сформулювати мету і завдання роботи.

Методи дослідження. (з абзацу) У даному розділі слід дати характеристику використовуваних методів дослідження. У роботах хімічного і фармакогностичного напрямків вказувати на характеристики застосовуваних реактивів і обладнання; у технологічних роботах вказати на марки і характеристики застосовуваних технологічного та фармако-технологічного обладнання; в експериментальних роботах вказувати вид, статі, кількість тварин, методики випробувань.

Результати й обговорення. (з абзацу) У цьому розділі слід подавати результати дослідження, провести їх наукове пояснення та обґрунтування, дати аналіз отриманих залежностей у світлі загальноприйнятих теорій з даної проблеми.

Висновки. (з абзацу) Формуються висновки та перспективи подальших досліджень у даному напрямку.

Література (відповідно до вимог "Бюлетень ВАК" № 5, 2009 р.)

НАЗВА СТАТТІ російською мовою (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів російською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто російською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (російською мовою)

Ключові слова: (російською мовою)

НАЗВА СТАТТІ англійською мовою (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів англійською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто англійською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (англійською мовою)

Ключові слова: (англійською мовою)

9. Список літератури подається в порядку цитування та відповідно до вимог, наведених у Бюлетені ВАКу № 5, 2009 р., зокрема:

– статті:

1. Котвіцька А. А. Наукові підходи щодо моделювання розвитку соціальної політики у сфері лікарського забезпечення населення / А. А. Котвіцька // Запорізький медичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 157–161. **(1 автор)**

2. Немченко А. С. Дослідження соціальних чинників, що впливають на поширення наркоманії на регіональному рівні / А. С. Немченко, А. А. Котвіцька // Клінічна фармація – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 30–34. **(2 автори)**

3. Валькман Ю. Р. Моделирование НЕ-факторов – основа интеллектуализации компьютерных технологий / Ю. Р. Валькман, В. С. Быков, А. Ю. Рыхальский // Системні дослідження та інформаційні технології. – 2007. – № 1. – С. 39–61. **(3 автори)**

4. Пролонгатори ліків на основі полімерних гідрогелів / В. Й. Скорохода, Ю. А. Мельник, Н. Б. Семенюк [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 3. – С. 25–29. **(більше 3 авторів)**

– **дисертації:**

5. Демченко В.О. Організаційно-економічні дослідження зі створення лікарських засобів серцево-судинної дії та розробка технології таблеток ніфедипіну з полімерною оболонкою: дис. ... кандидата фарм. наук : 15.00.01 / Демченко Валерій Олександрович. – Запоріжжя, 1997. – 180 с.

– автореферати дисертацій:

6. Головкін В. В. Біофармацевтичне обґрунтування складу, технології та дослідження м'яких інтравагінальних лікарських форм з мефенаміну натрієвою сіллю та мебетізолом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук : спец. 15.00.01 / В. В. Головкін. – Львів, 1997. – 18 с.

– **авторські свідоцтва:**

7. А. с. 1458020 СССР, МКИ³ В05С 9/06. Аппарат для нанесения пленочных покрытий на твердые лекарственные формы в псевдооживленном слое / И. А. Демчук, Р. А. Беряк, Я. А. Максимович (СССР). – № 3360576/29–08 ; заявл. 1.10.85 ; опубл. 30.03.86, Бюл. № 11.

– патенти:

8. Пат. 54177 А Україна. 7 А61К31/00. Стоматологічні плівки антивірусної дії «Віруплан» / Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л., Коритнюк О. Я., Дзюбан Н. Ф., Петюнін Г. П.; заявл. 31.05.2002 ; опубл. 17.02.2003, Бюл. № 2.

– книги:

9. Бродский В. З. Введение в факторное планирование эксперимента / В. З. Бродский. – М. : Наука, 1976. – 224 с.

(1 автор)

10. Суберляк О. В. Технологія переробки полімерних та композиційних матеріалів : підруч. [для студ. вищ. навч. закл.] / О. В. Суберляк, П. І. Баштанник. – Львів: Растр-7, 2007. – 375 с. **(2 автори)**

11. Лапач С. Н. Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях з використанням ЕКСЕЛ / Лапач С. Н., Губенко А. В., Бабич П. Н. – К. : Моріон, 2001. – 408 с. **(3 автори)**

12. Методика нормування ресурсів для виробництва продукції рослинництва / [Вітвіцький В. В., Кисляченко М. Ф., Лобастов І. В., Нечипорук А. А.]. – К. : НДІ «Укراгропромпродуктивність», 2006. – 106 с. – (Бібліотека спеціаліста АПК. Економічні нормативи). **(4 автори)**

13. Психология менеджмента / [Власов П. К., Липницкий А. В., Ялущихина И. М. и др.]; под ред. Г. С. Никифорова. – [3-е изд.]. – Х. : Гуманитар. центр, 2007. – 510 с. **(5 і більше авторів)**

– матеріали конференцій, з'їздів:

14. Корнієвська В. Г. Оптимальні терміни заготівлі сировини валеріани / В. Г. Корнієвська, М. С. Фурса, Ю. І. Корнієвський // Науково-технологічний процес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : міжнар. наук.-практ. конф., 6-7 квіт. 2006 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2006. – С. 40.

10. Редакція залишає за собою право корекції, скорочення і виправлення статті.

11. Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструються. Насамперед друкуються статті передплатників журналу, а також матеріали, замовлені редакцією.

12. Публікація статей платна. Вартість 1800 символів – 78 грн, крім цього + 20 % податкового збору. Оплата здійснюється після рецензування статті.

13. Статті необхідно надсилати на адресу: редакція журналу «Фармацевтичний часопис», видавництво Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна. Електронний варіант статті можна надсилати на адресу: journaltdmy@gmail.com, вказуючи назву журналу.

10. Окремим електронним файлом (для розміщення на сайті журналу) потрібно надсилати розширене резюме англійською мовою об'ємом до 2 сторінок, яке повинно містити ті ж структурні елементи, що й стаття (вступ, методи дослідження, результати й обговорення і висновки).

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Головний редактор – *Грошовий Т.А.*

Заступники головного редактора – *Гриценко І.С., Марчишин С.М.*

Відповідальний секретар – *Вронська Л.В.*

Ковальчук Л.Я. – науковий консультант

Черних В.П. – науковий консультант

Башура О.Г.

Волков К.С.

Вороніна Л.М.

Георгіянець В.А.

Зіменковський Б.С.

Кисличенко В.С.

Кліщ І.М.

Колесник Ю.М.

Коробко Д.Б.

Малоштан Л.М.

Марценюк В.П.

Марчишин С.М.

Мисула І.Р.

Немченко А.С.

Посохова К.А.

Соколова Л.В.

Тихонов О.І.

Яковлева Л.В.

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Волох Д.С. (Київ)

Господарський І.Я. (Тернопіль)

Грицик А.Р. (Івано-Франківськ)

Громовик Б.П. (Одеса)

Гудзенко О.П. (Луганськ)

Доля В.С. (Запоріжжя)

Загорій В.А. (Київ)

Калинюк Т.Г. (Львів)

Квасницька Г.М. (Тернопіль)

Климнюк С.І. (Тернопіль)

Коваленко С.М. (Харків)

Комісаренко А.М. (Харків)

Коритнюк Р.С. (Київ)

Криницька Г.Г. (Тернопіль)

Лесик Р.Б. (Львів)

Мазур І.А. (Запоріжжя)

Мамчур В.Й. (Дніпропетровськ)

Новіков В.П. (Львів)

Парновський Б.Л. (Львів)

Пономаренко М.С. (Київ)

Сур С.В. (Київ)

Сятиня М.Л. (Київ)

Трохимчук В.В. (Одеса)

Фіра Л.С. (Тернопіль)

Хоменко В.М. (Донецьк)

Чекман І.С. (Київ)

Шманько В.В. (Тернопіль)

Підписано до друку 24.12.2013. Формат 60x84/8.

Гарнітура Pragma. Друк офсетний.

Ум. др. арк. 17,44. Обл.-вид. арк. 17,15.

Тираж 600. Зам. № 275.

Редагування і коректура

Технічний редактор

Комп'ютерна верстка

Художник

Мельник Лариса

Демчишин Світлана

Бенько Наталія

Кушик Павло

Видавець і виготівник

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України"

Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА