

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

## № 5

## З М І С Т

### ПОДІЇ, ФАКТИ

Вітаємо професорів О. І. Тихонова, Т. Г. Ярних – лауреатів Державної премії України в галузі науки і техніки 2013 р. .... 3

### ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

*Трохимчук В. В., Кирпач О. В.* Спазмолітичні лікарські засоби для лікування жовчнокам'яної хвороби на фармацевтичному ринку України ..... 5

*Барнатович С. В.* Експертна оцінка впровадження пілотного проекту щодо державного регулювання цін на лікарські засоби хворим на гіпертонічну хворобу на регіональному фармацевтичному ринку Луганської області ..... 9

*Ткаченко Н. О., Громовик Б. П.* Людський капітал як об'єкт соціальної відповідальності фармацевтичної організації ..... 16

*Гала Л. О.* Розроблення стандарту належної аптечної практики щодо участі фармацевтичних працівників в охороні здоров'я населення ..... 22

*Борищук В. О., Соловійов О. С., Загорій Г. В., Краснянська Т. М., Клименко І. В., Аугунас С. В., Кирпач О. В., Батталова Р. І.* Історичний генезис розвитку аптечної справи в Україні на різних етапах її суспільно-економічного та державно-політичного розвитку. Повідомлення І. Дослідження періоду 1917–1930 рр ..... 29

### ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

*Бобро С. Г., Тихонов О. І.* Експериментальне вивчення антимікробної активності гелю на основі ФГПП та його комбінацій з кислотою азелаїновою та бензоїлу пероксидом ..... 36

*Рухмакова О. А., Ярних Т. Г.* Розроблення лабораторної технології мазі Алерголік ..... 41

### СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПЛУК

*Каплаушенко А. Г.* Вивчення кислотно-основних властивостей 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіо(сульфато)ацетатних кислот ..... 48

*Варинський Б. О.* Застосування математичного планування експерименту для оптимізації умов ВЕРХ та ВЕРХ-МС ..... 54

*Щербина Р. О., Панасенко О. І., Книш Є. Г.* Синтез ряду іліденохідних 4-аміно-3-(морфолінометилен)-4Н-1,2,4-триазол-5-тіолу ..... 63

*Гречана О. В.* Спектральна характеристика та електронна будова синтетичних похідних кумарину. Повідомлення ІV. Вивчення УФ-спектрів варфарину натрію клатрату ..... 70

## ФАРМАКОГНОСТИЧНІ, ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Демидяк О. Л. Дослідження вмісту амінокислот у квітках хризантеми низькорослої (*Chrysanthemum xhortorum* Bailey.) ..... 77
- Опрошанська Т. В. Вивчення компонентного складу летких речовин трави череди трироздільної (*Bidens tripartita* L.) ..... 83
- Марчишин С. М., Потішній І. М. Морфолого-анатомічний аналіз листя дудника лісового (*Angelica sylvestris* L.) і дягеля лікарського (*Angelica archangelica* L.) ..... 86

## ВИРОБНИЦТВО, КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ

- Борщевський Г. І., Ярних Т. Г. Застосування методів фізики поверхні у фармацевтичній розробці препарату на основі есенціальних фосфоліпідів ..... 93

## СУДОВА ФАРМАЦІЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ПРАВО

- Радіонова В. О., Шаповалова В. О., Шаповалов В. В., Казяйчева А. О. Фармацевтичне і медичне право: режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії алкогольної адикції ..... 99

---

---

**До відома авторів!  
Адреса редакції:**

**03680, м. Київ-680, вул. Ежена Потьє, 14, кімната 205.  
Тел./факс (+38044) 536-13-37.**

---

---

*Засновники журналу: Міністерство охорони здоров'я України, Національний фармацевтичний університет, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».*

Журнал зареєстровано 24 березня 2010 року, свідоцтво: КВ 16485-4957ІПР.

Мова видання: українська.

Журнал включено до переліку видань, в яких можуть публікуватись основні результати дисертаційних робіт. (Постанова президії ВАК України від 30. 03. 2011 № 1-05/3. Бюлетень ВАК України, № 5, 2011).

Електронна версія журналу наведена на сайті НБУ ім. В. І. Вернадського.

Рекомендовано до друку Науково-експертною радою Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України» 30. 10. 2014 р., протокол № 09.

Відповідальність за достовірність наведених у наукових публікаціях фактів, цитат, статистичних та інших даних несуть автори.

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 5, вересень-жовтень, 2014. Науково-практичний рецензований журнал.

Виходить шість разів на рік. Заснований у 1928 р. Видавець

ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03151, м. Київ, вул. Ушинського, 40.

Головний редактор В. В. Трохимчук.

Редактор (відповідальний секретар) І. О. Власенко.

Технічний редактор Т. А. Тромса. Верстка Ю. І. Литвиненко.

Коректор Л. П. Бабенко.

Здано до набору 05. 11. 2014 р. Підписано до друку 24. 11. 2014 р. Формат 70x108/16.

Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 18.2. Обл. вид. арк. 13.0. Ум. фарбо-відб. 13.0.

Наклад 150. Зам. № 12108.

Друк ПАТ «ПВК «ДЕСНА». Проспект Перемоги, 62. м. Чернігів, 14000.

Адреса редакції: 03680, Київ-680, вул. Ежена Потьє, 14, кім. 205. Тел./факс. (044) 536-13-37.

E-mail: pharmjournal@dec.gov.ua

## ПОДІЇ ФАКТИ

### ВІТАЄМО ПРОФЕСОРІВ О. І. ТИХОНОВА, Т. Г. ЯРНИХ – ЛАУРЕАТІВ ДЕРЖАВНОЇ ПРЕМІЇ УКРАЇНИ В ГАЛУЗІ НАУКИ І ТЕХНІКИ 2013 р.

Вперше в історії фармації України указом Президента України від 23. 08. 2014 р. № 675/2014 Державна премія України в галузі науки і техніки присуджена авторам підручника «Аптечна технологія ліків» (Вінниця, вид-во «Нова книга», 2007 р.) – академіку Української академії наук, Заслуженому діячу науки і техніки України, доктору фармацевтичних наук, Заслуженому професору НФаУ Олександрові Івановичу Тихонову та Заслуженому діячу науки і техніки України, доктору фармацевтичних наук, професору, завідувачу кафедри технології ліків НФаУ Тетяні Григорівні Ярних.



**Олександр Іванович Тихонов**



**Тетяна Григорівна Ярних**

Сучасний інноваційний підручник «Аптечна технологія ліків» для підготовки фармацевтичних кадрів створено як комплекс навчально-методичних видань (підручник, посібник, робочий зошит, методичні рекомендації, лекції, відеофільми, комплект анімаційних рисунків), який є фундаментальним та містить базові теоретичні положення і основні поняття технології ліків. Підручник написано відповідно до програми з аптечної технології ліків з урахуванням вимог державних стандартів: освітньо-кваліфікаційної характеристики (ОКХ) та освітньо-професійної програми (ОПП). Він складається зі вступу, двох частин, 6 відділів, 33 розділів, та додатків; ілюстрований рисунками, таблицями, технологічними схемами.

Цей підручник використовують як основу базових знань під час підготовки та перепідготовки фармацевтів і провізорів. Книгу рекомендовано як підручник для студентів фармацевтичних ВНЗ і факультетів, але видання становить також певний інтерес для аспірантів, викладачів та інших спеціалістів, які працюють в галузі технології ліків і фармації.

Підручник «Аптечна технологія ліків» витримав декілька перевидань українською (1995 р., 2004 р., 2007 р.), російською (2002 р., 2006 р. з уточненою за вимогами Міжнародної класифікації технологічних дисциплін назвою «Технология лекарств») та англійською (2011 р.) мовами. Загалом тираж підручника становить

14 000 примірників (1995 р., 2004 р., 2007 р. – 7 500 прим. українською мовою; 2002 р., 2006 р. – 6 000 прим. російською мовою; 2011 р. – 500 прим. англійською мовою).

Підручник є одним із базових для підготовки кадрів для фармацевтичної галузі й використовується в усіх фармацевтичних вищих навчальних закладах і на фармацевтичних факультетах медичних вищих навчальних закладів України, країн СНД і ЄС.

Вперше в історії фармації Державну премію України в галузі науки і техніки було присуджено підручнику в галузі фармації. Серед 19 заявлених робіт, представлених на здобуття Державної премії, підручник «Аптечна технологія ліків» зайняв перше місце та був признаний найкращим.

У відгуках, що надійшли на адресу Державного Комітету в галузі науки і техніки з Вищих навчальних закладів України, Росії, Молдови, Литви та інших країн зазначалося, що цей підручник є вкрай необхідним для студентів, викладачів, практичних робітників та спеціалістів фармацевтичної галузі.

«Аптечна технологія ліків» – високопрофесійний підручник, який є гідним внеском в удосконалення педагогічних методик викладання аптечної технології ліків у фармацевтичних вищих навчальних закладах України.

*Державний Комітет України в галузі науки і техніки,  
Фармацевтична спільнота України,  
Адміністрація та Вчена Рада Національного фармацевтичного університету,  
Колектив кафедр аптечної технології ліків ім. Д. П. Сала,  
технології ліків та технології парфумерно-косметичних засобів,  
Редакція «Фармацевтичного журналу»,  
Докторанти, аспіранти та студенти*

### СПАЗМОЛІТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЖОВЧНОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

**Ключові слова:** лікарські засоби для лікування жовчнокам'яної хвороби, фармацевтичний ринок

Поширеність жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) на 100 тис. дорослого населення України має стійку тенденцію до підвищення. У 2001 р. її рівень становив 454,3 осіб, а у 2010 р. – 602,8 осіб, що на 32,7% вище. Така тенденція стосується і м. Києва, де темп приросту за період 2001–2010 рр. становив 48,1%. Окремо встановлено, що частота цього вперше виявленого захворювання також з року в рік зростає. Так, у 2001 р. захворюваність на ЖКХ становила 83,3 осіб на 100 тис. дорослого населення, а у 2010 р. – 89,9 осіб, темп приросту – 7,9% [1]. Захворювання є досить серйозною проблемою, адже це постійний хронічний біль у правому підребер'ї, нудота, задишка, іноді блювання жовчю, диспептичні розлади у разі порушення дісти. При цьому виникають напади печінкової коліки або загострення холециститу (нерідко у поєднанні з панкреатитом) [2]. Такий стан істотно знижує якість життя хворого, порушуючи працездатність, впливаючи на психо-емоційний стан та соціальну адаптацію.

Згідно з наказом МОЗ України № 271 від 13. 06. 2005 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Гастроентерологія” та відповідно до клінічного протоколу “Надання медичної допомоги хворим на жовчнокам'яну хворобу”» при симптоматичному лікуванні хворих застосовують селективні, неселективні спазмолітичні засоби та М1-холіноблокатори [3].

Враховуючи актуальність проблеми, доцільними є цілеспрямовані маркетингові дослідження сучасного стану вітчизняного ринку лікарських засобів (ЛЗ) спазмолітичної дії для лікування ЖКХ. Цей сегмент українського ринку за останні роки розширився, тому необхідно здійснити його моніторинг з метою розроблення рекомендацій щодо удосконалення асортименту досліджуваної групи ЛЗ.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Аналіз товарного асортименту препаратів для лікування ЖКХ виконували згідно з Державним реєстром лікарських засобів України та Державним формуляром лікарських засобів [4, 5].

#### **Результати дослідження та обговорення**

Аналіз групи спазмолітиків Державного реєстру лікарських засобів України, дозволених до медичного застосування свідчить, що асортимент готових ЛЗ для лікування жовчнокам'яної хвороби станом на серпень 2014 р. налічує 65 найменувань [4].

На сьогодні основний асортимент препаратів для лікування жовчнокам'яної хвороби на вітчизняному фармацевтичному ринку формується за рахунок ЛЗ вітчизняного виробництва, які становлять понад 51% асортименту.

Номенклатура українських препаратів для лікування жовчнокам'яної хвороби складає 33 препарати. Випуск вітчизняних ЛЗ забезпечують 11 заводів-виробників: ПАТ «Київмедпрепарат», ПрАТ «Фармацевтична фірма “Дарниця”», ТОВ «Фармацевтична компанія “Здоров’я”», АТ «Лекхім-Харків», ТОВ «Ніко», ТОВ «Дослідницький завод “ГНЦІС”», ПАТ «Хімфармзавод “Червона зірка”», ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», ТОВ «Стиролбіофарм», ТОВ «Харківське фармацевтичне підприємство “Здоров’я народу”», ТОВ «Фармекс Груп». Необхідно зазначити, що українське виробництво ЛЗ для лікування жовчнокам'яної хвороби здійснюється за рахунок модифікації препаратів традиційної номенклатури та випуску препаратів-генериків.

Імпортні препарати цієї групи постачають на український ринок фірмами-виробниками із 13 країн світу, які представлені 24 виробниками. Перше місце серед імпортерів за кількістю запропонованих ЛЗ для лікування жовчнокам'яної хвороби посідає Угорщина, яка презентує на українському фармацевтичному ринку 9,23% асортиментних позицій. Серед інших імпортерів є: Індія – 7,69%, Франція – 6,15%, Грузія – 6,15%, Китай – 4,61%, Бельгія – 3,07%, Республіка Білорусь – 3,07%. Частка ЛЗ із Італії, Іспанії, Португалії, Йорданії, Саудівської Аравії, Російської Федерації не перевищує по 1,53% кожна.

Аналіз асортименту препаратів, що представлені на фармацевтичному ринку України свідчить, що найбільшу питому вагу серед лікарських форм мають розчини для ін'єкцій (38,46%) і таблетки (36,92%). Дещо нижчий відсоток інших лікарських форм, а саме: субстанції – 15,38%, капсули – 6,15%, сироп – 1,53%, супозиторії – 1,53% тощо (рисунок).

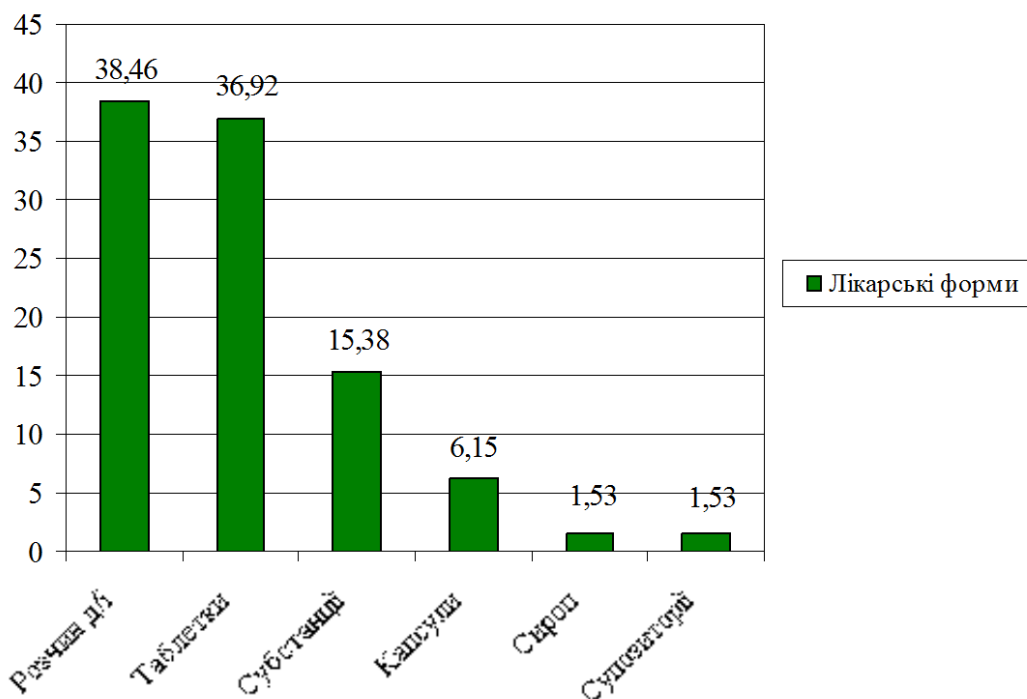


Рис. Діаграма розподілу асортименту лікарських засобів для лікування жовчнокам'яної хвороби за лікарською формою

## **В и с н о в к и**

1. Український ринок ЛЗ для лікування хворих на жовчнокам'яну хворобу сформований переважно препаратами вітчизняного виробника, який забезпечують 11 заводів-виробників, що виробляють понад 51% всіх лікарських засобів цієї групи. Серед країн-імпортерів варто зазначити Угорщину та Індію, які постачають на український фармацевтичний ринок 9,23% (6 позицій) та 7,69% (5 позицій) лікарських препаратів відповідно.

2. Встановлено, що найпоширенішими лікарськими формами у загальній структурі асортименту цієї групи є розчини для ін'єкцій (38,46%) та таблетки (36,92%).

3. Одержані результати свідчать про необхідність оновлення українського асортименту ЛЗ для лікування жовчнокам'яної хвороби за рахунок виробництва оригінальних лікарських засобів.

## **Л І Т Е Р А Т У Р А**

1. *Гойда С. М.* Тенденції поширеності жовчнокам'яної хвороби серед населення України // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 4 (84). – С. 112–113.
2. *Хімич С. Д.* Довідник хірурга. – К.: Здоров'я, 2011. – 208 с.
3. Нормативно-директивні документи МОЗ України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20050613\\_271.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050613_271.html)
4. Реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua>
5. Державний формуляр лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://dek.gov.ua>

Надійшла до редакції 16. 09. 2014.

*В. В. Трохимчук, О. В. Кирпач*

*Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев*

## **СПАЗМОЛИТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ**

**Ключевые слова:** лекарственные средства для лечения желчнокаменной болезни, фармацевтический рынок

## **А Н Н О Т А Ц И Я**

Распространенность желчнокаменной болезни на 100 тыс. взрослого населения имеет стойкую тенденцию к повышению. С 2001 г. по 2010 г. заболеваемость желчнокаменной болезнью увеличилась на 32,7%, а частота впервые выявленного этого заболевания возросла за этот период на 7,9%.

Маркетинговые исследования товарного ассортимента спазмолитических препаратов в Украине для лечения желчнокаменной болезни осуществляли в соответствии с Государственным реестром лекарственных средств Украины и Государственным формуляром лекарственных средств Украины.

Лекарственные средства отечественного производства обеспечивают 11 заводов, номенклатура препаратов составляет 33 наименования. Импортные препараты этой группы, поставляемые на украинский рынок 24 фирмами-изготовителями из 13 стран мира, составляют 32 наименования.

Проанализирован отечественный фармацевтический рынок лекарственных средств для лечения желчнокаменной болезни, которые составляют 50,76%. Наиболее распространенными лекарственными формами являются растворы для инъекций и таблетки, составляющие соответственно 38,46 и 36,92%. Необходимо обновление украинского ассортимента лекарственных средств для лечения желчнокаменной болезни за счет изготовления оригинальных лекарственных средств.

SPASMOLYTIC MEDICINES FOR TREATMENT OF CHOLELITHIASIS AT UKRAINIAN PHARMACEUTICAL MARKET

**Key words:** medicines for treatment of cholelithiasis, pharmaceutical market

ABSTRACT

The prevalence of cholelithiasis among 100 000 adult people is increasing in a stable way. From 2001 to 2010 the morbidity of cholelithiasis raised to 32.7%, but frequency of this disease revealed for the first time went up for this period of time to 7.9%.

The marketing research of the variety of spasmolytic medicines for treatment of cholelithiasis in Ukraine was conducted was carried out according to State Register of Medicinal Remedies of Ukraine and State Formulary of Medicinal Remedies of Ukraine. 11 native factories provide production of 33 names of medicines.

The native pharmaceutical market concerning medicines for treatment of cholelithiasis was analysed. It is stated that native medicines make up 50.76%. The most widespread forms of medicine are injection solution – 38.46% and pills – 36.92%. Ukrainian variety of medicines for treatment of cholelithiasis should be renewed with production of original medicinal remedies.

*Електронна адреса для листування з авторами: kolevi@ukr.net*



## ЕКСПЕРТНА ОЦІНКА ВПРОВАДЖЕННЯ ПІЛОТНОГО ПРОЕКТУ ЩОДО ДЕРЖАВНОГО РЕГУЛЮВАННЯ ЦІН НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ХВОРИМ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ НА РЕГІОНАЛЬНОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ ЛУГАНСЬКОЇ ОБЛАСТІ

**Ключові слова:** пілотний проект, державне регулювання цін, респонденти, анкетування

За даними МОЗ України Луганська область була визнана найкращим регіоном за результатами впровадження Пілотного проекту щодо державного регулювання цін на лікарські засоби (ЛЗ) хворим на гіпертонічну хворобу (ГХ) за 2013 р. [1].

Дослідження висвітлили низку чинників, які зумовили успішну реалізацію проекту у регіоні, а саме: наявність підприємства з високою соціальною відповідальністю КП «ЛЮ «Фармація»; високу фізичну доступність лікарського забезпечення хворим на ГХ за рахунок участі 571 аптечної структури комунальної та недержавної форми власності; потужний важіль Департаменту охорони здоров'я обласної державної адміністрації в Луганській області в призначенні й виписуванні рецептів лікарями на антигіпертензивні ЛЗ; чітке відпрацювання механізму перерахування коштів аптечній мережі за відпущені ЛЗ за рецептами відшкодування їхньої вартості; порозуміння у трикутнику «лікар–пацієнт–провізор» щодо переваг лікарського забезпечення хворих ГХ згідно з проектом.

У цілому, за 2013 р. фахівцями лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ) області було виписано 1 млн. 468 тис. 461 рецепт Пілотного проекту.

Надійшло в аптеки та здійснено відшкодування за 586 тис. рецептів.

Як підсумок, за 2013 р. реалізація ЛЗ Пілотного проекту у Луганській області у натуральних показниках становила 2 млн. 798,0 тис. упаковок, у грошових – 63 млн. 926,1 тис. грн. [2].

Із виділених державою субвенцій у розмірі 10 млн. 898,8 тис. грн. на реімбурсацію в Луганській області кошти було освоєно у повному обсязі [3].

У реалізації Пілотного проекту задіяний трикутник «лікар–пацієнт–провізор». І саме думка складової цього трикутника стає важливою в питаннях переваг та недоліків у впровадженні проекту.

Упродовж 2013 р. компанії «КОМКОН Фарма-Україна», «МДМ» висвітлювали результати досліджень серед терапевтів та кардіологів ЛПЗ України, у тому числі і у Луганській області, щодо тенденцій впровадження Пілотного проекту.

Водночас слід зазначити, що дослідження щодо думки фахівців аптечної мережі та пацієнтів, хворих на ГХ, щодо переваг та недоліків Пілотного проекту ні в рамках фармацевтичного ринку України, ні на регіональних ринках не здійснювали.

**Метою** роботи стали дослідження щодо експертної оцінки у ланцюзі «провізор–пацієнт» впровадження Пілотного проекту на регіональному фармацевтичному ринку Луганської області.

## Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано методом анкетування за запропонованими двома видами анкет для фахівців аптечної мережі та пацієнтів, хворих на ГХ.

Як експерти виступили 65 керівників та провізорів аптечної мережі КП «ЛО «Фармація»» та 120 клієнтів аптек, хворих на ГХ, які отримували антигіпертензивні ЛЗ за рецептами відшкодування.

## Результати дослідження та обговорення

Майже 100% фахівців аптечних закладів відмічають, що санітарно-просвітницька робота із залученням засобів масової інформації серед медичної, фармацевтичної спільноти та населення проведена на достатньому рівні. Також майже 100% респондентів відмічають тісний зв'язок зі спеціалістами ЛПЗ у вирішенні питань щодо позитивного впровадження проекту.

Дослідження демонструють достатньо високу варіабельність кількості, у середньому за місяць, надходження рецептів відшкодування до аптечної мережі, яку наведено у табл. 1.

Т а б л и ц я 1

### Варіабельність рецептів відшкодування по аптечній мережі

Кількість рецептів у місяць	Кількість аптек у мережі
до 100	17
101–200	12
201–300	11
301–500	13
501 і більше	12

Як впливає з табл. 1, варіабельність надходження рецептів достатньо висока, від 50 до 500 та більше. Також, у складі є аптеки, до яких надійшло від 1,0 тис. до 3,5 тис. рецептів.

Респонденти підтвердили той факт, що відпуск антигіпертензивних ЛЗ за рецептами відшкодування українського виробництва у натуральному виразі становила більш ніж 70%, у грошовому – більш ніж 80%, зарубіжних ліків – відповідно 30% та 20%.

Найбільша реалізація у натуральних показниках припадає також на ліки вітчизняного виробництва: Лізиноприл-Астрофарм, 10 мг, № 20; Еналаприл-Здоров'я, 10 мг, № 20; Еналаприл-Дарниця, 10 мг, № 20; Бісопролол-Лугал, 10 мг, № 30; Амлодипін-КВЗ, 10 мг, № 30; Амлодипін-Фармак, 10 мг, № 20; Ліпразид, 10 мг, № 30.

17% опитуваних фахівців аптечної мережі вважають достатнім наявність фармакологічних груп проекту, 83% вважають, що груп недостатньо, за доцільне було би введення статинів, сартанів, діуретиків, антиагрегантів, карведілолу, фелодипіну, а також розширення асортименту комбінованих гіпотензивних препаратів.

Респондентам було запропоновано проаранжувати чинники, які впливають на рекомендації у пропозиції препарату клієнтам за Пілотним проектом, від № 1 до № 9. Результати експертної оцінки наведено у табл. 2.

**Результати експертної оцінки чинників, які впливають на пропозиції  
препарату клієнтам за Пілотним проектом**

Чинники	Кількість експертів	Сума	Середньо-зважений ранг	Рейтинг
Призначення лікаря	65	184	2,83	1
Вартість ЛЗ		202	3,11	2
Фармакологічна дія ЛЗ		215	3,31	3
Країна-виробник ЛЗ		256	3,94	4
Виробник ЛЗ		280	4,31	5
Доказова біоеквівалентність ЛЗ		311	4,78	6
Переваги фахівця аптеки		476	7,32	7
Промоційна активність фармацевтичної компанії або виробника		495	7,62	8
Регулювання заборгованості за відпущені ЛЗ		528	8,12	9

Аналізуючи рейтинг чинників у пропозиції препарату клієнтам, звертає на себе увагу, що переваги надаються призначенням лікаря, що цілком доцільно.

Водночас, реалізація Пілотного проекту передбачала також впровадження фармакоеконімічних аспектів щодо призначення та відпуску антигіпертензивних ліків, в першу чергу за показником «вартість–ефективність». Але за результатами ранжування можна вважати, що для аптечної мережі ефективність або доказова біоеквівалентність генеричного ЛЗ недостатньо важлива (рейтингова позиція № 6). Переваги надаються найбільш дешевим аналогам, бо вартість ЛЗ займає другу рейтингову позицію.

Аптечна мережа виконує не тільки соціальну функцію, її діяльність також спрямована на досягнення комерційних показників, в першу чергу на виконання та ріст роздрібного товарообігу. Вплив участі аптек у Пілотному проекті на товарообіг наведено у табл. 3.

Т а б л и ц я 3

**Вплив участі аптек у Пілотному проекті на роздрібний товарообіг**

Фактор впливу	Кількість аптечних закладів
Впливає на ріст товарообігу	36
Впливає незначно на ріст товарообігу	18
Не впливає на ріст товарообігу	9
Знижує товарообіг	2

Як випливає з табл. 3, більшість, або 55%, респондентів вважають участь у проекті позитивним чинником у зростанні товарообігу не тільки за рахунок рецептів відшкодування, а й за рахунок залучення нових постійних клієнтів та розширення суми чеку, 14% вважають, що проект не впливає на товарообіг, а 3% – навіть його знижує за рахунок тривалого оформлення рецептів відшкодування, що призводить до втрати інших покупців.

Але все ж можна зазначити, що участь аптек у проекті – це отримання гарантованого роздрібного товарообігу за умови своєчасного погашення заборгованості за відпущені ліки, бо, як вказали залучені респонденти, вартість (референтна ціна) відпущених ліків за рецептами відшкодування коливається від 10,25 грн. до 45,15 грн.

Респондентам було запропоновано висловити думку щодо чинників, які негативно вплинули на впровадження проекту та напрямів щодо його удосконалення. Узагальнюючи чинники з недоліків, можна визначити найбільш важливі з організаційних питань: небажання хворих на ГХ звертатися за рецептом до лікаря; наявність черг на прийом до лікаря; неуплектованість ЛПЗ терапевтами та кардіологами; тривалий час в оформленні рецепта відшкодування, що є чинником у виникненні черги в ЛПЗ та аптеці; зміна переліку

ЛЗ для відшкодування протягом року та наявність в переліку ЛЗ проекту значної кількості ліків без референтної ціни, що викликає конфліктні ситуації з клієнтом в аптеці; дефектура препаратів проекту у дистрибуторів та в аптеці; непланомірне виділення аптечній мережі асигнувань на відшкодування та наявність заборгованості за відпущені ліки; здійснення аптечною мережею контролю за відсотком використаних сум відшкодування.

З напрямів поліпшення впровадження проекту респонденти зазначили: збільшити кількість лікарів на прийомі та обладнати ЛПЗ сучасною апаратурою для діагностики ГХ; спростити процес відпуску ЛЗ за рецептами відшкодування; не змінювати перелік ЛЗ для відшкодування протягом року; вирішувати питання по урегулюванню референтних цін у короткі терміни; виписувати рецепти на ЛЗ у кількості їх терміну лікування на місяць; розширити перелік ЛЗ проекту за рахунок імпорتنих аналогів та препаратів інших фармакологічних груп.

Паралельно було проведено експертну оцінку впровадження Пілотного проекту клієнтами аптек, хворих на ГХ, які отримували ліки за рецептами відшкодування.

15% респондентів інформовані про дію проекту із засобів масової інформації, 21% – від фахівців аптечної мережі, 64% – від лікарів ЛПЗ або лікаря ділянки.

Експертну оцінку впровадження Пілотного проекту клієнтами аптек, хворих на ГХ, за запропонованою анкетною наведено у табл. 4. Відповіді респондентів умовно розподілено на 3 групи.

Як свідчать дані табл. 4, при позитивних моментах реалізації Пілотного проекту, 66%-м хворих не завжди було виписано рецепт, або вони не отримали необхідний препарат за умов відсутності або заміні імпортного ЛЗ на вітчизняний, 50% хворих відзначають недоліком наявність черг на прийом до лікаря, 12% – тривалий час в отриманні рецепта, 44% – вважають недостатнім асортимент ЛЗ, в першу чергу імпорتنих аналогів, 22% – наявність дефектури в аптеках, 17% – недостатню кількість аптек, які здійснюють відпуск ЛЗ гіпертонікам за проектом.

Із пропозицій по поліпшенню реалізації Пілотного проекту – 78% респондентів вважають за необхідне збільшити асортимент імпорتنих аналогів, 22% – збільшити кількість лікарів, які виписують рецепти відшкодування, 27% – поліпшити методи діагностики з використанням сучасної апаратури, 22% – розгорнути мережу аптек Пілотного проекту, 27% – не повинно бути дефектури препаратів в аптеках, 22% – своєчасно фінансувати аптеки по відпуску препаратів проекту.

Т а б л и ц я 4

**Експертна оцінка впровадження Пілотного проекту клієнтами аптек, хворими на ГХ**

Переваги	Кількість клієнтів, %	Недоліки	Кількість клієнтів, %	Напрями удосконалення	Кількість клієнтів, %
Завжди було виписано рецепт	67	Не завжди було виписано рецепт	33	–	–
Не виникло проблем під час відвідування лікаря	50	Наявність черг на прийом до лікаря.	50	Розширити асортимент імпортними налогами.	78
		Тривалий час в отриманні рецепта.	12	Збільшити кількість лікарів на прийомі.	22
		Недостатній асортимент ЛЗ	44	Поліпшити методи діагностики з використанням сучасної апаратури	27

Переваги	Кількість клієнтів, %	Недоліки	Кількість клієнтів, %	Напрями удосконалення	Кількість клієнтів, %
Влаштовує професійне обслуговування аптек	100	Наявність дефектури в аптеці. Недостатня кількість аптек-учасників Пілотного проекту	22 17	Розгорнути мережу аптек Пілотного проекту	22
Завжди отримують ЛЗ в аптеці	67	Не завжди отримують ЛЗ в аптеці	33	Не повинно бути дефектури ЛЗ в аптеці	27
Компенсація держави суттєва. Суттєва тільки для вітчизняних ЛЗ	55 45	–	–	Своєчасно фінансувати аптеки з відпуску ЛЗ проекту	22

### Висновки

1. Дослідження з експертної оцінки впровадження Пілотного проекту в ланцюзі «провізор–пацієнт» на регіональному фармацевтичному ринку Луганської області висвітлили як позитивні чинники у його реалізації, так і недоліки та напрями його удосконалення.

2. За доцільне було би врахувати саме думку фахівців аптечної мережі та пацієнтів, хворих на ГХ, для подальшого коректування впровадження проекту на рівні держави шляхом внесення доповнень та змін у нормативно-правові акти [1, 4, 5].

3. Важливий аспект – це вирішення проблеми щодо відпуску ліків у рамках Пілотного проекту з обов'язковим урахуванням фармакоеконімічної оцінки лікарського засобу.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Постанова Кабінету Міністрів України «Про реалізацію пілотного проекту щодо запровадження державного регулювання цін на лікарські засоби для лікування осіб з гіпертонічною хворобою» від 25 квітня 2012 р. № 340 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/139713>

2. Гудзенко О. П., Барнатович С. В., Соловійов О. С. Впровадження Пілотного проекту щодо державного регулювання цін на лікарські засоби хворим на гіпертонічну хворобу на регіональному фармацевтичному ринку // Фармац. журн. – 2014. – № 4. – С. 10–22.

3. Розпорядження Кабінету Міністрів України «Про перерозподіл обсягу субвенції з державного бюджету місцевим бюджетам на часткове відшкодування вартості лікарських засобів для лікування осіб з гіпертонічною хворобою» від 27 листопада 2013 р. № 941-р [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/264376>

4. Постанова Кабінету Міністрів України «Про внесення змін до деяких Постанов Кабінету Міністрів України» від 12 лютого 2014 р. № 42 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/42-2014-p>

5. Постанова Кабінету Міністрів України «Про внесення змін до Постанови Кабінету Міністрів України від 17.10.2012» від 11 червня 2014 р. № 183 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/183-2014-p>

Надійшла до редакції 13. 02. 2014.

**ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА ВНЕДРЕНИЯ ПИЛОТНОГО ПРОЕКТА ПО ГОСУДАРСТВЕННОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ ЦЕН НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА БОЛЬНЫМ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА РЕГИОНАЛЬНОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ ЛУГАНСКОЙ ОБЛАСТИ**

**Ключевые слова:** пилотный проект, государственное регулирование цен, респонденты, анкетирование

**А Н Н О Т А Ц И Я**

По данным МЗ Украины Луганская область была признана наилучшим регионом по результатам внедрения Пилотного проекта по государственному регулированию цен на лекарственные средства больным гипертонической болезнью.

Цель работы – исследования по экспертной оценке в цепи «провизор–пациент» внедрения проекта на региональном фармацевтическом рынке Луганской области. В качестве экспертов выступили 65 руководителей и провизоров аптечной сети КП «ЛЮ «Фармация»» и 120 клиентов аптек, больных гипертонической болезнью, которые получали лекарственные средства по рецептам возмещения.

Проведенные исследования отразили как положительные тенденции в реализации Пилотного проекта, так и недостатки, и направления его усовершенствования. Среди положительных тенденций можно выделить: рост назначений и продаж лекарственных средств украинского производства; повышение доступности лекарственных средств для пациентов; для аптечной сети – получение гарантированного розничного товарооборота при условии своевременного погашения задолженности за отпущенные препараты проекта. Из отрицательных моментов внедрения Пилотного проекта респонденты отмечают: нежелание больных гипертонической болезнью обращаться к врачу за рецептом; наличие очередей в лечебно-профилактических учреждениях по причине некомплектованности врачебным персоналом и длительности в оформлении рецепта; возникновение конфликтных ситуаций с клиентами в аптеке по причине смены перечня лекарственных средств проекта в течение года, отсутствия референтной цены на многие препараты, дефектуры лекарственных средств; неплановое выделение ассигнований аптечной сети на возмещение и наличие задолженности за отпущенные лекарства. По мнению респондентов, требуется усовершенствование перечня лекарственных средств проекта за счет его расширения импортными аналогами и препаратами других фармакологических групп. Необходимо увеличить количество врачей на приеме; улучшить методы диагностики гипертонической болезни с применением современной аппаратуры; упростить процесс отпуска лекарственных средств по рецептам возмещения; выписывать рецепты исходя из количества приема препарата на месячный курс лечения; не изменять перечень проекта в течение года, решать вопросы урегулирования референтной цены в короткие сроки; минимизировать дефектуру препаратов проекта у дистрибьюторов и в аптечной сети; своевременно финансировать аптеки по возмещению стоимости за отпущенные лекарственные средства проекта. Очень важно провизору при отпуске препарата клиенту по рецепту возмещения учитывать фармакоэкономический аспект генерика по показателю «стоимость–эффективность».

**EXPERT OPINION PILOTING OF STATE REGULATION OF PRICES FOR MEDICINES  
HYPERTENSIVE PATIENTS REGIONAL PHARMACEUTICAL MARKET LUGANSK REGION**

**Key words:** pilot project, state regulation of prices, respondents, survey

**A B S T R A C T**

According to the Ministry of Health of Ukraine Lugansk region has been recognized as the best region as a result of the implementation of the Pilot Project on state regulation of prices of medicines to patients GB.

The aim of the study became the peer evaluation in the chain «provizor–patient» of the project implementation at the regional pharmaceutical market Lugansk region. The experts were 65 managers and pharmacists pharmacy network enterprise «LO “Pharmacy”» and 120 customers of pharmacies, hypertensive patients who received the drug on prescription reimbursement.

Studies reflected the positive trends in the implementation of the pilot project and disadvantages, and the direction of its improvement. Among the positive trends can be identified: the growth of drug sales appointments and Ukrainian production; increase the availability of medicines to patients; for pharmacy network – a guaranteed retail turnover subject to the timely repayment of debt for sold drugs project. From the negative side piloting respondents note: the reluctance of patients to seek care GB for a prescription; the queues in hospitals because of understaffing medical personnel in the design and duration of the prescription; conflict situations with customers in pharmacy due to the change of the list of drugs in the project during the year, the lack of reference prices for many drugs, drug stock-outs; no planing allocations pharmacy network for reimbursement and the availability of debt for sold drugs. According to respondents, the list needs to be improved drug design due to its expansion of foreign analogs and other drugs pharmacological groups. Necessary to increase the number of doctors at the reception, improve diagnostic methods GB with modern equipment; simplify the holidays prescription drug benefit; prescribe based on the amount of the drug for a month’s course of treatment; does not change the list of project during the year, to solve issues concerning the reference price in a short time; minimize shortages of drugs project distributors and pharmacy network; timely finance pharmacies to reimburse the cost of the project for sold drugs. It is important that the pharmacist at the drug leave the customer with a prescription reimbursement consider pharmacoeconomic aspects of generic in terms of «cost–effectiveness».

*Електронна адреса для листування з авторами: [kafedraoef@yandex.ru](mailto:kafedraoef@yandex.ru)*

## ЛЮДСЬКИЙ КАПІТАЛ ЯК ОБ'ЄКТ СОЦІАЛЬНОЇ ВІДПОВІДАЛЬНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ

**Ключові слова:** людський капітал, соціальна відповідальність, фармацевтична організація

Соціальна парадигма, нові ролі фармацевтичних фахівців, загострення етичних питань на фоні високої комерціалізації потребують їх відображення у базових засадах управління фармацевтичними організаціями (ФО) [1]. При цьому важливого значення набуває реалізація ними належної соціальної відповідальності [2, 3, 4], під якою розуміється система відносин, що відтворює діяльність, яка орієнтована на досягнення економічного і соціального ефекту у процесі суспільного виробництва; створення стабільного економічного середовища існування; інтелектуалізацію основного ресурсу національної економіки – людського капіталу (ЛК) [5].

**Метою** нашої роботи стало вивчення сутності ЛК як об'єкта соціальної відповідальності ФО та практичних аспектів формування структури інвестування у ЛК фармацевтичної галузі.

### Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети було використано теоретичні й емпіричні методи: інформаційний пошук, узагальнення, моделювання. Матеріалами дослідження слугували результати фундаментальних і прикладних досліджень вітчизняних і зарубіжних фахівців із зазначеного вище питання.

### Результати дослідження та обговорення

Основоположниками теорії ЛК стали Нобелівські лауреати Т. Шульц (1979 р.) і Г. Беккер (1992 р.). Зокрема, Т. Шульц дав такий коментар ЛК: «Розглядайте всі людські здібності або як вроджені, або як придбані. Властивості, які є цінними і можуть бути розвинені за допомогою відповідних вкладень, будуть ЛК» [6].

Наразі немає єдиної спільної думки у науковців щодо змістового наповнення категорії «ЛК» та універсальних шляхів його розвитку. ЛК у широкому визначенні [7, 8] – це інтенсивний продуктивний чинник економічного розвитку, розвитку суспільства і сім'ї, що включає освічену частину трудових ресурсів, знання, інструментарій інтелектуальної і управлінської праці, середовище проживання і трудової діяльності, які забезпечують ефективне і раціональне функціонування ЛК як продуктивного фактора розвитку. У короткому розумінні ЛК – це інтелект, здоров'я, знання, якісна та продуктивна праця і якість життя. В Оксфордському тлумачному словнику по бізнесу ЛК визначається як «вміння і майстерність, загальні або специфічні, набуті людиною в ході професійної підготовки і виробничого досвіду» [9].

Еволюція теорії ЛК відображає зв'язок між освітою, знаннями, вміннями, навиками, досвідом індивіда, рівнем фізичного здоров'я та його заробітками.



Такий взаємозв'язок впливає на суб'єкт господарювання, де використовується цей капітал, і економіку держави загалом. Під впливом теорії ЛК відбувається переорієнтація соціальної політики держав.

Необхідно зазначити, що у концепції сталого розвитку поряд з терміном «ЛК» існує ключове для неї поняття «людський потенціал», під яким розуміють наявний в певному суспільстві ресурс, що дає людині можливість не тільки зберігати себе, а й саморозвиватися як самостійний елемент сучасної загальнолюдської культури і цивілізації.

Поняття «ЛК» входить у поняття «людський потенціал», оскільки останнє не тільки фіксує співвідношення витрат на освіту та охорону здоров'я з подальшим обчисленням їхньої ефективності, але і виявляє момент саморозвитку людини. Економіка тим самим доповнюється психологією і (більш широко) соціальною антропологією. Це особливо важливо для економіки знань (інформаційної економіки) – нової соціально-економічної стадії, характерної для економічно розвинених країн [10].

ЛК, як і людський потенціал, – основні передумови формування соціального капіталу, який включає духовні та матеріальні цінності суспільства, соціальний, правовий і політичний устрій, а також визначає можливості та умови його існування і розвитку як елементу світової спільноти, його внесок у культуру людства, здатність збереження себе і самовідтворення, гарантувати права людини й умови для всебічного розвитку її особистості. Соціальний капітал складається з низки базових елементів: організація системи освіти і рівень освіченості суспільства, стан здоров'я населення та організація охорони здоров'я, інформаційна безпека країни, демографічна ситуація, престиж країни на міжнародній арені в галузі економіки, науково-технічних досягнень і військово-стратегічного потенціалу, економічна ситуація суспільства, а також його суспільно-політичний устрій [10].

Такий стан речей призводить до нового підходу у розумінні та визначенні місця ЛК у господарській діяльності ФО. Він розглядається як довгостроковий економічний ресурс, прибутковість використання якого збільшується з часом.

Окрім того, потрібно зазначити ще декілька важливих характеристик ЛК. По-перше, ЛК майже не піддається диверсифікації, оскільки ступінь віддачі від його використання залежить від бажання індивіда, його особистих інтересів, матеріальної і моральної зацікавленості, відповідальності й культури. По-друге, інвестиційний період у ЛК значно більший, так як співпадає з тривалістю трудового життя працівника (особливо у контексті неперервного навчання). По-третє, ступінь ризиків вкладень вищий ніж будь-де, тому що пов'язаний з бажанням людини працювати, з її працездатністю. По-четверте, ефект від реалізації ЛК може бути різноманітним, починаючи від доходу у вигляді заробітної плати і закінчуючи моральним задоволенням, підвищенням соціального статусу в колективі та суспільстві.

Як видно з даних моделі, поданої на рисунку, складовими ЛК ФО або корпоративного ЛК є: загальний, специфічний та інтелектуальний ЛК, ноу-хау, особливі управлінські та інтелектуальні технології, включаючи комп'ютерні та інформаційні технології, що підвищують конкурентоспроможність ФО.

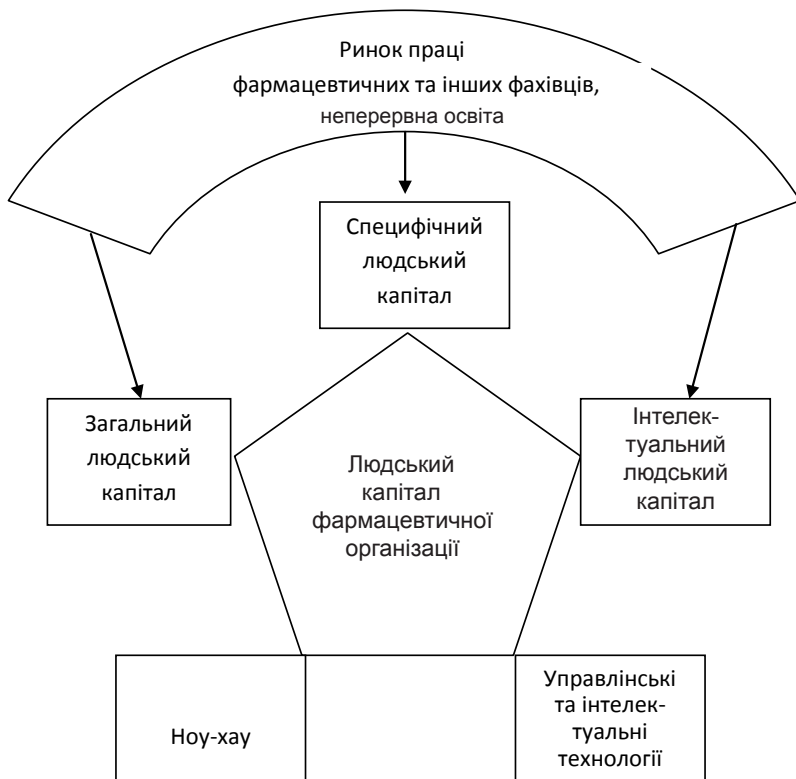


Рис. Складові людського капіталу фармацевтичної організації

Джерело: власна розробка

При цьому під загальним ЛК розуміється такий індивідуальний ЛК, який може бути реалізований на різних робочих місцях, в різних організаціях, під специфічним – індивідуальний ЛК, який може бути використаний лише на певному робочому місці, тільки в конкретній ФО, а під інтелектуальним – індивідуальний ЛК, втілений в людині у формі її освіти, кваліфікації, професійних знань, досвіду [11, 12]. Варто зазначити, що ЛК ФО формується завдяки ринку праці та системі неперервної, зокрема фармацевтичної, освіти.

У свою чергу така складова як ноу-хау визначається як сукупність незапатентованої практичної інформації ФО, яка одержана завдяки досвіду і випробуванням, та є секретною, суттєвою і визначеною [13]

ЛК формується за рахунок інвестицій у підвищення рівня і якості життя, в інтелектуальну діяльність, зокрема – у виховання, освіту, здоров'я, знання (науку), підприємницьку особистість, підприємницький клімат, в інформаційне забезпечення праці, у формування ефективної управлінської ланки, у безпеку людей та бізнесу і економічну свободу, а також у культуру, мистецтво та ін. Тобто, інвестиції в ЛК (соціальне інвестування) становлять будь-які дії, які підвищують професійну кваліфікацію і продуктивні здібності людини і, тим самим, продуктивність праці працівників [10].

Структуру інвестицій у ЛК можна подати у таких видах:

- первинна освіта (дошкільна, початкова, середня, професійно-технічна, вища);
- охорона здоров'я в широкому розумінні, включно з усіма витратами, які сприяють збільшенню тривалості життя, зміцненню імунітету, фізичної та психічної сили, витривалості людей;

- освіта дорослих, що включає неперервний професійний розвиток;
- виховання гуманітарних складових ЛК, що включає вміння підтримувати нормальні стосунки, налагоджувати ділові контакти, політичну і соціальну лояльність, відповідальність людини, її корпоративність, моральність, ціннісні орієнтації;
- посилення мотивацій працівників до підвищення якості своєї праці;
- міграція працівників та їхніх сімей з метою поліпшення умов працевлаштування;
- пошук економічно важливої інформації.

Соціальне інвестування, як форма реалізації соціально відповідального підприємництва, є внутрішньою основою подальшого розвитку соціальної відповідальності будь-якої організації, у тому числі й фармацевтичної. Цей інститут залежить значною мірою не від правових норм, а від добровільних рішень самого інвестора, що приймаються під впливом цілої низки обставин (економічної кон'юнктури, стійкості політичної ситуації в суспільстві, наявності трансформаційних тенденцій в економіці).

У практичному аспекті інвестиції ФО у ЛК можуть бути реалізовані у вигляді сприяння практичному здійсненню загальнодержавних, регіональних, місцевих та міжнародних програм, що спрямовані на поліпшення соціально-економічного становища; поліпшення матеріального становища набувачів благодійної допомоги, сприяння соціальній реабілітації малозабезпечених, безробітних, інвалідів, інших осіб, які потребують піклування, а також надання допомоги особам, які через свої фізичні або інші вади обмежені в реалізації своїх прав і законних інтересів; сприяння розвитку науки і освіти, реалізації науково-освітніх програм, надання допомоги вчителям, вченим, студентам, учням; сприяння розвитку культури, в тому числі реалізації програм національно-культурного розвитку, доступові всіх верств населення, особливо малозабезпечених, до культурних цінностей та художньої творчості; надання допомоги талановитій творчій молоді; сприяння охороні і збереженню культурної спадщини, історико-культурного середовища, пам'яток історії та культури, місць поховання; надання допомоги у розвитку видавничої справи, засобів масової інформації, інформаційної інфраструктури; сприяння розвитку природно-заповідного фонду та природоохоронної справи; сприяння розвитку охорони здоров'я, масової фізичної культури, спорту і туризму, пропагування здорового способу життя, участь у наданні медичної допомоги населенню та здійсненні соціального догляду за хворими, інвалідами, самотніми, людьми похилого віку та іншими особами, які через свої фізичні, матеріальні чи інші особливості потребують соціальної підтримки та піклування [14].

Інвестуючи у своїх працівників, ФО активізують їхню трудову віддачу, підвищують продуктивність праці, скорочують витрати робочого часу, зміцнюють свою конкурентоспроможність. Кошти можуть вкладатися в організацію професійної підготовки та підвищення кваліфікації, на профілактичні заходи для зміцнення здоров'я працівників, у цілому — на підвищення якості трудового життя.

## Висновки

1. На підставі теоретичного узагальнення даних наукової літератури визначено сутність ЛК, його взаємозв'язок з людським потенціалом та соціальним капіталом. Шляхом моделювання виділено п'ять складових ЛК ФО: загальний, специфічний та інтелектуальний ЛК, ноу-хау, особливі управлінські та інтелектуальні технології. При цьому зазначено, що ЛК ФО формується завдяки ринку праці та системі неперервної, зокрема фармацевтичної, освіти.

2. Показано, що вкладення в ЛК стають довгостроковим фактором конкурентоспроможності й виживання ФО. При цьому витрати, що пов'язані з ними, розглядають як соціальні інвестиції – основне джерело прибутку у майбутньому і як вищу форму соціальної відповідальності ФО.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Громовик Б. П., Унгурян Л. М. Фармацевтична логістика: фокус на допомозі пацієнту: Монографія. – Львів: РАСТР-7, 2013. – 212 с.
2. Фармацевтичні компанії та корпоративна соціальна відповідальність [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://innovations.com.ua/ua/blogs/op-manage/17993/armaceutichni-kompaniji-ta-korporativna-socialna-vidpovidalnist>
3. Ткаченко Н. О. Аналіз визначення поняття «соціальна відповідальність» та його інтегроване розуміння у фармації // Запороз. мед. журн. – 2013. – № 3 (78). – С. 125–128.
4. Посилкіна О. В., Котлярова В. Г. Шляхи формування конкурентних переваг вітчизняних фармацевтичних компаній на основі соціальної відповідальності / Соціальна фармація в Україні: стан, проблеми та перспективи: Матер. Всеукр. нак.-практ. інтернет-конф. за участю міжнар. спеціалістів. – Харків: Вид-во НфаУ, 2013. – С. 278–280.
5. Данилова О. В. Социальная ответственность бизнеса в системе рыночного хозяйства (теоретико-экономический аспект): Автореф. дис. ... д-ра экон. наук: спец. 08.00.01 – Экономическая теория. – М., 2009. – 32 с.
6. Армстронг М. Практика управления человеческими ресурсами. 10-е изд., пер. с англ. / Под ред. С. К. Мордовина. – СПб.: Питер, 2009. – 848 с.
7. Schultz T. Capital Formation by Education // J. Polit. Econ. – 1960. – V. 68, N 6. – P. 571–583.
8. Becker G. S. Human Capital: A Theoretical and Empirical Analysis, with Special Reference to Education; Third edition. – Chicago and London: University of Chicago Press, 1993. – 412 p.
9. Бизнес. Оксфордский толковый словарь: англо-русский. – М.: Прогресс-Академия, 2004. – 752 с.
10. Шингаров Г.Х. Человеческий капитал, человеческий потенциал и социальный капитал // Вестн. Мос. гос. акад. делового администрирования. Серия: Экономика. – 2012. – № 4 (16). – С. 49–58.
11. Корчагин Ю. Человеческий капитал – основной фактор развития инновационной экономики [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.lerc.ru/?part=articles&art=1&page=247>
12. Человеческий капитал [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.lomonosov-fund.ru/enc/ru/encyclopedia:0131754:article>
13. Поняття «ноу-хау» за законодавством України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://rda.zolorayon.gov.ua/upravlinnya-justicii/informativnorozyasnuvalna-robota/ponyattya-nouhau-za-zakonodavstvom-ukraini/>
14. Закон України від 05. 07. 2012 року № 5073-VI. Про благодійну діяльність та благодійні організації» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/5073-17>

Надійшла до редакції 07. 07. 2014.

Н. А. Ткаченко<sup>1</sup>, Б. П. Громовик<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Запорожский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

## ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ КАПИТАЛ КАК ОБЪЕКТ СОЦИАЛЬНОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**Ключевые слова:** человеческий капитал, социальная ответственность, фармацевтическая организация

### АННОТАЦИЯ

Сегодня большое значение приобретает реализация фармацевтическими организациями надлежащей социальной ответственности, которая направлена на интеллектуализацию основного ресурса национальной экономики – человеческого капитала.

Цель работы – изучение сущности человеческого капитала как объекта социальной ответственности фармацевтических организаций и практических аспектов формирования структуры инвестирования в человеческий капитал фармацевтической отрасли.

В работе использованы теоретические и эмпирические методы: информационный поиск, обобщение, моделирование. В качестве материалов исследования использованы результаты фундаментальных и прикладных исследований отечественных и зарубежных специалистов по изучаемому вопросу.

На основе теоретического обобщения данных научной литературы определена сущность человеческого капитала, его взаимосвязь с человеческим потенциалом и социальным капиталом. Путем моделирования выделено пять составляющих человеческого капитала фармацевтической организации: общий, специфический и интеллектуальный человеческий капитал, ноу-хау, особые управленческие и интеллектуальные технологии. При этом отмечено, что человеческий капитал фармацевтической организации формируется благодаря рынку труда и системе непрерывного, в частности фармацевтического, образования. Показано, что вложения в человеческий капитал становятся долгосрочным фактором конкурентоспособности и выживания фармацевтической организации. При этом расходы, связанные с ними, рассматриваются как социальные инвестиции – основной источник дохода в будущем и как высшая форма социальной ответственности фармацевтических организаций.

*N. O. Tkachenko<sup>1</sup>, B. P. Gromovik<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Zaporizhzhia State Medical University

<sup>2</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University

## HUMAN CAPITAL AS A SUBJECT OF SOCIAL RESPONSIBILITY IN A PHARMACEUTICAL ORGANIZATION

**Key words:** human capital, social responsibility, pharmaceutical organization

### ABSTRACT

Today, great importance is attached to the implementation of pharmaceutical organizations proper social responsibility, which is aimed to the intellectualization of the main resource of the national economy i.e. human capital.

The purpose of this work is to study the essence of human capital as an object of social responsibility in a pharmaceutical organization and the practical aspects of investing structure formation in to human capital of the pharmaceutical industry.

We have used both theoretical and empirical methods: information search, generalization, modelling. The materials used in the research were the results of fundamental and applied study of domestic and foreign experts on the subject.

On the basis of theoretical generalization of scientific literature data, it was defined the essence of human capital, its relationship with the human potential and social capital. By modelling we have identified five components of human capital in the pharmaceutical organization: general, specific and intellectual human capital, know-how, special managerial and intellectual technologies. At the same time it was noted that human capital is formed owing to the labor market and the system of continuous, in particular pharmaceutical education. It was shown that investments to human capital become long-term factor of competitiveness and survival of pharmaceutical organization. The expenditures associated with them are treated as social investments – the main source of income in the future and as the highest form of social responsibility of pharmaceutical organization.

*Электронна адреса для листування з авторами: tkachenkonat@bk.ru*

## РОЗРОБЛЕННЯ СТАНДАРТУ НАЛЕЖНОЇ АПТЕЧНОЇ ПРАКТИКИ ЩОДО УЧАСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ

**Ключові слова:** Належна аптечна практика, стандарт, зміцнення здоров'я, профілактика захворювань, санітарно-просвітницька робота

Відповідно до інформації, наведеної в Загальнодержавній програмі «Здоров'я 2020: український вимір», медико-демографічна ситуація, що склалася в нашій країні, свідчить про незадовільний стан здоров'я населення. Нині система охорони здоров'я в основному спрямована на лікування пацієнтів, а не на профілактику захворювань. Також слід зауважити і на загальновідомий факт, що профілактика неінфекційних хвороб у 2,7 рази дешевша за їх лікування [1].

Пріоритетним напрямом вищезазначеної програми є здійснення профілактичних заходів для усунення негативного впливу соціальних чинників, створення умов для збереження здоров'я населення та формування відповідального ставлення громадян до власного здоров'я. Досягнення поставленого завдання можливе завдяки формуванню громадської системи охорони здоров'я за рахунок об'єднання ресурсів держави, суспільства, громадських організацій та приватних структур. Так, у реалізації окремих заходів зазначеної програми «Здоров'я 2020: український вимір» безпосередню участь мають брати і працівники аптечних закладів поряд з іншими спеціалістами системи охорони здоров'я, наприклад у таких як:

- формування суспільних орієнтирів на збереження здоров'я людей шляхом популяризації здорового способу життя;
- підвищення рівня професійної підготовки фахівців з питань профілактики та раннього виявлення хвороб;
- зменшення негативних наслідків впливу факторів ризику та соціальних детермінант на здоров'я шляхом запровадження відповідних просвітницьких програм тощо [1].

Зважаючи на вищезазначене актуальним і доцільним є розроблення низки стандартів Належної аптечної практики (НАП), які допоможуть фармацевтичним працівникам у проведенні заходів, що сприятимуть підвищенню ефективності системи медичної та фармацевтичної допомоги населенню.

**Метою** роботи є розроблення стандарту НАП «Участь у профілактичних заходах та послугах» для подальшого використання фахівцями аптечних закладів у практичній діяльності.

### Матеріали та методи дослідження

Під час розроблення національних стандартів НАП Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України рекомендує використовувати як керівництво Спільну настанову Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Міжнародної фармацевтичної федерації (МФФ) «Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг» (далі – Спільна настанова МФФ/ВООЗ з НАП). У цьому документі розглянуто чотири основні ролі, які відіграють фармацевти в очікуваннях пацієнтів і суспільства,

однією з них є «Сприяння підвищенню ефективності системи охорони здоров'я та громадського здоров'я». Для цієї ролі фахівців визначено відповідні функції, зокрема функція Б «Участь у профілактичних заходах та послугах» передбачає:

- участь фармацевтів у профілактичних заходах, які сприяють зміцненню здоров'я населення і профілактиці захворювань (відмова від паління, попередження інфекційних і венеричних захворювань тощо);

- забезпечення, де це можливо, тестування в місцях надання допомоги й іншої діяльності зі скринінгу пацієнтів з високим ризиком захворювань [2].

Об'єктами дослідження стали відповідні розділи Спільної настанови МФФ/ВООЗ з НАП, що стосуються участі фахівців аптечних закладів в охороні громадського здоров'я, та керівництв із фармацевтичної практики різних країн світу. Використано методи аналітико-порівняльний, організаційного моделювання та узагальнення.

### **Результати дослідження та обговорення**

За даними ВООЗ неінфекційні захворювання, найбільшу питому вагу серед яких мають серцево-судинні, онкологічні, цукровий діабет і хронічні захворювання органів дихання, є причиною майже 70% смертей. Експертами ВООЗ доведено тісний взаємозв'язок неінфекційних захворювань з умовами і способом життя та загально визнаними факторами ризику, тому профілактичний напрям діяльності системи охорони здоров'я є, безумовно, важливим, оскільки за оцінками фахівців щорічно можна відвернути 9,1 млн. смертей. Отже, щоб переломити тенденцію росту кількості неінфекційних захворювань, необхідним є організація масових профілактичних програм, формування звички до здорового способу життя і переорієнтація охорони здоров'я на роботу зі здоровими людьми [3].

На виконання завдань Загальнодержавної програми «Здоров'я 2020: український вимір» відповідно до наказу МОЗ України від 17 жовтня 2012 р. № 201-0 «Про реорганізацію Державної організації (установа, заклад) Всеукраїнський центр контролю за туберкульозом МОЗ України» було створено Державна установу «Український центр контролю за соцхворобами МОЗ України», але її діяльність переважно присвячена питанням контролю, профілактики та боротьби з туберкульозом, СНІДом та інфекціями, що передаються статевим шляхом.

Осередками формування принципів здорового способу життя населення (фізична активність, раціональне харчування, відсутність шкідливих звичок тощо) як основного напрямку в профілактиці хронічних неінфекційних захворювань нині є обласні та міські центри здоров'я, що продовжують реалізовувати історичні традиції щодо санітарної освіти, гігієнічного навчання, формування пріоритетів здоров'я та виховання населення. Основними формами роботи цих установ є:

- організація та методичне забезпечення масових заходів щодо здоров'я;

- лекційно-пропагандистська робота серед населення з питань збереження та зміцнення здоров'я, профілактики хвороб;

- розповсюдження санітарно-освітньої літератури щодо гігієнічного виховання населення;

- проведення соціологічних досліджень, спрямованих на вивчення рівня гігієнічної культури;

- пропаганда аспектів індивідуального та громадського здоров'я через місцеві засоби масової інформації [4].

Для плідної праці центри здоров'я мають бути забезпечені лекційними залами, методичними кабінетами, сучасною аудіо-відео апаратурою, комп'ютерною та

розмножувальною технікою. Проте, зважаючи на недостатність фінансування системи охорони здоров'я в нашій країні, більшість ініціатив щодо питань формування навичок здорового способу життя серед населення не мають практичного втілення.

На сьогодні важливу роль у поліпшенні якості життя населення України шляхом проведення просвітницької діяльності відіграють громадські та благодійні організації за широкою підтримки представників медичного і фармацевтичного бізнесу. З метою підвищення громадської обізнаності та відповідального ставлення до навколишнього середовища, соціуму, індивідуального фізичного та духовного здоров'я застосовують такі напрями роботи:

- освіта лікарської аудиторії – збільшення значимості превентивної медицини;
- освіта пацієнтів – інформування щодо захворювань, контролю факторів ризику, популяризація здорового способу життя;
- наукові проекти – організація науково-практичних конференцій та реалізація проектів у сфері охорони здоров'я, спрямованих на зміцнення та поліпшення здоров'я українського народу [5–7].

Відповідно до наказу МОЗ України від 05 січня 1999 р. № 1 «Про поліпшення діяльності органів і закладів охорони здоров'я з питань формування здорового способу життя, гігієнічного виховання населення» передбачена участь і аптечних закладів у проведенні санітарно-освітньої роботи серед громадян шляхом здійснення індивідуальних консультацій, видання санітарних бюлетенів, оформлення вітрин відповідного напрямку [8]. Проте нині існують проблеми з практичним втіленням вимог цього нормативного акту, які потребують вирішення для поліпшення якості просвітницької діяльності працівників аптек.

Зважаючи на актуальність розглянутих питань, на основі узагальнення матеріалів керівництв з аптечної практики різних країн світу та враховуючи вітчизняні підходи до здійснення діяльності, спрямованої на зміцнення здоров'я населення та профілактику захворювань, у цій статті представлено проект національного стандарту НАП «Участь у профілактичних заходах та послугах» відповідно до запропонованої нами структури [9–14].

#### Стандарт 1. Участь у профілактичних заходах та послугах

Сьогодні проблема поширення неінфекційних захворювань серед населення набирає загрозливого характеру. Спеціалісти аптек мають активно долучатися до проведення первинної профілактики поряд з іншими фахівцями системи охорони здоров'я. Для підвищення ефективності діяльності, що направлена на зміцнення здоров'я та профілактику захворювань, важливо визначити мінімальний перелік критеріїв, що дасть змогу оцінити рівень надання аптечними закладами таких послуг.

Цей стандарт приймається з метою:

- встановлення і гарантування мінімального переліку фармацевтичних послуг, спрямованих на поліпшення охорони здоров'я населення;
- визначення і забезпечення мінімального рівня якості послуг, що надаються;
- інформування клієнтів аптечного закладу про можливість отримання ряду фармацевтичних послуг;
- стимулювання зв'язків з медичними та громадськими організаціями;
- здійснення ефективного моніторингу й оцінювання діяльності суб'єктів, залучених для надання таких послуг.

#### Терміни та визначення:

*Зміцнення здоров'я* – процес, що дає можливість кожній людині та суспільству в цілому посилити контроль за чинниками, які визначають здоров'я, і, таким чином, поліпшити його.



*Профілактика захворювань* – здійснення заходів медичного та немедичного характеру з поліпшення якості життя, зменшення ризику виникнення захворювань, виявлення симптомів захворювання на ранніх стадіях, попередження рецидивів захворювання.

*Первинна профілактика* – система заходів, що спрямована на попередження виникнення і розвитку захворювань, поліпшення якості життя шляхом підвищення рівня інформованості населення щодо здорового способу життя, вакцинації, раціонального якісного харчування, фізичної активності, охорони навколишнього середовища.

*Вторинна профілактика* – комплекс заходів, спрямованих на раннє виявлення та попередження загострень, ускладнень і хронізації захворювань, обмежень життєдіяльності, які викликають дезадаптацію хворих у суспільстві та зниження працездатності.

Сфера застосування стандарту:

– поширюється на проведення профілактичної роботи аптечними закладами всіх форм власності, участь у програмах щодо поліпшення здоров'я населення;

– включає будь-яку участь фармацевтичного працівника в проведенні діяльності щодо зміцнення здоров'я окремих споживачів і спільноти в цілому, а також забезпечення доступності щоденних аптечних послуг.

Цільова група – населення України.

### **Вимоги до діяльності фармацевтичних працівників:**

<i>Критерій/Індикатори</i>	Контроль виконання за індикаторами*
<b>Критерій 1:</b> аптечний заклад бере участь у програмах щодо зміцнення здоров'я та профілактики захворювань	
1. керівництво встановлює партнерські відносини з іншими постачальниками медичної допомоги та громадськими організаціями щодо питань зміцнення здоров'я	
2. працівники закладу беруть участь у регіональних і державних програмах з питань пропаганди здорового способу життя, профілактичних заходах, що проводяться на місцевому рівні (підтримка проведення Всесвітнього дня здоров'я, Дня діабету тощо)	
3. у Куточку покупця або на інших інформаційних стендах наявна контактна інформація про державні заклади та громадські організації, до яких можуть звернутися пацієнти (тестування щодо ВІЛ-інфекції, обстеження на інфекції, що передаються статевим шляхом тощо)	
4. в аптечному закладі наявний санітарний бюлетень, тематика якого регулярно змінюється (1 раз на місяць) або зона з інформацією про здоровий спосіб життя	
5. у торговому залі обладнане місце для проведення конфіденційної бесіди спеціаліста з відвідувачами	
6. організоване навчання і підтримка співробітників аптеки в проведенні просвітницької діяльності	
<b>Критерій 2:</b> фахівець аптеки систематично проводить заходи щодо зміцнення здоров'я населення	
1. розповсюджує серед відвідувачів аптеки інформаційно-просвітницькі друковані матеріали (листівки, інформаційні буклети тощо)	
2. консультує пацієнтів з загальних питань охорони здоров'я	
3. готує та надає інформацію профілактичного змісту за індивідуальним запитом клієнта, застосовуючи протоколи провізора (фармацевта) (ВІЛ /СНІД, туберкульоз, відмова від тютюнокуріння тощо)	
4. надає за індивідуальним запитом клієнта перелік друкованих чи електронних джерел, в яких можна знайти додаткову інформацію	

<i>Критерії/Індикатори</i>	Контроль виконання за індикаторами*
5. надає інформаційні послуги в груповому форматі у вигляді тематичних лекцій у навчальних закладах, або на підприємствах чи організаціях	
6. здійснює зворотній зв'язок про проведені заходи щодо зміцнення здоров'я та реалізує відповідні зміни в планах згідно потреб населення	
7. дотримується принципу конфіденційності інформації, отриманої від відвідувачів аптечного закладу	
<b>Критерій 3:</b> фахівець аптеки забезпечує тестування фізіологічних параметрів здоров'я відвідувачів аптеки (вторинна профілактика)	
1. у куточку покупця або на інших інформаційних стендах присутня інформація щодо переліку додаткових аптечних послуг, що надаються споживачам	
2. у торговому залі обладнане місце для проведення тестування	
3. провізор (фармацевт) володіє методиками проведення діагностичного тестування (вимірювання артеріального тиску, маси тіла, рівня цукру, розрахунок індексу маси тіла тощо)	
4. в аптеці наявні стандартні операційні процедури для проведення тестування окремих параметрів здоров'я	
5. у випадку, якщо результати тестування виходять за визначений діапазон, клієнту надаються рекомендації з порадою звернутися до лікаря	
6. фахівець аптеки дотримується конфіденційності інформації, отриманої в ході дослідження	
<b>Критерій 4:</b> усі заходи профілактики, що проводяться аптекою, задокументовані	
1. в аптечному закладі наявні окремі журнали для реєстрації різних напрямів участі в профілактичних заходах	
2. в аптечному закладі наявні окремі журнали для реєстрації результатів тестування окремих фізіологічних параметрів	

П р и м і т к и:

\* Індикатори, за якими оцінюють або контролюють дотримання стандарту (можливі варіанти):

- а) так / ні / даний критерій не передбачено функціональними обов'язками;
- б) кількісні показники (кількість звернень та їхня тематика; загальна кількість розповсюджених матеріалів; кількість матеріалів з розподілом щодо тематики; кількість проведених заходів, місце проведення, тематика; кількість наданих консультацій з тематичних питань тощо).

Для використання в практичній діяльності фармацевтичних працівників пропонуються такі інформаційні джерела:

Київський міський центр здоров'я – <http://www.zdorov.com.ua>

Медкопортал – <http://www.health.gov.ua>

Портал про здоров'я – <http://ukrhealth.net>

Соціально-інформаційні плакати медичного напрямку – <http://www.medplakat.com>

Бібліографічні ресурси:

– Закон України від 19 листопада 1992 р. № 2801-ХІІ «Основи законодавства України про охорону здоров'я»;

– Закон України від 24 лютого 1994 р. № 4004-ХІІ «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення»;

– наказ МОЗ України від 11 жовтня 2013 р. № 875 «Про затвердження протоколів провізора (фармацевта)»;

– Развитие фармацевтической практики: фокус на пациента. – Бишкек: «М Maxima», 2008. – 112 с. Режим доступа: <http://www.fip.org/files/fip/publications/DevelopingPharmacyPractice/DevelopingPharmacyPracticeRU.pdf>

## Висновки

1. Розроблення та подальше впровадження в практичну діяльність стандарту НАП відносно участі провізорів (фармацевтів) у зміцненні здоров'я громадян і профілактиці захворювань дає змогу, з одного боку, оцінити належну роботу аптечного закладу, а з другого – забезпечити консультативною допомогою фахівців щодо компетентного виконання покладених на них обов'язків.

2. На підставі аналізу матеріалів керівництв з аптечної практики різних країн світу та вітчизняних підходів до здійснення просвітницької діяльності серед населення запропоновано проект національного стандарту НАП «Участь у профілактичних заходах та послугах», дотримання якого фармацевтичними працівниками стане в майбутньому складовою платформи, здатної змінити основний вектор розвитку охорони здоров'я в Україні з лікувального на профілактичний.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Розпорядження Кабінету Міністрів України від 31 жовтня 2011 р. № 1164-р «Про схвалення Концепції Загальнодержавної програми “Здоров'я 2020: український вимір”» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/1164-2011-p>
2. Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг (Спільна настанова МФФ/ВООЗ з НАП) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/897\\_009](http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/897_009)
3. *Блавацька О. Б.* Здоровий спосіб життя і неінфекційні захворювання: глобальні проблеми і тенденції // Провизор. – 2011. – № 11. – С. 18–19.
4. Київський міський центр здоров'я [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zdorov.com.ua/>
5. Асоціація превентивної та антейджинг медицини [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://apam.org.ua/index.php>
6. Фонд Елени Пинчук «Антиспид» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.antiaids.org>
7. Міжнародний благодійний фонд «Здоров'я українського народу» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://healthup.org.ua>
8. Наказ МОЗ України від 05 січня 1999 р. № 1 «Про поліпшення діяльності органів і закладів охорони здоров'я з питань формування здорового способу життя, гігієнічного виховання населення» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=149>
9. *Гала Л. О.* Розробка структури стандартів належної аптечної практики // Запорозький мед. журн. – 2014. – № 1. – С. 87–90.
10. Good Pharmacy Practice Guide, 2009 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.docstoc.com/docs/26820845/Pharmaceutical-Society-of-Singapore-Good-Pharmacy-Practice-Guide>
11. Good Pharmacy Practice in Spanish Community Pharmacy, 2013 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.portalfarma.com/Profesionales/Buenas-practicas-profesionales/Documents/Buenas-Practicas-Ingles.pdf>
12. Pharmacy Practice Guidance Manual, Ireland, 2008 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.thepsi.ie/Libraries/Publications/Pharmacy\\_Practice\\_Guidance\\_Manual.sflb.ashx](http://www.thepsi.ie/Libraries/Publications/Pharmacy_Practice_Guidance_Manual.sflb.ashx)
13. Professional Practice Standards, Version 4, 2010 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.psa.org.au/download/standards/professional-practice-standards-v4.pdf>
14. Professional Standards for Public Health Practice for Pharmacy, 2014 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.rpharms.com/support-pdfs/professional-standards-for-public-health.pdf>

Надійшла до редакції: 27. 07. 2014.

## РАЗРАБОТКА СТАНДАРТА НАДЛЕЖАЩЕЙ АПТЕЧНОЙ ПРАКТИКИ ОТНОСИТЕЛЬНО УЧАСТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ В ОХРАНЕ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

**Ключевые слова:** Надлежащая аптечная практика, стандарт, укрепление здоровья, профилактика заболеваний, санитарно-просветительская работа

### АННОТАЦИЯ

Изменение основного вектора здравоохранения в Украине с лечебного на профилактический необходимо для улучшения медико-демографической ситуации в стране и формирования ответственного отношения граждан к своему здоровью. В реализации санитарно-просветительской работы среди населения должны принимать активное участие специалисты аптечных учреждений вместе с другими работниками системы здравоохранения.

Цель работы – разработка стандарта Надлежащей аптечной практики «Участие в профилактических мероприятиях и услугах».

Объектами исследования стали Совместное руководство Международной фармацевтической федерации и Всемирной организации здравоохранения по Надлежащей аптечной практике и стандарты фармацевтической практики разных стран мира. Используются методы аналитико-сравнительный, организационного моделирования и обобщения.

Проанализированы подходы к формированию принципов здорового образа жизни населения в нашей стране, которые предпринимаются на государственном уровне, а также при участии общественных и благотворительных организаций.

На основании обобщения вышеуказанных материалов предложен проект национального стандарта Надлежащей аптечной практики «Участие в профилактических мероприятиях и услугах», в котором рассмотрены вопросы актуальности его разработки, термины, сфера использования стандарта, требования к деятельности фармацевтических работников, библиографические ресурсы.

Внедрение в практическую деятельность стандарта, разработанного для активизации участия провизоров (фармацевтов) в укреплении здоровья и профилактике заболеваний среди населения, позволит оценить работу аптечного учреждения и обеспечить консультативной помощью специалистов.

## THE DEVELOPMENT OF STANDARD OF GOOD PHARMACY PRACTICE REGARDING THE PARTICIPATION OF PHARMACISTS IN PUBLIC HEALTH

**Key words:** Good Pharmacy Practice, standard, health promotion, disease prevention, health education

### ABSTRACT

The change in the focus of healthcare in Ukraine from treatment to preventive medicine is necessary for improvement of medical and demographic situation in the country and the formation of a responsible attitude of citizens towards their health. Pharmacists and other health care specialists must take an active part in the health education of population.

The purpose of the study was the development of standard of Good Pharmacy Practice «Participation in prevention measures and services».

Objects of study were a Joint FIP/WHO guidelines on Good Pharmacy Practice and the standards of pharmacy practice in different countries. Analytical, comparative, organizational modeling and synthesis methods were used.

Healthy life styles approaches that have been taking in our country at the state level, and by nongovernmental and charitable organizations have been analyzed.

Based on the synthesis of the above mentioned materials a draft of the national standard of Good Pharmacy Practice «Participation in prevention measures and services» have been proposed, which includes the relevance of its development, the terms, scope of use of the standard, requirements for the activities of pharmacists, bibliographic resources.

Practical implementation of the proposed standard will activates the participation of pharmacists in health promotion and disease prevention, will give the opportunity to evaluate the work of pharmacy and ensure the population with consulting assistance by specialists.

УДК 615.1:615.45:658.6:614.253

*В. О. БОРИЩУК<sup>1</sup>, канд. фарм. наук, доцент, О. С. СОЛОВІЙОВ<sup>1</sup>, канд. мед. наук,  
Г. В. ЗАГОРІЙ<sup>1</sup>, канд. фарм. наук, доцент, Т. М. КРАСНЯНСЬКА<sup>2</sup>, канд. фарм. наук, доцент,  
І. В. КЛИМЕНКО<sup>1</sup>, канд. фарм. наук,  
С. В. АУГУНАС<sup>1</sup>, О. В. КИРПАЧ<sup>1</sup>, Р. І. БАТТАЛОВА<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup> Українська військово-медична академія, м. Київ

## **ІСТОРИЧНИЙ ГЕНЕЗИС РОЗВИТКУ АПТЕЧНОЇ СПРАВИ В УКРАЇНІ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ЇЇ СУСПІЛЬНО-ЕКОНОМІЧНОГО ТА ДЕРЖАВНО-ПОЛІТИЧНОГО РОЗВИТКУ**

П О В І Д О М Л Е Н Н Я І

Д О С Л І Д Ж Е Н Н Н Я П Е Р І О Д У 1917–1930 РР.

**Ключові слова:** ретрофармація, аптечна мережа, досвід поколінь, організаційна структура управління

Ретроспективний аналіз діяльності аптечної справи свідчить про тісно пов'язані закономірності, детерміновані з суспільно-економічним та державно-політичним розвитком України. При цьому в аптечних колективах та в середині фармацевтичної спільноти формувались особливі, лише їй притаманні професійні традиції, зокрема суворого додержання приписів лікаря, особливої точності під час виготовлення ліків за рецептами лікаря та їх відпуску (комплаєнтності), чесності та бажання допомогти хворому в його боротьбі з хворобою. Недаремно у свідомості пересічних громадян закріпилася така оцінка роботи фармацевтів: «точно як аптеці» та висока довіра населення до працівників аптеки. Слід зазначити, що з розвитком вітчизняної фармації професійні традиції збагачувались та передавались з покоління в покоління, а окремі з них змінювались та навіть деформувались залежно від прийнятої в суспільстві моралі.

Попередніми поколіннями фармацевтичних працівників накопичено позитивний досвід і, безумовно, цей досвід після нового осмислення і критичного аналізу доцільно використовувати і сьогодні для оптимізації організації забезпечення населення лікарськими засобами, а негативний досвід – відкинути. Отже, кращі традиції вітчизняної фармації, їх соціальну направленість також доцільно використовувати та примножувати сучасним фармацевтичним працівникам.

В нашому дослідженні ми виходимо з того, що минуле (ретрофармація і ноофармація) – це, по суті, вікно в майбутнє. Відомий російський письменник Максим Горький зазначав: «Не знаючи минулого, – неможливо зрозуміти справжній сенс теперішнього і мету майбутнього».

**Метою** нашого дослідження було вивчення розвитку аптечної справи залежно від суспільно-економічного стану та еволюції державно-політичного устрою в Україні для використання позитивного досвіду попередніх фармацевтичних поколінь на сучасному етапі розвитку країни.

### **Матеріали та методи дослідження**

Для досягнення поставлених завдань використовували архівні матеріали, джерела літератури, методи історичного, бібліографічного, системного, структурно-логічного та порівняльного аналізу.

## Результати дослідження та обговорення

Україна протягом багатьох віків знаходилась у складі світових імперій та окремих іноземних держав: Російської, Австро-Угорської, Польщі, тому діяльність аптек на її території підпорядковувалася законам та нормативним документам цих держав. Безумовно, що найбільший вплив на розвиток аптечної справи мала Росія, до та після Жовтневої революції, коли створився СРСР, до якого відбулося входження України на багато десятків років, тому цьому періоду присвячено наші дослідження. Історично відомо, що 28 грудня 1918 р. Радою Народних Комісарів РРФСР було прийнято Декрет про націоналізацію аптек. Згідно з цим декретом, аптеки на території Російської Федерації передавались у відання Народного комісаріату охорони здоров'я РРФСР. Політика «воєнного комунізму», що здійснювалась в Росії, супроводжувалась мілітаризацією виробництва, зокрема зосередженням людських і матеріальних ресурсів на обслуговуванні потреб армії. У зв'язку з громадянською війною, в тому числі на території України, у січні 1919 р. тодішньою владою було оголошено мобілізацію до військ всіх медичних і фармацевтичних працівників. У цей період аптеки із самостійних господарських одиниць перетворюються на складові військових лікувально-санітарних установ. На території України у дореволюційний період у 1913 р. функціонувало 1 067 аптек, в тому числі 714 сільських і 353 міських. У загальній кількості аптек 43 (7 сільських і 36 міських) належали земству, а інші 1 024 були приватними (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

### Парне порівняння показників розвитку аптечної мережі та кадрових ресурсів 1913–1927 рр.

Найменування аналітичної позиції (показника)	Роки		Показник ЗМІ, %
	1913	1927	
Кількість аптек, у т. ч.	1 067	1 096	102,7
міських	353	339	93,4
сільських	714	757	106,0
Кількість працівників, у т. ч.	4 916	7 393	150,4
магістри-провізори	758		
фармацевти	2 009		
аптекарьські учні	898		
помічники провізора	1 251		
фармперсонал		4 824	
практиканти		1 980	
драгісти		589	

У 1 067 аптеках працювало 898 аптекарських учнів і 2 009 фармацевтів, в тому числі 758 магістрів і провізорів та 1 251 помічників провізорів. В Україні націоналізацію аптек здійснювали в два етапи [1, 2, 6, 7]. Так, в Києві першу аптеку було націоналізовано у січні 1919 р., але з об'єктивних причин націоналізацію надалі не проводили. Явочним порядком націоналізація аптек в Україні розпочалась після публікації у 1920 р. декрету Ради Народних комісарів УРСР «О национализации аптечного дела» [6, 7]. В період з 1920 р. по 1923 р. було створено організаційну структуру управління аптечною мережею (рис. 1) [3, 7, 11].

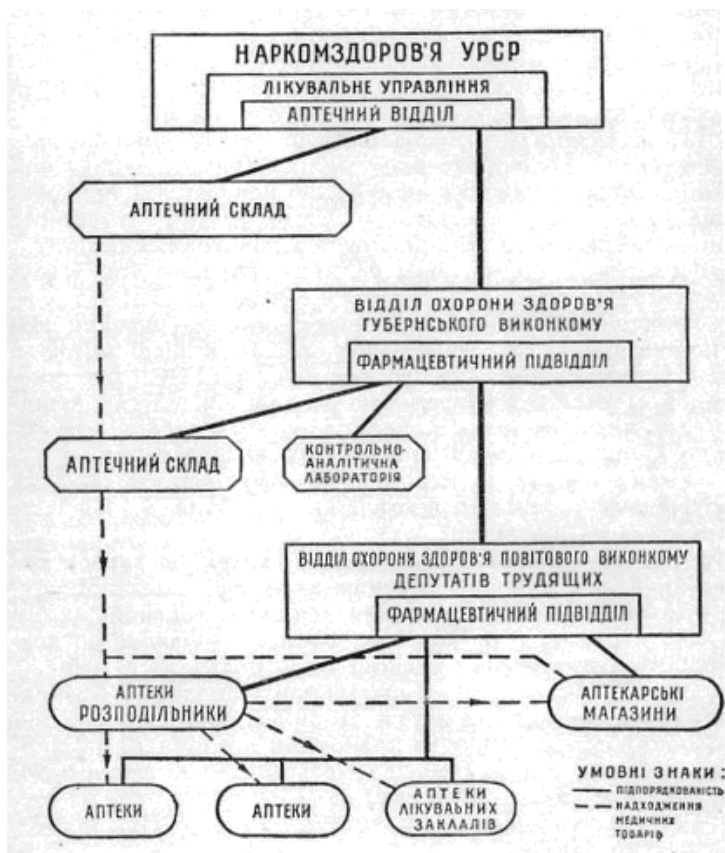


Рис. 1. Організаційна структура управління аптечною мережею УРСР у 1920–1923 рр.

Як випливає з рис. 1, усі націоналізовані аптеки поступали у відання Наркомздраву, а на місцях були підпорядковані відповідним органам охорони здоров'я. Пізніше Постановою НКОЗ УРСР від 20 липня 1920 р. «Про здешевлення і наближення до працюючих мас лікарської допомоги» передбачалося відпускати з аптек безкоштовно ліки за рецептами лікувальних закладів. Для всіх аптек на території УРСР було встановлено таксу, по якій ліки відпускались, як за рецептами, так і в ручну продажу всім членам професійних спілок. Всім, хто не були членами професійних спілок, ліки з аптек мали відпускатися по тій самій таксі, але збільшеній у десять разів. У 1922 р. нова економічна політика (НЕП) змінила окремі форми власності, зокрема передбачалося перевести аптеки на госпрозрахунок. Отже, з того часу аптеки розпочали відпускати ліки населенню за плату. Одночасно, після видання законів про спеціальне страхування, розпочали організовувати аптеки при поліклініках для безкоштовного відпуску ліків. Аптеки відкривають Окружні здоровідділи, Червоний Хрест, курортні управління й інші організації. Введення принципу платності медикаментозної допомоги потребувало створення нових організаційних форм управління аптечною мережею. У 1923 р. розпочалась організація Губмедторгів, у функцію яких входило постачання в аптеки лікарських засобів, а в подальшому також і управління роботою аптек. У цьому самому році створюють самостійну постачальну організацію «Укрмедторг» [2, 6, 7, 8, 10, 11].

Як зазначалося, у 1923 р. постановою Раднаркому України аптеки були переведені на господарський розрахунок і розпочали відпускати ліки виключно за плату, а

застрахованим – за рахунок страхової медицини. В цей період Наркомздрав приймає рішення щодо часткової передачі міських аптек в оренду приватним особам, проте це не набуло широкого розповсюдження. Аптеки було здано в оренду тимчасово лише в 5 містах (Запоріжжя, Київ, Миколаїв, Херсон, Харків). Як випливає з рис. 2, у 1923–1924 рр. в Україні функціонувало лише 591 госпрозрахункова аптека, 44 аптеки Українського Червоного Хреста, 186 «робмедовських» аптек для обслуговування застрахованих.

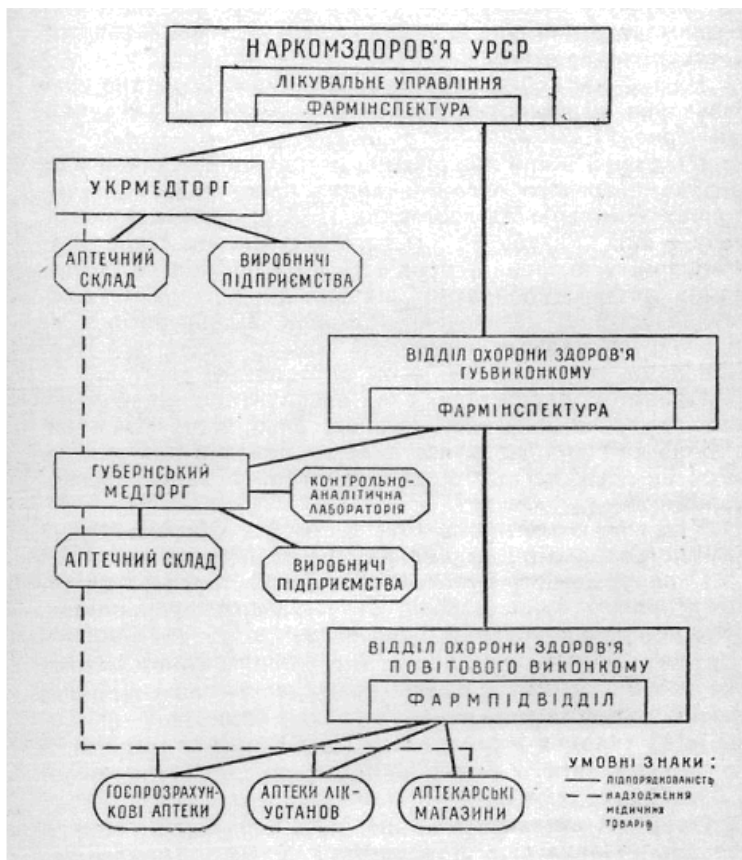


Рис. 2. Організаційна структура управління аптечною мережею УРСР у 1923–1930 рр.

Так, відповідно до адміністративного поділу республіки у 1924 р. в Україні було організовано 41-ше окружне аптекоуправління Наркомздорв'я УРСР, замість аптечного відділу організовують фармінспектуру, а на місцях при відділах охорони здоров'я окрвиконкомів також фармінспектуру, якій підпорядковані окружні аптекоуправління. В кожному окрузі аптекоуправління об'єднувало госпрозрахункову аптечну мережу, знаходячись у віденні окружних виконкомів, і, по суті, це було самостійне госпрозрахункове господарство. У 1924 р. уже було відновлено кількість аптек дореволюційного періоду [8, 11, 12].

У 1927 р. в Україні функціонувало 1 096 аптек (339 міських і 757 сільських), в яких працювало 4 824 фармацевтичних працівника, 1 980 практикантів і 589 драгістів, що було в 2,5 раза більше, чим в аптечній мережі 1913 р. Слід зазначити, що промислові фармацевтичні підприємства практично не працювали і не виготовляли лікарських засобів. Аптеки користувались винятково мізерними старими запасами медикаментів.



Фармацевтичні підприємства Народного Комісаріату воєнної промисловості поступово було передано Народному Комісаріату охорони здоров'я, вони розпочали виготовляти пірамідон, хлороформ, ментол, антипірін й інші медикаменти, а також медичне обладнання та інструменти [11, 15, 16, 17].

Суттєвою була допомога зарубіжних благодійних організацій, зокрема таких як АРА (Американська адміністрація допомоги), «Місія Нансена», Міжнародна комісія Червоного Хреста, Німецького Червоного Хреста, «Міжнародний робітничий комітет допомоги». Так, порівняно із 1920 р., у другій половині 1921 р. українська медицина вже мала у своєму розпорядженні жарознижувальних засобів (аспірин, саліцилова кислота, пірамідон та ін.) більше, ніж у 2,3 раза, серцевих (камфора, строфант) – в 1,75 раза, відхаркувальних – у 5 разів. У п'ятеро збільшилась кількість дезінфекувальних засобів тощо. Однак потреба в багатьох інших лікарських засобах ще не покривалась навіть наполовину. Як зазначалося, з 1922 р. розпочалося відновлення аптечної мережі, що була знищена в ході першої світової і громадянської війни, розпочинає відновлюватись хіміко-фармацевтична промисловість. Одночасно, наприкінці 1922 р. Матеріально-транспортний відділ Народного комісаріату охорони здоров'я УРСР було реорганізовано в Укрдержмедторг, а у листопаді 1923 р. Укрдержмедторг було реорганізовано у Держмедторгпром [3, 4, 7, 10, 11]. Окрім Укрдержмедторгу оптову торгівлю медикаментами здійснював Фармтрест, а надалі Держмедторгпром, який знаходився у підпорядкуванні Вищої Ради народного господарства і об'єднував підприємства хіміко-фармацевтичної промисловості союзного підпорядкування. Губмедторги поставляли в госпрозрахункову мережу аптек медикаменти і вироби медичного призначення, а в подальшому здійснювали керівництво всією роботою аптечної мережі [10, 11]. У 1923–1924 рр. населенню було реалізовано медтоварів на суму 2 129 тис. карб., за 1927–1928 рр. – на 11,928 тис. карб., а потреба аптечної мережі в медикаментах задовольнялась на 70–75% [7, 8, 10, 11]. Дефіцитні медикаменти й інші медичні товари відпускались Укрдержмедторгом аптекоуправлінням за спеціально затвердженими НКОЗ УРСР коефіцієнтами. За цей період хіміко-фармацевтична промисловість розширила номенклатуру медикаментів й інших виробів медичного призначення [8, 9, 10, 11].

Це дало змогу поліпшити забезпечення потреб установ охорони здоров'я в таких лікарських засобах: аспірин, саліцилати, препарати ртуті, новосальварсан, препарати йоду, бром, перекис водню й ін., однак ще відчувалась нестача в препаратах: фитін, сірчаноокислий цинк, соляна кислота, ефір для наркозу, хлороформ [7]. Значно скоротився імпорт медикаментів. Якщо до першої світової війни по імпорту ввозилось близько 80% всіх клініко-фармацевтичних препаратів, то у 1923–1924 рр. імпорт їх визначався по лінії Укрмедпрому в сумі 1 061 тис. карб., тобто 57,8% до всіх медтоварів, а в 1927–1928 рр. – 1 662 тис. карб., або 16,4% до всієї кількості лікарських засобів.

Наведені дані свідчать, що потреба закладів охорони здоров'я та населення в лікарських засобах хоча трохи краще задовольнялася, проте відмічався значний дефіцит в багатьох групах медикаментів, особливо в тих, що раніше надходили за імпортом.

## **В и с н о в к и**

1. Проаналізовано показники розвитку аптечної мережі в післявоєнні роки (1917–1930 рр.) та структуру управління залежно від суспільно-економічного розвитку та еволюції державного устрою в Україні.

2. Наведені конкретні цифри та факти засвідчують пагубний вплив воєнних знегод та політичних катаклізмів на стан та розвиток аптечної справи в Україні.

3. Наведено дані про зміни організаційної структури управління аптечною мережею в цей період для поліпшення лікарського забезпечення населення.

4. Позитивний досвід в організації лікарського забезпечення населення після осмислення доцільно використовувати для подальшого розвитку аптечної служби на сучасному етапі розвитку країни.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Алуф А. С. Девять лет строительства советской фармации // Химико-фармац. журн. – 1926. – № 11. – С. 12.
2. Аптечное дело в Украинской ССР. – Изд. ГАПУ МЗ УССР, 1958. – 171 с.
3. Бабіч Л. Е. Аптечна сітка УРСР // Фармац. журн. – 1939. – № 4. – С. 1–5.
4. Борисяк Ю. Г. Аптечное дело в Украинской ССР. – Изд. ГАПУ МЗ УССР, 1958. – 134 с.
5. Богатирьова Р. В., Спіженко Ю. Г., Біловол О. М., Сятиня М. Л. та ін. Історія фармації України. – Харків: Прапор, 1999. – 762 с.
6. Губский И. М., Бушкова М. Н., Яковец Н. И. Аптечное дело в Украинской ССР. – К., 1958. – 207 с.
7. Губський І. М. Аптечна справа в УРСР. – К.: Здоров'я, 1964. – 135 с.
8. Голяченко А. О., Романюк В. М. Проблеми української історії медицини та фармації // Вісн. соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2002. – № 1. – С. 83–85.
9. Сятиня М. Л. Аптечное дело в Украине в 20-х годах // Провизор. – 1998. – № 10. – С. 32–33.
10. Сятиня М. Л. Фармацевтична справа в Україні: минуле, сьогодні, день прийдешній. – К., 1998. – 335 с.
11. Сятиня М. Л. Історія фармації. – Львів, 2002. – 633 с.
12. Ткачук В. А. Перспективи розвитку аптечної мережі в Українській РСР // Фармац. журн. – 1971. – № 1. – С. 3–7.

Надійшла до редакції 03. 07. 2014.

В. А. Борищук<sup>1</sup>, А. С. Соловьев<sup>1</sup>, Г. В. Загорий<sup>1</sup>, Т. М. Краснянская<sup>2</sup>, И. В. Клименко<sup>1</sup>, С. В. Аугунас<sup>1</sup>, О. В. Кирпач<sup>1</sup>, Р. И. Батталова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования

имени П. Л. Шупика, г. Киев

<sup>2</sup>Украинская военно-медицинская академия, г. Киев

ИСТОРИЧЕСКИЙ ГЕНЕЗИС РАЗВИТИЯ АПТЕЧНОГО ДЕЛА В УКРАИНЕ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ЕЕ ОБЩЕСТВЕННО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО И ГОСУДАРСТВЕННО-ПОЛИТИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

#### С О О Б Щ Е Н И Е I

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРИОДА 1917–1930 ГГ.

**Ключевые слова:** ретрофармация, аптечная сеть, опыт поколений, организационная структура управления

#### А Н Н О Т А Ц И Я

Предидущими поколениями фармацевтических работников накоплен положительный опыт в организации лекарственного обеспечения населения, который представляет научный и практический интерес для современников.

Целью работы было изучение развития аптечного дела в зависимости от общественно-экономического состояния и эволюции государственно-политического устройства в Украине для использования положительного опыта предшественников на современном этапе развития страны.

Для достижения поставленной цели использовали архивные материалы, источники литературы, методы исторического, библиографического, системного, структурно-логического и сравнительного анализа.

Осуществлены исследования состояния аптечного дела в Украине на разных этапах ее общественного и государственно-политического устройства в период 1917–1930 гг. Приведенные конкретные цифры и факты свидетельствуют о негативном влиянии революционных потрясений, войн, общественно-политических катаклизмов на состоянии обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений лекарственными средствами.

Показаны изменения в этот период организационной структуры управления аптечной сетью, направленные на улучшение лекарственного обеспечения населения.

Положительный опыт в организации лекарственного обеспечения населения, лучшие традиции отечественной фармации после научно-обоснованного анализа и критического осмысления целесообразно использовать для дальнейшего развития аптечной службы на современном этапе развития страны.

*V. A. Borishchuk<sup>1</sup>, A. S. Solovyev<sup>1</sup>, G. V. Zagoriy<sup>1</sup>, T. M. Krasnyanskaya<sup>2</sup>, I. V. Klymenko<sup>1</sup>, S. V. Augunas<sup>1</sup>, A. V. Kyrpach<sup>1</sup>, R. I. Battalova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Shupyk National Academy of Post-graduate Education, Kyiv*

<sup>2</sup>*Ukrainian military medical academy, Kyiv*

## HISTORICAL GENESIS IN ESTABLISHMENT OF PHARMACEUTICAL BUSINESS IN UKRAINE IN AN DIFERENS STAGES OF ITS SOCIAL-ECONOMIC AND POLITICAL DEVELOPMENT

### PART I

#### STUDY OF THE PERIOD 1917–1930

<b>Key words:</b> retropharmacy, pharmacy chain, experience of generations, organizational structure of management
--

#### ABSTRACT

Positive experience in organization of providing the population with medicine that has great scientific and practical interest for contemporaries was accumulated by previous generations of pharmacists.

The aim of the study was to investigate the development of the pharmaceutical business, depending on the social-economic situation and evolution of state-political system in Ukraine in order to use the positive experience of the predecessors to the current stage of development of the country.

In order to achieve these goals the literary sources, archival materials were studied, methods of historical, structural, logical, bibliographic, systemic and comparative analysis were used.

The study of the situation of pharmacy in Ukraine at different stages of its social and political structure in the period of 1917–1930 years was performed. It is shown the concrete figures and facts about the negative impact of the revolutionary upheavals, wars, and political upheavals on the situation of providing the population and health care institutions with medicine.

It is shown the changes of organizational management structure of pharmacy chain in this period, directed to improving provision the population with medicine.

Positive experience in organization of providing the population with medicine, best traditions of national pharmacy after a science-based analysis and critical comprehension is appropriate to use for further development of pharmaceutical business at the present stage of development of the country.

*Електронна адреса для листування з авторами: [pms2054980@yandex.ua](mailto:pms2054980@yandex.ua)*

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ  
ГЕЛЮ НА ОСНОВІ ФГПП ТА ЙОГО КОМБІНАЦІЙ  
З КИСЛОТОЮ АЗЕЛАЇНОВОЮ ТА БЕНЗОЇЛУ ПЕРОКСИДОМ**

**Ключові слова:** захворювання шкіри, вугрова хвороба, прополіс, гель, кислота азелаїнова, антимікробна активність

Фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП) являє собою стандартизовану субстанцію природного походження – порошкоподібну масу світло-коричневого кольору, яку добувають за оригінальною технологією з продукту життєдіяльності бджіл – прополісу [1]. Йому притаманні антимікробні (стосовно грампозитивних бактерій), протизапальні, протизудні та аналгезуючі властивості (знижує відчуття болю на уражених ділянках тканини), сприяння росту грануляцій, прискорення процесів регенерації та епітелізації ранової поверхні, стимулювання метаболічних процесів. Він ефективний як на ранній стадії лікування, так і у разі розвинутого некротичного процесу [2].

Дані літератури свідчать, що відносно висока бактерицидна активність ФГПП зумовлена наявністю поліфенолів, а саме катехінів, флавонів, флавонолів, антоціанів [3]. На його основі розроблено такі лікарські препарати як для зовнішнього так і для внутрішнього застосування:

Пропомізол – водний розчин, що містить 0,3 г ФГПП в аерозольному пакуванні, який проявляє антимікробну, протизапальну та анестезувальну дію та прискорює процес регенерації ушкоджених тканин; мазь Проферон ранозагоювальної, протизапальної та антимікробної дії – рекомендована для лікування глибоких опіків на стадії проліферації; мазь Протриоксид для лікування дерматозів, опіків, тривало незагойних ран; препарат Протримексид з високими протизапальними та антимікробними властивостями для застосування в спортивній медицині; аерозольний препарат Профезоль-плівкоутворюючий з протипроменевою, протизапальною, репаративною, капілярозміцнювальною та анестезувальною дією, який призначають для лікування уражень слизових оболонок порожнин організму променевого генезу, та інші [2]. Однак у джерелах літератури не описано дані відносно лікування вугрового висипу (акне) та застосування лікарських препаратів на основі ФГПП для зазначеної патології.

Оскільки системне лікування акне антибіотиками супроводжується низкою побічних ефектів, в основному перевагу надають місцевому застосуванню протимікробних засобів. Однак у більшості випадків зовнішнє лікування антибіотичними препаратами ефективно лише за неважких патологіях вугрового висипу та в поєднанні з іншими засобами проти акне [4].

У сучасних умовах, у більшості індустріально розвинутих країн першість серед безрецептурних місцевих засобів проти вугрів зайняли препарати бензоїлу пероксиду (БП) – першого науково доведеного ефективного місцевого засобу у вигляді гелю (Оксигель<sup>®</sup>, Оху-5<sup>®</sup>, Оху-10<sup>®</sup>, Угресол<sup>®</sup>, Проактив<sup>®</sup> тощо). За деякими даними, після нанесення його на шкіру, БП швидко метаболізується до кислоти бензойної, яка виявляє бактеріостатичну та антимікробну дію. У цьому разі відбувається швидка

деструкція фолікулярної мікробної флори. На відміну від застосування антибіотиків, мікробна флора не набуває стійкості до БП, і його ефективна доза не змінюється впродовж багатьох років застосування. З цього приводу особливо слід зазначити, що БП, який входить до складу розроблюваного гелю, знижує популяцію найбільш етіологічно значимого мікроорганізму у формуванні вугрів – *Propionibacterium acnes* – швидше й інтенсивніше, ніж оральні антибіотики. Окрім того, БП у комбінації з оральними або місцевими антибіотиками зменшує кількість резистентних штамів, стимулює епітелізацію мітоз, після чого виникає акантом та гіперкератоз.

Вивчення впливу БП на комедогенез свідчить, що він зменшує кількість видимих відкритих та закритих комедонів уже протягом перших двох місяців застосування. БП у дозах 2,5–10% призводить до зменшення на 40–50% вмісту в ліпідах епідермісу вільних жирних кислот – одного з факторів, який провокує запалення. Це відбувається завдяки пригніченню гідролізу тригліцеридів *P. acnes* та *St. epidermidis*. На особливу увагу заслуговує той факт, що БП чинить також пряму протизапальну дію. Окрім того, БП виявляє кератолітичну дію, поліпшує оксигенацію тканин, у тому числі й в осередку запалення, що сприяє більш швидкому загоюванню. У джерелах літератури також є відомості про те, що порівняльні дослідження БП з антибіотиками показали, що на фоні монотерапії БП спостерігається більш виражене та швидке зменшення кількості як запальних, так і незапальних елементів, ніж за застосування власне антибіотиків [5]. Однак, комбіноване застосування антибіотиків з БП значно підвищує собівартість препаратів, а також часто супроводжується алергійними реакціями, а наявність у складі лікарських форм відносно великих концентрацій БП зумовлює подразнення шкіри та інші побічні ефекти [6, 7, 8].

Друге місце за ефективністю серед зовнішніх препаратів для лікування вугрового висипу посідає препарат Скинорен® (крем 20%, Schering AG), створений спеціалістами Німеччини на основі його активного компонента – азелаїнової кислоти (син. Азелекс, Фіневін та ін.) [9, 10]. Поряд з вираженими антимікробними властивостями, особливо відносно мікроорганізмів роду *Propionibacterium acnes*, кислота азелаїнова чинить безпосередній вплив на фолікулярний гіперкератоз та зумовлює зниження фракцій вільних жирних кислот у ліпідах епідермісу, а також виявляє пригнічення проліферації кератиноцитів та нормалізує процеси термінального диференціювання епідермісу. Вважають, що позитивний ефект досягається завдяки протизапальній дії власне кислоти азелаїнової. Кислота азелаїнова у разі місцевого застосування проникає всередину глибоких шарів шкіри. Абсорбована частина активного компонента виводиться нирками у нативному вигляді чи у формі метаболітів. Препарат Скинорен® не спричинює розвитку системних небажаних ефектів.

З огляду на вищезазначене, має інтерес створення комбінованих лікарських засобів на основі субстанцій природного походження, зокрема ФГПП, зі зниженим вмістом БП та кислотою азелаїновою, які б забезпечували ефективну фармакологічну дію на належному рівні за мінімізації побічних ефектів.

**Метою** цієї роботи є експериментальне вивчення протимікробної активності гелю, розробленого на основі ФГПП та його комбінацій з кислотою азелаїновою та бензоїлу пероксидом.

### **Матеріали та методи дослідження**

Нами було обгрунтовано склад нових екстемпоральних композицій у вигляді гелів, що містять основний активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) – ФГПП для лікування вугрового висипу [11]. В цій роботі наведено результати вивчення антимікробної активності опрацьованих лікарських форм традиційним методом

«дифузії в агар» (методом «колодязів»). Метод засновано на здатності активно діючої речовини дифундувати в агар, на який здійснюється висів досліджуваної тест-культури [12, 13].

Вивчення антимікробної активності виконували на кафедрі мікробіології Національного фармацевтичного університету під керівництвом д-ра фарм. наук, проф. Н. І. Філімонової.

Як тест-культури використовували еталонні штами ВООЗ та музейні культури: грамнегативні мікроорганізми – *Escherichia coli* (ATCC-25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-27853); грампозитивні мікроорганізми – *Staphylococcus aureus* (ATCC-29213), *Streptococcus pyogenes*, *Propionibacterium acnes*; а також дріжджеподібні гриби *Candida albicans* (ATCC 885-653).

Кислоту дипероксіазелаїнову одержували за відомою методикою [15]. Усі зразки препаратів відповідали вимогам чинних фармакопейних статей. В роботі були використані експериментальні зразки гелю такого складу:

тест-зразок № 1 – 2,0%-й розчин ФГПП в пропіленгліколі;

тест-зразок № 2 – 2,0%-й розчин ФГПП в ПЕО-400;

тест-зразок № 3 – 2,0%-й розчин ФГПП в пропіленгліколі і ПЕО-400 (1:1);

тест-зразок № 4 – 2,0%-й розчин ФГПП в пропіленгліколі та азелаїновій кислоті (15%);

тест-зразок № 5 – 2,0%-й розчин ФГПП в ПЕО-400 та бензоїлу пероксиду (2%);

тест-зразок № 6 – 2,0%-й розчин ФГПП в пропіленгліколі та дипероксіазелаїновій кислоті (1%).

У ході експерименту чашки Петрі заливали двома шарами твердого живильного середовища. Нижній шар – 10 мл розтопленого «голодного» агару АГВ (середовище № 3), верхній шар – живильне середовище для відповідного тест-штаму. Після охолодження нижнього шару агару на ньому встановлювали на рівній відстані один від одного та від краю чашки три сталевих тонкостінних циліндри (внутрішній діаметр –  $6,0 \pm 0,1$  мм, заввишки –  $10,0 \pm 0,1$  мм). Навколо циліндрів заливали верхній шар – 13,5 мл розтопленого та охолодженого до 45–48 °С агару, змішаного з посівною дозою тест-мікроорганізму (1,5 мл мікробної завісі, тієї концентрації, що відповідає виду мікроорганізму). Після охолодження верхнього шару агару циліндри виймали стерильним пінцетом і в отримані лунки вміщували 0,25–0,3 мл тест-зразка досліджуваної композиції.

Аналіз результатів здійснювали через 24 год шляхом вимірювання зони пригнічення росту, включаючи діаметр лунок. Вимірювання виконували з точністю до 1 мм, при цьому орієнтувалися на повну відсутність видимого росту.

Одержані дані аналізували за методами варіаційної статистики. Прийнятий рівень значущості  $P \leq 0,05$  [12, 13, 14].

Результати експериментальних даних наведено в таблиці.

### **Результати дослідження та обговорення**

За результатами проведених досліджень встановлено (таблиця), що антимікробну активність відносно грампозитивних мікроорганізмів (*S. aureus*) виявили всі досліджувані тест-зразки (№ № 1–6). При цьому найбільші антистафілококові властивості були притаманні зразкам № 5, № 1 та № 4. Порівняно з цим, найбільш активними відносно мікроорганізмів роду *S. pyogenes* виявилися зразки № 3, № 5 та № 4, а відносно *P. acnes* найбільш суттєво виявили антимікробну активність тест-зразки № 4 та № 5. Також було встановлено помірну фунгістатичну активність тест-зразків № 4, № 5 та № 6.

## Характеристика антимікробної активності досліджуваних тест-зразків

Тест-зразок	Зона затримки росту мікроорганізмів, мм					
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>P. aeru-ginosa</i>	<i>P. acnes</i>	<i>C. albicans</i>
№ 1	20,6 ± 3,2	0	10,6 ± 4,2	0	0	0
№ 2	16,4 ± 3,0	0	13,4 ± 4,7	0	0	0
№ 3	16,2 ± 5,1	0	17,0 ± 3,6	0	0	0
№ 4	20,1 ± 6,2	0	15,0 ± 5,1	0	15 ± 2,3	19,7 ± 7,1
№ 5	21,5 ± 3,8	0	16,6 ± 2,4	0	17,3 ± 1,2	20,8 ± 11,0
№ 6	16	0	0	0	0	22,0 ± 7,0

Як впливає з наведених в таблиці даних, найбільш широкий спектр вибірково виражених антибактеріальних властивостей до тест-штамів притаманний тест-зразкам № 4 та № 5.

Узагальнюючи результати дослідження, можна дійти обґрунтованого висновку, що найбільш перспективними для подальших досліджень слід визнати тест-зразки № 4 та № 5. Враховуючи, що тест-зразок № 6 виявляв найбільшу антифунгальну активність, доцільним є подальше проведення мікробіологічних та фармакологічних досліджень.

**В и с н о в о к**

Здійснено експериментальне вивчення протимікробної активності гелю, розробленого на основі ФГПП та його комбінацій з кислотою азелаїною та бензоїлу пероксидом, встановлено його високу активність.

Наявність виявленої високої антимікробної активності запропонованого гелю на основі ФГПП в комбінації з помірними вмістами бензоїлу пероксиду (2%) та кислоти азелаїною (15%) свідчить про перспективність розроблених лікарських препаратів для подальших розгорнутих фармакологічних досліджень на предмет застосування їх як засобів для лікування вугрового висипу.

**Л І Т Е Р А Т У Р А**

1. Фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП) – РП № UA/4505/01, Наказ МОЗ України № 337 від 07.06.2011 р.
2. Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Черних В. П. та ін. Теорія та практика виробництва лікарських препаратів прополісу / За ред. акад. О. І. Тихонова. – Харків: Основа, 1998. – 384 с.
3. Tichonov A. I., Jarnych T. G., Czernych W. P. et al. Teoria i praktyka wytwarzania leczniczych preparatow propolisowych / Pod redakcja akademika A. I. Tichonowa. Redaktor wydania polskiego prof. dr hab. Bogdan Kedzia. – Krakow: Drukarnia «Marka», 2005. – 274 с.
4. Ozolins M., Eady E. A., Avery A. J. et al. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomised controlled trial // Lancet. – 2004. – N 364. – P. 2188–2195.
5. Harper J. C. Benzoyl peroxide development, pharmacology, formulation and clinical uses in topical fixed-combinations // J. Drugs Dermatol. – 2010. – V. 9, N 5. – P. 482–487.
6. Segransky M., Yentzer B. A., Feldman S. R. Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris // Expert Opin Pharmacother. – 2009. – V. 10, N 16. – P. 2555–2562.
7. Tanghetti E. A., Popp K. F. A current review of topical benzoyl peroxide: new perspectives on formulation and utilization // Dermatol. Clin. – 2009. – V. 27, N 1. – P. 17–24.
8. Worret W. I., Fluhr J. W. Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2006. – V. 4, N 4. – P. 293–300.
9. Fluhr J. W., Degitz K. Antibiotics, azelaic acid and benzoyl peroxide in topical acne therapy // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2010. – V. 8, Suppl 1. – S. 24–30.
10. Gollnick Harald P. M., Graupe Klaus, Zaumseil Rolf-Peter. Azelaic acid 15 % gel in the treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies // JDDG. – 2004. – V. 2, N 10. – P. 841–847.
11. Бобро С. Г., Тихонов О. І. Обґрунтування вибору основи для приготування гідрофільного гелю з ФГПП // Актуальні питання наукової та практичної косметології 2014: Мат. Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (17–18 квітня 2014 р., м. Запоріжжя). – Вид-во ЗДМУ, 2014. – С. 47–48.

12. Метод. рекомендації «Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів». – К., 2004. – 38 с.

13. Метод. вказівки МОЗ України «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». – К., 2007, № МВ 9.9.5-143-2007.

14. Наказ МОЗ України № 167 від 05. 04. 2007 г. «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».

15. *Parker W. E., Witnauer L. P., Swern D.* Peroxides IV. Aliphatic Diperoxides. // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1957. – V. 79. – P. 1929–1931.

Надійшла до редакції 22. 07. 2014.

*С. Г. Бобро, А. І. Тихонов*

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ ФГПП И ЕГО КОМБИНАЦИЙ С КИСЛОТОЙ АЗЕЛАИНОВОЙ И БЕНЗОИЛА ПЕРОКСИДОМ

**Ключевые слова:** заболевания кожи, угревая болезнь, прополис, гель, кислота азелаиновая, антимикробная активность

#### А Н Н О Т А Ц И Я

Создание комбинированных лекарственных средств для лечения дерматологических заболеваний на основе субстанций природного происхождения, в частности фенольного гидрофобного препарата прополиса с пониженным содержанием бензоила пероксида и кислоты азелаиновой, является весьма актуальным, так как действующие вещества в этой комбинации на должном уровне целенаправленно обеспечивают эффективное фармакологическое действие с минимальными побочными эффектами.

Целью работы было экспериментальное изучение антимикробной активности разрабатываемого лекарственного препарата в форме геля, предназначенного для лечения угревой болезни.

Объектом исследования были модельные образцы новых экстенпоральных композиций мягких лекарственных форм – гелей, содержащих активные фармацевтические ингредиенты – фенольный гидрофобный препарат прополиса, кислоту азелаиновую и бензоила пероксид. В работе использовали традиционный метод «диффузии в агар» (методом «колодцев»).

Полученные результаты показали наличие высокой антимикробной активности исследуемых образцов предложенного геля, содержащих фенольный гидрофобный препарат прополиса в комбинации с умеренным содержанием бензоила пероксида и кислоты азелаиновой, что в свою очередь свидетельствует о перспективности разработанной нами лекарственной формы и целесообразности проведения дальнейших развернутых фармакологических исследований на предмет применения её в качестве препарата для лечения угревой сыпи.

*S. G. Bobro, A. I. Tikhonov*

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

#### EXPERIMENTAL STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF GEL BASED ON PHDP AND ITS COMBINATIONS WITH AZELAIC ACID AND BENZOYL PEROXIDE

**Key word:** diseases of the skin, acne, propolis, gel, acid azelaic, antimicrobial activity

#### A B S T R A C T

The creation of combined medicines for the treatment of dermatological diseases based on the substances of natural origin, in particular phenol-hydrophobic drug propolis with reduced content of benzoyl peroxide and azelaic acid, is highly relevant, as the active substances in this combination provide purposefully effective pharmacological action with minimal side effect sat the appropriate level.

The aim of this work was the experimental study of antimicrobial activity of a medicinal product in the form of a gel intended for the treatment of acne which we are working up.

The object of the study were the model samples of new *ex tempore* compositions of soft medicinal forms – gels containing the active pharmaceutical ingredients – phenol-hydrophobic drug propolis, azelaic acid and benzoyl peroxide. We used the traditional method «diffusion in to agar» («the wells method»).

*Електронна адреса для листування з авторами: sveta\_bobro@mail.ru*



## **РОЗРОБЛЕННЯ ЛАБОРАТОРНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ МАЗІ АЛЕРГОЛІК**

**Ключові слова:** дерматит, м'яка лікарська форма, технологія, розробка

Досить важливу роль у патогенезі найпоширеніших захворювань шкіри відіграють збудники грибкових інфекцій. На сьогодні у дерматологічній практиці все частіше зустрічаються прояви грибкових і бактеріально-грибкових інфекцій у хворих різними дерматозами [1].

Важкий перебіг хронічних запальних захворювань шкіри та довготривале лікування їх імуносупресивними препаратами як правило супроводжується приєднанням вторинної інфекції, зокрема грибкової. Приєднання цієї інфекції змінює клінічну картину і характер перебігу дерматозу, що, в свою чергу, заважає його своєчасній діагностиці та призначенню раціонального лікування [2, 3].

Терапію грибкових ускладнень дерматологічних захворювань треба здійснювати як системно, так і місцево. Серед лікарських засобів для місцевого застосування перевага надається, насамперед, комбінованим м'яким лікарським засобам з протизапальною, протиалергічною та протигрибковою дією [4].

Наявний асортимент мазей на фармацевтичному ринку України надає можливість використання для лікування дерматозів з вторинною грибковою інфекцією як протизапальних, так і протигрибкових засобів синтетичного походження. Щодо препаратів природного походження із вказаною комплексною фармакологічною активністю, на сьогодні наявним є лише один лікарський засіб – мазь Фладекс зі вмістом поліфенолів із трави десмодіуму канадського [5].

Саме тому питання розширення асортименту рослинних препаратів для лікування вказаних патологій шкіри є вкрай важливим і актуальним. Нами як діючі речовини у складі м'якої лікарської форми з протизапальною, протиалергічною та протигрибковою дією запропоновано використовувати сухий екстракт кореня солодки (СЕСК) (ТУ 657 РК-00482832-09-96), тербінафіну гідрохлорид (USP 32-NF27) та лавандову олію (ДФУ 1.2).

**Метою** цієї роботи є розроблення лабораторної технології мазі під умовною назвою «Алерголік».

### **Матеріали та методи дослідження**

Технологічний процес приготування зразків мазі здійснювали відповідно до загальноприйнятих правил приготування мазей з урахуванням природи і фізико-хімічних властивостей лікарських і допоміжних речовин [6].

СЕСК було введено до складу мазі у вигляді водного розчину у співвідношенні 1:5. Тербінафіну гідрохлорид розчиняли у пропіленгліколі під час нагрівання на водяній бані за температури  $40,0 \pm 2,0$  °С. Ефірну олію лаванди попередньо розчиняли у розрахованій кількості соєвої олії.

Оскільки дерматози з вторинною грибковою інфекцією перебігають із досить вираженою сухістю шкіри та потребують її постійного зволоження, як носії мазі було розглянуто емульсійні системи.

Мазь готували за такою технологією: у ємність № 1 відважували віск бджолиний та емульгатор № 1 і сплавляли на водяній бані за температури  $70,0 \pm 5,0$  °С перемішуючи. До одержаного сплаву додавали розраховану кількість ізопропілміристату та соєвої олії, у якій попередньо розчиняли лавандову олію.

В ємність № 2 вміщували розраховану кількість пропіленгліколю, в якому розчиняли тербінафіну гідрохлорид.

В ємності № 3 у воді очищеній розчиняли СЕСК за кімнатної температури, після чого нагрівали одержаний розчин на водяній бані до температури  $70,0 \pm 5,0$  °С.

Далі здійснювали емульгування компонентів до одержання мазеподібної консистенції та охолоджували мазь.

Визначення однорідності зразків мазі, приготовлених за наведеною технологією, виконували за методикою ДФУ 1.1, с. 511.

Визначення зовнішнього вигляду, кольору і запаху – за ГОСТ 29188.90.

Дослідження термостабільності препарату здійснювали за такою методикою: пробірку з 8–10 г мазі вміщували у термостат з температурою 40–42 °С на 7 діб, потім – у холодильник з температурою 10–12 °С на 7 діб, після чого витримували упродовж 3 діб за кімнатної температури. Стабільність визначали візуально – по відсутності розшарування.

Вивчення колоїдної стабільності робили за методикою, наведеною в ГОСТ 29188.3-91.

Значення рН мазі знаходили з використанням методу екстракції, який полягає у наступному: 1,0 г мазі вміщували у конічну колбу місткістю 150 мл, додавали 100 мл води очищеної і перемішували протягом 10 хв за допомогою скляної палички. Одержаний розчин фільтрували крізь фільтр «синя стрічка», перші порції фільтрату відбраковували. Визначали рН водного витягу за методикою ДФУ, п. 2.2.3 «Потенціометричне визначення рН».

Реологічні дослідження препарату і основи здійснювали на віскозиметрі BROOKFIELD DV-II + PRO (США) з системою коаксіальних циліндрів.

Кінетику абсорбції води визначали в дослідях *in vitro* методом діалізу крізь напівпроникну мембрану за температури  $37,0 \pm 0,1$  °С за зміною маси камери зі зразком.

Термогравіметричний аналіз виконували на дериватографі Q-1000 системи Ф. Паулік, І. Паулік, Л. Ефдей за методикою ДФУ 1.1 п. 2.2.34. Записували криві Т (зміна температури), ТГ (зміна маси), ДТА (диференційована крива зміни теплових ефектів), ДТГ (диференційована крива зміни маси). Еталоном слугував порошок з оксидом алюмінію, як інертна речовина. Маса зразка становила 200 мг.

### **Результати дослідження та обговорення**

Як носії було вивчено 20 різних композицій емульсійного характеру. Критерієм оцінки досліджуваних складів були такі показники: органолептичні, фізико-хімічні (колоїдна стабільність, термостабільність, рН), структурно-механічні, осмотична активність.

На підставі відсіюючого експерименту композицій за органолептичними і фізико-хімічними показниками відібрано 9 емульсійних складів (табл. 1).

## Склад емульсійних основ

№ основи	Компоненти основи, г											
	Сосва олія	Рицинова олія	Емульгатор № 1	ОС-20	МГД 90	Твін-80	Димексид	Ізонпропілміристат	Віск бджолиний	Гліцерол	Пропіленгліколь	Вода очищена
1		10,0		6,0	4,0		5,0			15,0		до 100,0
2	10,0		12,0					2,0			25,0	до 100,0
3		15,0				3,0	5,0		2,0	20,0		до 100,0
4	20,0		15,0					4,0	4,0		20,0	до 100,0
5		20,0		6,0	4,0				4,0	15,0		до 100,0
6	15,0			7,0	4,0		7,0		2,0		15,0	до 100,0
7		25,0				3,0		3,0		15,0		до 100,0
8	25,0		15,0					4,0			10,0	до 100,0
9	10,0	10,0		5,0	5,0		5,0		4,0	20,0		до 100,0

Відомо, що структурно-механічні характеристики основ чинять помітний вплив на споживчі властивості препарату: намазуваність, адгезію, здатність видавлюватися з туб [6, 7, 8].

Дослідження реологічних властивостей модельних систем свідчать, що задовільні реологічні параметри мають склади емульсійних основ № 4, 5, 9.

Для вивчення тиксотропних властивостей на обраних складах основ готували за вищенаведеною технологією зразки мазі Алерголік та будували криві кінетики деформації в координатах: швидкість зсуву – напруження зсуву в області зміни градієнтів швидкості течії від малих до великих і від великих до малих (рис. 1).

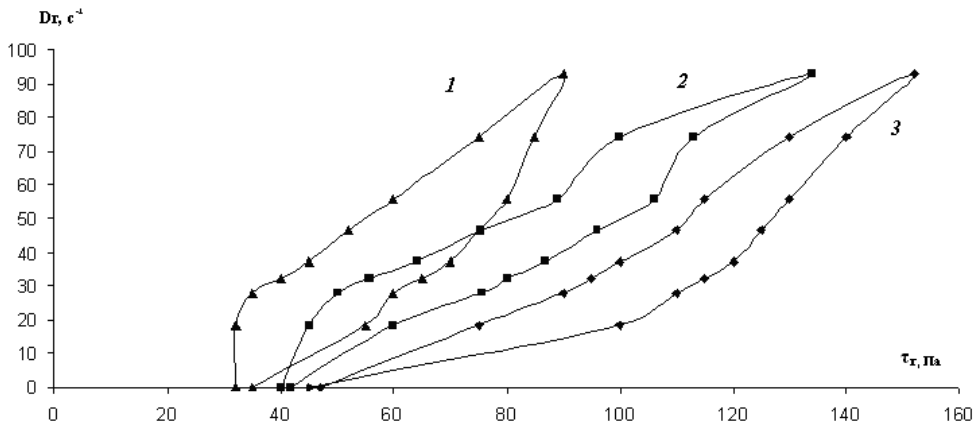


Рис. 1. Реограми течії зразків мазі Алерголік на емульсійних основах:  
1 – № 5, 2 – № 4, 3 – № 9

Наявність висхідних і низхідних кривих на рис. 1 вказує на те, що досліджувані зразки мазей мають тиксотропні властивості, що характеризують їх добру намазуваність і здатність видавлюватися з туб [9].

Також нами було проведено визначення механічної стабільності (МС) і коефіцієнтів динамічного розрідження ( $K_d$ ), що характеризують структурно-механічні властивості мазей (табл. 2).

**Показники механічної стабільності та коефіцієнтів динамічного розрідження зразків мазі Алерголік**

Склад мазі	Реологічний параметр	
	МС	К <sub>d</sub> , %
4	1,21	76,15
5	1,28	69,85
9	1,35	64,32

Невеликі значення показників МС свідчать про незначний ступінь руйнування структурного каркаса систем і дають змогу припустити наявність в мазах коагуляційних зв'язків, які після руйнування системи можуть відновлюватись. Ця здатність до відновлення структури має важливе значення у виробництві мазей. Вона свідчить про можливість витримувати механічні дії у процесі гомогенізації, а також дає змогу прогнозувати стабільність за тривалого зберігання.

Як випливає з даних табл. 2, коефіцієнти динамічного розрідження мазей складу № 4 та № 5 перевищують аналогічні коефіцієнти мазі складу № 9, що свідчить про можливість більш якісного нанесення їх за механічного розтирання і характеризує краще розрідження в режимі перемішування, більш якісне диспергування внесених до основи лікарських речовин і полегшує заповнення туб.

Результати реологічних досліджень дають можливість зробити висновок про те, що зазначені мазі є дисперсними системами з коагуляційним типом структури, для яких характерні пружно-в'язко-пластичні властивості.

Відомо, що залежно від патологічного стану проблемної ділянки шкіри застосовують мазі з різною осмотичною активністю. Зважаючи на те, що м'які лікарські засоби, призначені для місцевого лікування дерматозів з вторинною грибковою інфекцією, мають бути зі слабкою або помірною осмотичною активністю, нами було здійснено вивчення кінетики абсорбції води досліджуваними зразками мазі на п'яти паралельних визначеннях.

Одержані дані наведено в табл. 3.

**Осмотична активність зразків мазі Алерголік**

Лікарський препарат	Абсорбовано рідини, %	Час абсорбції, год
Контроль (10%-й розчин натрію хлориду)	22,1 ± 2,4	2
Композиція на емульсійній основі № 4	51,8 ± 2,0	8
Композиція на емульсійній основі № 5	68,6 ± 4,2	12
Композиція на емульсійній основі № 9	75,1 ± 2,0	12

Результати досліджень свідчать, що модельна композиція мазі на емульсійній основі № 4 забезпечує більш «м'яку» і менш тривалу дегідратувальну дію, що дає змогу уникнути ушкоджуючого впливу на тканини шкіри та процеси її репарації. Таким чином, для подальших експериментальних досліджень було обрано дослідний зразок мазі № 4.

Після опрацювання технології мазі Алерголік було виконано вивчення її органолептичних, фізико-хімічних властивостей та стабільності. Одержана мазь має світло-коричневий колір, приємний запах, рН = 5,0–6,0, є однорідною та стабільною.

Під час аналізу дериватограм діючих речовин, маzewої основи і мазі Алерголік встановлено, що лавандова олія до температури 50,0 ± 1,0 °С є стабільною, а в

інтервалі температур від 53 °С до 84 °С її втрата у масі становить 3%, процес руйнування зразка закінчується за температури 200 °С.

СЕСК є стабільним до температури  $37,0 \pm 1,0$  °С, в інтервалі температур від 37 °С до 130 °С відбувається поступова втрата в його масі (рис. 2).

Тербінафіну гідрохлорид є термостабільною речовиною до температури  $202,0 \pm 1,0$  °С (рис. 3). В інтервалі температур від 202 °С до 209 °С відбувається плавлення зразка із втратами у його масі близько 1% від вихідної наважки.

Основа починає плавитися за температури від  $37,0 \pm 1,0$  °С.

Процес розкладання мазі відбувається у три стадії (рис. 4). На першій стадії – до 37 °С не спостерігається втрати вологи у масі. Друга (37–85 °С) і третя (до 110 °С) стадії характеризуються швидким безперервним процесом деструкції і супроводжуються значними екзотермічними ефектами.

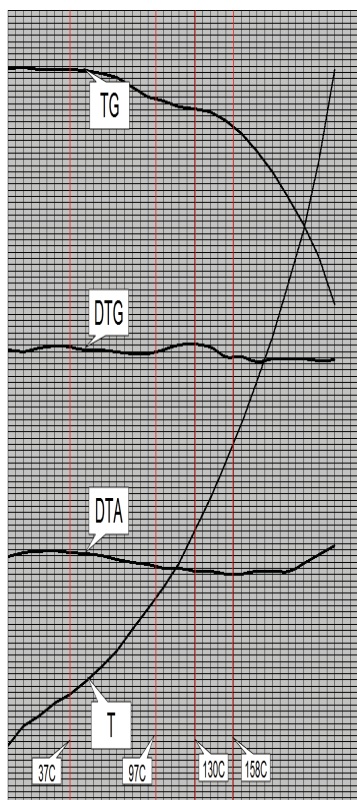


Рис. 2. Дериватограма  
СЕСК

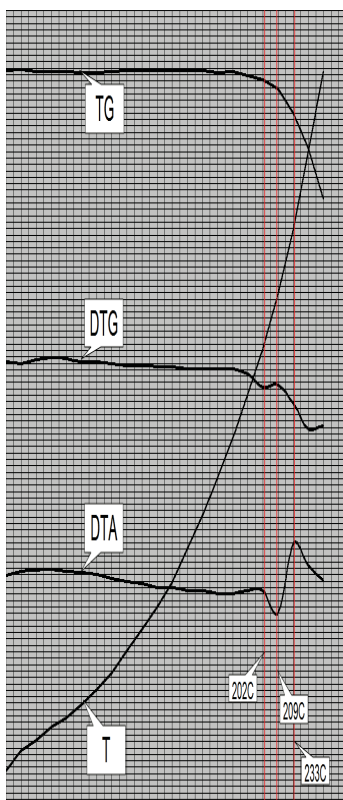


Рис. 3. Дериватограма  
тербінафіну  
гідрохлориду

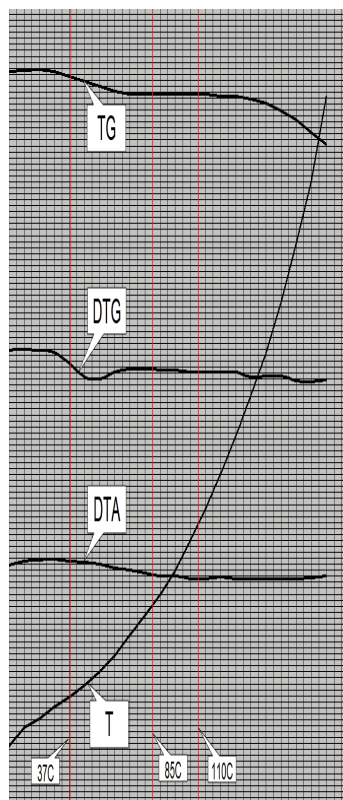


Рис. 4. Дериватограма  
мазі Алерголік

Таким чином, на підставі термогравіметричних досліджень було встановлено, що термічні ефекти зразків мають подібний характер, що може суб'єктивно свідчити про відсутність хімічної взаємодії між компонентами препарату, приготовленого за запропонованою технологією.

## Висновки

1. Розроблено лабораторну технологію мазі під умовною назвою «Алерголік» для лікування дерматозів із вторинними грибковими ураженнями шкіри.

2. Здійснено вивчення органолептичних і фізико-хімічних властивостей, а також стабільності мазі, приготовленої за запропонованою технологією, та встановлено її стабільність.

3. Результати реологічних досліджень препарату дають змогу зробити висновок про наявність у нього коагуляційної структури та пружно-в'язко-пластичних властивостей.

4. Вивчено осмотичні та термогравіметричні характеристики розробленої мазі. Встановлено, що розроблений препарат має помірну осмотичну активність та є стабільним до температури  $37,0 \pm 1,0$  °С.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Болотная Л. А., Шмелькова Е. С.* Оптимизация местной терапии при дерматофитиях // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2011. – № 3 (42). – С. 87–92.
2. *Белюсова Т. А., Горячкина М. В., Филитова В. А.* Современная стратегия наружной терапии воспалительных дерматозов // Consilium Medicum. – 2009. – № 3. – С. 41–46.
3. *Мачарадзе Д. Ш.* Атопический дерматит: новое в лечении // Вопросы совр. педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 5. – С. 80–85.
4. *Шшикина А. В.* Анализ отечественного фармацевтического рынка мягких лекарственных форм // Фармация. – 2013. – № 1. – С. 28–30.
5. Компендиум 2012 – лекарственные препараты / Под ред. *В. Н. Коваленко*. – К.: Морион, 2012. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua>
6. *Епифанова А. В.* Сравнительное изучение реологических свойств мази на эмульсионной и гелевой основах // Мед. альманах. – 2013. – № 2 (26). – С. 194–196.
7. *Мустафин Р. А., Насыбуллина Н. М., Поцелуева Л. А.* Исследование реологических свойств лекарственных форм мелоксикама для наружного применения // Успехи совр. естествознания. – 2010. – № 1. – С. 11–14.
8. *Park Eun-Kyoung, Song Ki-Wong.* Rheological evaluation of petroleum jelly as a base material in ointment and cream formulations with respect to rubbing onto the human body // Korea-Australia Rheology J. – 2010. – V. 22, N 4. – P. 279–289.
9. *Ramanauskienė K., Žilius M., Briedis V.* Rheological and biopharmaceutical studies of the experimental propolis semisolid preparations // Medicinos: teorija i praktika. – 2012. – V. 18, N 2. – P. 181–188.

Надійшла до редакції 04. 08. 2014.

## РАЗРАБОТКА ЛАБОРАТОРНОЙ ТЕХНОЛОГИИ МАЗИ АЛЛЕРГОЛИК

**Ключевые слова:** дерматит, мягкая лекарственная форма, технология, разработка

### АННОТАЦИЯ

На сегодняшний день достаточно важным и актуальным заданием современной медицины и фармации является расширение ассортимента растительных лекарственных препаратов для лечения дерматозов с вторичными грибковыми поражениями кожи.

Цель работы – разработка лабораторной технологии мази под условным названием «Аллерголик».

В результате проведенных исследований была разработана рациональная технология мази для лечения указанной дерматологической патологии. Проведено изучение органолептических и физико-химических свойств, а также стабильности препарата, приготовленного по предложенной технологии.

Результаты проведенных реологических исследований мази Аллерголик позволяют сделать вывод о наличии у нее коагуляционной структуры и упруго-вязко-пластичных свойств.

Изучены осмотические и термогравиметрические характеристики разработанной мази. Показано, что препарат обладает умеренной осмотической активностью и является относительно стабильным до температуры  $37,0 \pm 1,0$  °С.

*О. А. Rukhmakova, T. G. Yarnykh*  
*National University of Pharmacy, Kharkiv*

## DEVELOPMENT OF LABORATORY TECHNOLOGY OF THE OINTMENT ALLERGOLIK

**Key words:** dermatitis, soft medicinal form, technology, development

### ABSTRACT

Today quite important and urgent task of modern medicine and pharmacy is expanding the range of herbal medicines for the treatment of dermatitis with secondary fungal skin lesions.

The objective of the work is development of laboratory technology of the ointment under conditional name «Allergolik».

In the results of the studies was developed efficient technology of the ointment for the treatment of indicated dermatological pathology. The study of the organoleptic, physical and chemical properties, as well as the stability of the medicine prepared by the proposed technology was conducted.

The results of rheological studies of the ointment Allergolik suggest the presence of its coagulation structure and elastic-viscous-plastic properties.

Osmotic and thermogravimetric characteristics of the developed ointment were studied. It was shown that the medicine has reasonably osmotic activity and it is relatively stable up to the temperature of  $37.0 \pm 1.0$  °C.

*Електронна адреса для листування з авторами: olynka22@rambler.ru*

## ВИВЧЕННЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІО(СУЛЬФО)АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ

**Ключові слова:** 1,2,4-триазол-3-тіоацетатні кислоти, константи кислотності

Займаючись синтезом 1,2,4-триазол-3-ілтіоацетатних кислот, а також солей, складних естерів, амідів, гідразидів, іліден- і діацилгідразидів на їх основі з метою вивчення біологічної активності одержаних речовин і впровадження в медичну практику оригінальних лікарських засобів, з теоретичної і практичної точки зору є необхідним вивчення фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук.

Одним із аспектів вивчення фізико-хімічних властивостей сполук є встановлення їхніх констант іонізації. Ці показники є вкрай важливими як з теоретичної, так і з практичної точки зору. Так, наприклад, реакції естерифікації карбонових кислот каталізуються вільними іонами гідрогена. При цьому карбонові кислоти, що повністю або майже повністю дисоціюють, будуть вступати в зазначені реакції більш активно, отже можна одержати більш високі виходи цільових продуктів реакції. З біологічної точки зору значення констант іонізації сполук допоможе вірно зорієнтуватися в якому саме відділі шлунково-кишкового тракту відбудеться всмоктування тієї чи іншої речовини, якщо мова йде про пероральне застосування потенційних ліків, а також зробити припущення про подолання сполуками гематоенцефалічного бар'єра.

### Матеріали та методи дослідження

Для виявлення залежності кислотності синтезованих 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-ілтіо(сульфо))-ацетатних кислот [1] від наявності та характеру замісників при п'ятому атомі карбону, а також характеру радикалів при N<sub>4</sub> 1,2,4-триазолу та від ступеня окиснення атому сульфуру (сполука 1) здійснено визначення констант рK<sub>a</sub>. Константи визначались методом потенціометричного титрування [2, 3] зразків кислот 1–7. Як титрант використовували розчин тетрабутиламоній гідроксиду в метанолі, концентрації 0,1 моль/л, що стандартизували по стандартній бензойній кислоті. Як середовище використовували суміш хімічно чистого ДМФА з водою у співвідношенні 4:1. Вищевказану суміш безпосередньо перед аналізом нейтралізували розчином титранта за допомогою індикатора – розчину тимолового синього в диметилформаміді. Різницю потенціалів визначали за допомогою пари електродів. Розрахунок показників констант кислотності сполук 1–7 виконували за формулою:

$$pK_a = pK_{a(ст)} + (E_{1/2} - E_{1/2(ст)}) / 59,$$

де рK<sub>a</sub> – показник константи кислотності досліджуваної сполуки;

рK<sub>a(ст)</sub> – показник константи кислотності стандартної речовини;

E<sub>1/2</sub> – потенціал півнейтралізації досліджуваної сполуки, мВ;

E<sub>1/2(ст)</sub> – потенціал півнейтралізації стандартної речовини, мВ.



## Результати дослідження та обговорення

Встановлено закономірності кислотності сполук 1–7 від особливостей їхньої будови. Перед тим як розглянути результати практичного визначення констант кислотності взятих для розгляду сполук (1–7), слід теоретично зазначити, що введення в структуру молекули 1,2,4-триазол-3-тіоацетату електроннодонорних фрагментів має зменшити частковий електронегативний заряд атома кисню ОН-групи карбоксильного радикала. Спільна електронна пара ОН-зв'язку буде значною мірою зміщена до атома кисню, що посилить кислотні властивості сполук. Натомість введення електроннодонорних груп буде зменшувати кислотні властивості. Слід взяти до уваги наявність і довжину ланцюга супряження функціональних груп, а також силу індуктивного чи мезомерного ефектів.

Як видно з приведених даних, серед досліджуваних кислот найбільшу кислотність має 2-(4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілсульфо)-ацетатна кислота ( $pK_a = 3,87$ ). Цей факт можна пояснити тим, що два атоми кисню сульфогрупи, що розташовані поруч із карбоксильним радикалом, значною мірою відтягують на себе електронну густину (рис. 1), блокуючи електронегативний внесок 2-метоксифенільного радикала, зв'язаного з  $N_4$ -атомом 1,2,4-триазолового циклу.

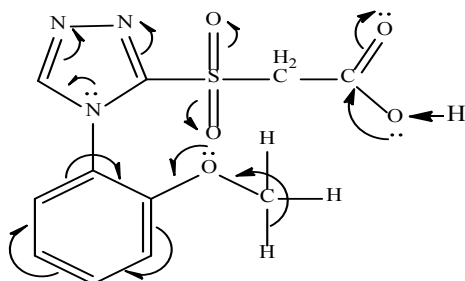


Рис. 1. Розподіл електронної густини в молекулі 2-(4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілсульфо)ацетатної кислоти

Порівнюючи  $pK_a$  2-(5-(4-піридил)-4-етил-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (5), 2-(4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (2) і 2-(5-(4-піридил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (6) слід зазначити, що більші кислотні властивості виявлено у 2-(5-(4-піридил)-4-етил-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти ( $pK_a = 4,03$ ). Цей факт можна пояснити тим, що внесок етильного радикала (рис. 2) у збільшення електронної густини 1,2,4-триазолового радикала є менш значним порівняно з електронною щільністю фенільного замісника (кислоти 2 та 6, рис. 3, 4), а 4-піридиновий замісник хоча і має надлишкову електронну щільність, розташований далі в ланцюзі супряження і його вплив відчувається лише у разі порівняння констант кислотності 2-(4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (2,  $pK_a = 4,11$ ) і 2-(5-(4-піридил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (6,  $pK_a = 4,24$ ). Окрім того, піридиновий і ароматичний замісники знаходяться в різних площинах до 1,2,4-триазолового кільця.

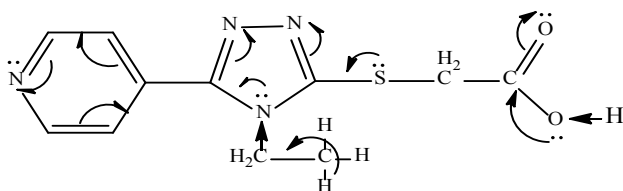


Рис. 2. Розподіл електронної густини в молекулі 2-(5-(4-піридил)-4-етил-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти

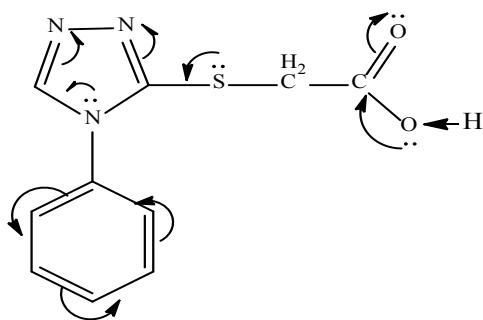


Рис. 3. Розподіл електронної густини в молекулі 2-(4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатної кислоти

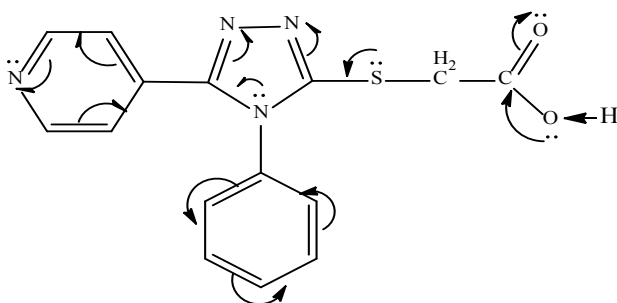


Рис. 4. Розподіл електронної густини в молекулі 2-(5-(4-піридил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатної кислоти

Введення метоксигрупи в структуру 2-(5-(4-піридил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетату зменшує кислотні властивості (сполуки 6, 7). Цей факт добре корелює з теоретичними припущеннями, тому що  $\text{OCH}_3$ -група є сильним донором електронів. Порівнюючи кислотні властивості 2-(4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатної кислоти (3) і 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатної кислоти (7) слід зазначити, що показники констант їхньої кислотності практично не відрізняються ( $\text{pK}_a = 4,73$  і  $4,70$  відповідно). Цей факт можна пояснити тим, що 4-піридиновий радикал має основний центр, що зменшує кислотні властивості сполуки в цілому. Розподіл електронної густини в молекулах 2-(4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатної кислоти (3) і 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатної кислоти (7) наведено на рис. 5, 6.

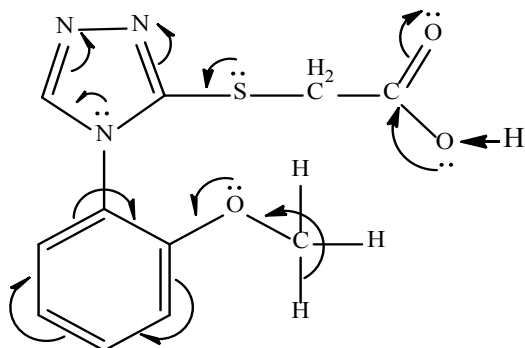


Рис. 5. Розподіл електронної густини в молекулі 2-(4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатної кислоти

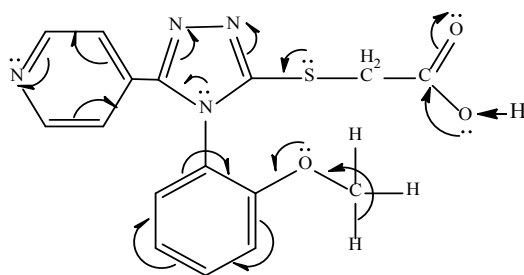


Рис. 6. Розподіл електронної густини в молекулі 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти

Найменш виражені кислотні властивості серед 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (2–7) виявлено у 2-(5-(4-піридил)-4-метил-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (4) (рК<sub>а</sub> = 5,17). Цей факт можна пояснити тим, що метильний радикал, зв'язаний з N<sub>4</sub>-атомом 1,2,4-триазолового циклу за рахунок ефекту гіперкон'югації є самим сильним донором електронів і знаходиться в ланцюзі супряження, як і 4-піридиновий радикал, що зв'язаний з п'ятим атомом карбону ядра 1,2,4-триазолу (рис. 7).

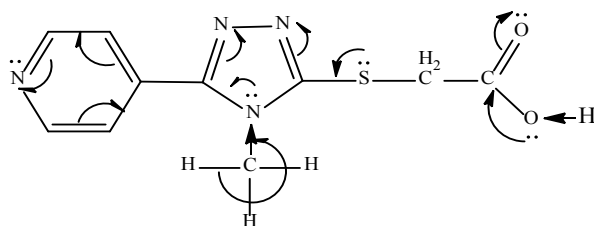


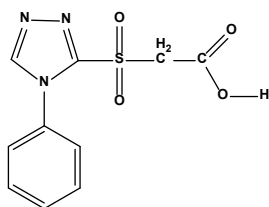
Рис. 7. Розподіл електронної густини в молекулі 2-(5-(4-піридил)-4-метил-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти

Співставивши величини констант іонізації слід припустити, що обговорювані кислоти, та їхні солі за перорального застосування будуть більш активно всмоктуватись у шлунку [4, 5] (рН 1–3). Тому бажано рекомендувати ці сполуки у вигляді таблеток для перорального застосування.

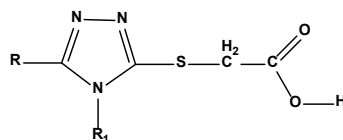
Т а б л и ц я

Константи рК<sub>а</sub> 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот

Сполука 1



Сполука 2–7



Сполука	R	R <sub>1</sub>	Бруто-формула	рК <sub>а</sub>
1	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -2	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	3,87
2	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	4,11
3	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -2	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	4,73
4	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-4	CH <sub>3</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	5,17
5	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	4,03
6	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	4,24
7	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-4	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -2	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	4,70

## В и с н о в к и

1. Здійснено експериментальне визначення констант іонізації ряду 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-ілтіо(сульфо))ацетатних кислот.

2. При цьому найбільш кислі властивості виявлено у 2-(4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілсульфо)ацетатної кислоти, що корелює з теоретичними припущеннями.

3. За результатами обговорення одержаних даних встановлено вплив наявності і характеру замісників при N<sub>4</sub>- та C<sub>5</sub>-атомі ядра 1,2,4-триазолу на кислотність досліджуваних сполук.

4. На основі одержаних результатів зроблено припущення, що обговорювані кислоти та їхні солі за перорального застосування будуть більш активно всмоктуватись у шлунку.

## Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Каплаушенко А. Г., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Щербина Р. О. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-триазол-3-тіо)-ацетатних кислот // Фармац. журн. – 2008. – № 2. – С. 67–72.

2. Альберт А., Сержент Е. Константы ионизации кислот и оснований / Пер. с англ. Порай-Кошица Б. А. – М.: Химия, 1964. – 180 с.

3. Гармаш А. В., Устимова И. В., Кудрявцев А. В. и др. Потенциометрический анализ сложных протолитических систем методом рК-спектроскопии с использованием линейной регрессии // Журн. аналит. хим. – 1998. – Т. 53, № 3. – С. 241–248.

4. Куценко С. А. Основы токсикологии. – СПб, 2002. – Т. 4. – 119 с.

5. Каплаушенко А. Г., Парченко В. В., Панасенко О. І. та ін. Синтез і гостра токсичність солей 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіо)-2-(карбоксиметилтіо)-карбонотіолгідразіноацетатних кислот / Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики: Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2008. – Вип. XXI, Т. 2 (клінічна медицина): Мат. Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2008». – С. 87–92.

6. Каплаушенко А. Г., Кравець Д. С., Чадова Л. В. Синтез і антиоксидантна активність N-(2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіо)ацето)гідразидів // Мед. хімія. – 2008. – № 3 (10). – С. 50–53.

7. Yang X.-D., Yu Y.-Y. Synthesis, crystal structure and fungicidal activity of 1-(4-chlorophenyl)-2-(5-((3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)methyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)ethanone // Struct. Chem. – 2008. – V. 19. – P. 693–696.

8. Xu Liang-zhong, Zhou Kai, Hu Zhi-Qiang, Bi Wen-zhao. Synthesis, crystal structure, and biological activities of 2-oxo-2-aryl-1-(1,2,4-triazol-1-yl) ethyl phenylcarbomodithioate // Chem. Res. Chin. Univ. – 2006. – V. 22, N 6. – P. 765–767.

Надійшла до редакції 20. 06. 2014.

ИЗУЧЕНИЕ КИСЛОТНО-ОСНОВНЫХ СВОЙСТВ 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИО(СУЛЬФО) АЦЕТАТНЫХ КИСЛОТ

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол-3-тиоацетатные кислоты, константы кислотности

А Н Н О Т А Ц И Я

Работа по синтезу 1,2,4-триазол-3-илтиоацетатных кислот, а также их солей, сложных эфиров, амидов, гидразидов, илиден- и диацилгидразидов на их основе, с целью изучения биологической активности полученных соединений и внедрению в медицинскую практику оригинальных лекарственных препаратов предполагает изучение физико-химических свойств синтезированных соединений. Одним из аспектов изучения физико-химических свойств соединений является определение их констант ионизации.

Для определения зависимости кислотности 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-илтио(сульфо))-ацетатных кислот от наличия и характера заместителей при пятом атоме углерода, а также характера радикалов при N<sub>4</sub>-атоме 1,2,4-триазола и от степени окисления атома серы проведено определение констант pK<sub>a</sub>. Константы были определены методом потенциометрического титрования образцов кислот.

В ходе работы были обнаружены закономерности зависимости кислотности соединений от особенностей их структуры. Таким образом, 2-(4-(2-метоксифенил)-1,2,4-триазол-3-илсульфо)уксусная кислота имеет самую большую кислотность (pK<sub>a</sub> = 3,87). Сравнивая pK<sub>a</sub> 2-(5-(4-пиридил)-4-этил-1,2,4-триазол-3-тио)уксусной кислоты, 2-(4-фенил-1,2,4-триазол-3-тио)уксусной кислоты и 2-(5-(4-пиридил)-4-фенил-1,2,4-триазол-3-тио)уксусной кислоты, следует отметить, что 2-(5-(4-пиридил)-4-этил-1,2,4-триазол-3-тио)уксусная кислота (pK<sub>a</sub> = 4,03) обладает более кислотными свойствами.

Сравнивая константы ионизации, следует предположить, что обсуждаемые кислоты и их соли при пероральном введении будут более активно всасываться в желудке (pH 1–3). Таким образом, целесообразно рекомендовать это соединение в виде таблеток для перорального введения.

*A. G. Kaplaushenko*  
*Zaporizhzhia State Medical University*

THE STUDY OF ACID-BASE PROPERTIES OF 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIO(SULFO)ACETIC ACIDS

**Key words:** 1,2,4-triazole-3-thioacetic acids, acidity constants

А B S T R A C T

Working on synthesis of 1,2,4-triazole-3-ylthioacetic acids and also salts, complex esters, amides, hydrazides, ylidene- and diacyl hydrazides, based on them, we see that the study of physical and chemical properties of the synthesized compounds in order to study biological activity of the obtained compounds and to implement original drugs into medical practice is necessary both from theoretical and practical point of view. The ascertainment of ionization constants of compounds is one of the aspects of physical and chemical properties' study.

To identify the influence of presence and nature of substituents at the fifth carbon atom, and nature of the radicals at N<sub>4</sub> atom in 1,2,4-triazole cycle and the degree of sulfur atom oxidation on synthesized 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4- triazole-3-ylthio(sulfo))acetic acids' acidity the pK<sub>a</sub> constants' determination has been held. The constants have been determined by potentiometric titration of acids' samples.

The regularities between acidity of the compounds and characteristics of their structure have been detected. So 2-(4-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-ylsulfo)acetic acid has the biggest acidity (pK<sub>a</sub> = 3,87) among investigated one. Comparing the pK<sub>a</sub> of 2-(5-(4-pyridyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid, 2-(4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid and 2-(5-(4-pyridyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid, it should be noted that 2-(5-(4-pyridyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid (pK<sub>a</sub> = 4,03) has more acidic properties.

Comparing ionization constants it must be assumed that discussed acids and their salts in their oral administration will be more actively absorbed in the stomach (pH 1–3). Therefore, it is advisable to recommend this compound in tablet form for oral administration.

*Електронна адреса для листування з автором: kaplaushenko@ukr.net*

## **ЗАСТОСУВАННЯ МАТЕМАТИЧНОГО ПЛАНУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТУ ДЛЯ ОПТИМІЗАЦІЇ УМОВ ВЕРХ ТА ВЕРХ-МС**

**Ключові слова:** математичне планування експерименту, рідинна хроматографія, мас-спектрометрія

Однією з найголовніших проблем сучасної фармацевтичної хімії є створення нових високоефективних методик визначення біологічно активних речовин (БАР) в хімічних сумішах, лікарських препаратах та біологічному матеріалі.

На сучасному етапі хіміко-аналітичних досліджень найбільшої значущості набувають хроматографічні методи аналізу, особливо у поєднанні зі УФ-спектрофотометрією та мас-спектрометрією.

Таким чином, розроблення та оптимізація методів хромато-мас-спектрометрії є актуальними, мають наукову новизну і практичну значущість [1, 2]. Однак це завдання ускладнюється наявністю багатьох факторів, що впливають на якість розділення, отримання інтенсивного та відтворюваного сигналу на мас-детекторі. Тому воно найефективніше може бути розв'язано з використанням хемометричних підходів. Хемометрика знаходиться на стику хімії та математики, вона використовує математичні, статистичні методи для конструювання оптимальних вимірювальних процедур і для вилучення достовірної хімічної інформації з експериментальних даних [3]. Хемометрика застосовує математичне планування експерименту з метою полегшення шляху встановлення математичної моделі умов розділення та визначення речовин.

**Метою** нашої роботи було підкреслення найважливіших факторів та параметрів оптимізації, узагальнення інформації щодо математичних методів планування експерименту, побудови математичних моделей, існуючих у разі розроблення хроматографічних та хромато-мас-спектрометричних методів аналізу.

### **Матеріали та методи дослідження**

Здійснено аналіз та систематизацію джерел літератури, що описують використання хемометричних підходів для оптимізації хроматографічних умов.

### **Результати дослідження та обговорення**

Згідно з даними літератури існують два основних підходи до виконання оптимізації:

- класичний підхід почергового дослідження кожного фактора;
- математичні методи багатофакторного аналізу.

У хроматографії методи оптимізації та планування експерименту використовують для вирішення багатьох завдань. По-перше, вивчення впливу різних факторів на аналітичний сигнал для того, щоб виявити найбільш значущі. У цьому разі застосовують факторні плани або планування Плакетта–Бурмана [4]. По-друге, пошук умов виконання методики, найкращих з точки зору правильності, відтворюваності, чутливості або деякої іншої аналітичної характеристики [4]. По-третє, оптимізація складу рухомих і нерухомих фаз. Можна застосувати планування для сумішей або центральний композиційний план [4].

У хромато-мас-спектрометрії можна виділити чотири стадії експерименту (рис. 1.)



Рис. 1. Стадії експерименту в хромато-мас-спектрометрії

Фактори оптимізації в ВЕРХ-МС можна розділити на три групи (рис. 2).



Рис. 2. Фактори оптимізації в ВЕРХ-МС

Оптимізація пробопідготовки (на прикладі ТФЕ – твердофазної екстракції) складається з чотирьох етапів.

1. Вибір внутрішнього стандарту.
2. Вибір виду сорбенту.
3. Вибір розміру патронів.
4. Вибір умов кондиціонування, посадки, промивання, змиву.

Оптимізація роботи мас-детектора складається з п'яти напрямів (рис. 3).



Рис. 3. Оптимізація роботи мас-детектора

Оптимізація хроматографічних умов складається із 5 найважливіших пунктів:

1. вибір початкової концентрації ацетонітрилу;
2. час підйому концентрації ацетонітрилу до 100%;
3. час на максимумі концентрації ацетонітрилу;
4. рН;
5. температура колонки.

Параметрами оптимізації хроматографічних умов можуть бути:

- ступінь вилучення;
- відношення сигнал/шум;
- загальний час аналізу;
- час утримування та інші параметри утримування;
- величина площі піка основного компонента;
- кількість розділених компонентів;
- чутливість (вона пов'язана з площею піка);
- відтворюваність;
- правильність;
- робастність.

*Оптимізація послідовно по кожному фактору.* У ранніх дослідженнях і тепер все ще використовують підхід, коли вибирається кожен чинник окремо і виконують дослідження щодо впливу його на критерії оптимізації.

*Багатофакторні математичні методи.* У сучасній літературі все частіше зустрічається підхід з використанням хемометричних методів оптимізації – багатофакторних математичних методів.

У монографії [4] описано методи, засновані на одночасному дослідженні впливу декількох факторів на функцію відгуку.

Важливим етапом в плануванні експерименту є вибір моделі залежності відгуку від факторів. Процес вибирання моделі полягає в тому, що треба вибрати вид функції, записати її рівняння. Потім треба запланувати та здійснити експеримент для визначення чисельних значень коефіцієнтів цього рівняння.

$$y = f(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n). \quad (1)$$

Наступним етапом є виконання регресійного аналізу функцій відгуку, а саме визначення рівняння регресії, що емпірично описує досліджувані процеси.

$$y = f(x_1, \dots, x_n; a_1 \dots a_m) + \varepsilon, \quad (2)$$

де  $a_1, \dots, a_m$  – деякі коефіцієнти;  $\varepsilon$  – похибка.

Планування експерименту залежить від рішення чотирьох завдань (рис. 4).



Рис. 4. Етапи створення та використання моделі



Графічне відображення залежності функції відгуку від  $x_1, x_2, \dots, x_n$  називають поверхнею відгуку.

Коли треба визначити вплив лише одного фактора  $x$ , знаходження функції відгуку дуже просте завдання. При цьому необхідно виконати декілька дослідів, в яких змінюється  $x$ , визначити відповідні значення функції, створити графік  $f(x)$ .

Використовуючи графік, можна підібрати математичний вираз функції відгуку. Необхідно оцінити відтворюваність дослідів, повторюючи їх декілька разів і одержати залежність з урахуванням розкиду дослідних даних.

Практично неможливо розв'язати це завдання у разі трьох і більше факторів. Знайдені рішення у вигляді сукупності виразів використовувати практично неможливо.

Деяку функцію можливо розкласти у ступеневий ряд у вигляді полінома, який можливо використовувати у разі ускладненого пошуку математичного вигляду функції:

$$y = a_0 + a_1x_1 + \dots + a_nx_n + a_{12}x_1x_2 + \dots + a_{mn}x_nx_{n-1} + a_{11}x_{12} + \dots + a_{nn}x_{n2} + \dots \quad (3)$$

Ступеневий вид полінома може бути записаний у такому вигляді:

$$y = a_0 + \sum_{i=1}^n a_i x_i + \sum_{\substack{i=1, \dots, n-1 \\ j=i, \dots, n}} a_{ij} x_i x_j + \sum_{i=1}^n a_{ii} x_i^2 + \sum_{\substack{i=1, \dots, n-2 \\ j=i, \dots, n-2 \\ k=j, \dots, n}} a_{ijk} x_i x_j x_k + \sum_{i=1}^n a_{iii} x_i^3 \dots \quad (4)$$

Експеримент потрібен для визначення коефіцієнтів полінома. Під час планування експериментів необхідно визначити число дослідів. У разі збільшення кількості коефіцієнтів збільшується кількість дослідів. Плануючи експерименти, треба мінімізувати кількість цих дослідів. Ми шукаємо такий поліном, який містить якнайменше коефіцієнтів, але задовольняє вимогам, що пред'являються до моделі.

Найменшу кількість коефіцієнтів мають поліноми першого ступеня. За допомогою цих поліномів можна передбачувати напрям найшвидшого поліпшення параметра оптимізації.

Але поліноми першого ступеня незадовільно описують область, близьку до оптимуму. Тому планування експерименту можна розділити на дві стадії: на першій стадії дослідження і використовують поліноми першого ступеня, і коли вони стануть неефективними, переходять до поліномів більш високих ступенів. Одержані функціональні залежності використовують для визначення оптимальних умов.

*Факторний експеримент.* Факторні плани найпростіші, зазвичай їх використовують для відсіювання великої кількості можливих факторів. Вони мають обмеження, однак легкі для розуміння.

Повний факторний експеримент для двох рівнів зазвичай використовують для відсіювання, тобто для визначення впливу численних ефектів на відгук, і для виключення малозначущих чинників; наступна стадія полягає в більш детальному дослідженні.

Кількість дослідів у повному факторному експерименті значно перевищує кількість визначуваних лінійних коефіцієнтів. Враховуючи, що найбільшу значущість зазвичай мають лінійні коефіцієнти, а коефіцієнти взаємодій, починаючи з потрійних і вище, часто незначущі, то виходить, що повний факторний експеримент має надмірність дослідів. Було б привабливим скоротити кількість дослідів за рахунок тієї інформації, яка не дуже істотна у разі побудови лінійних моделей. Тому існують методи, які дають змогу скоротити кількість дослідів [5]. Для цього використовують

дробовий факторний експеримент, плани Плакетт–Бурмана і планування Тагучі, калібрувальні плани.

Серед методів математичного планування також використовують *центральне композиційне планування, плани сумішей* [4].

В оглядових статтях [1, 2] описано математичні методи аналізу факторів, що впливають на хроматографічні параметри. В роботі [1] розглянуто методи, що ґрунтуються на вивченні поверхні відгуку: центральне композиційне планування, матриця Дехлера, дизайн Бокса–Бенкена. Обговорено ці методи і розглянуто їх застосування для оптимізації пробопідготовки (екстракції) і визначення експериментальних умов хроматографічного розділення. Показано використання оптимізації складу сумішей для оптимізації рухливих фаз. Автори детально описали реальний приклад оптимізації поділу. Обговорено валідацію одержаної моделі. Розглянуто додатки інших багатфакторних методів для оптимізації хроматографічних методик.

D. Brynn Hibbert [2] ретельно вивчав методи планування експерименту в хроматографічних методах аналізу. Показано застосування методу Плакетт–Бурмана, дробові факторні експерименти і центральні композиційні плани. Розглянуто планування Бокса–Бенкена, планування Дехлера, D-оптимальне планування. Обговорено приклади використання методів експериментального дизайну в хроматографії. Наведено рекомендації щодо публікації звіту про застосування методів експериментального дизайну в літературі. У цій роботі обговорено порівняння методів експериментального дизайну і методів, заснованих на дослідженні кожного фактора по черзі. У разі методу дослідження кожного фактора по черзі немає впевненості, що буде досягнуто оптимум умов розділення і визначення. Однак у разі використання центрального композиційного планування інформації про поверхні відгуку буде більше, ніж у спрощеному випадку.

Шлементьева зі співавторів описала оптимізацію умов пробопідготовки. Як функцію відгуку було обрано концентрацію фолієвої кислоти. Пошук оптимуму функції здійснювали за методом крутого сходження. Дослідження поверхні відгуку виконували з використанням центрального ортогонального композиційного планування. Після перевірки значущості коефіцієнтів за критерієм Стьюдента та адекватності моделі за критерієм Фішера, одержано рівняння регресії. Як чинники оптимізації було обрано: концентрацію хлороводневої кислоти, обсяг хлороводневої кислоти, температуру УЗ-ванни, час УЗ-обробки [6].

У роботі [7] у разі розроблення ВЕРХ-УФ і ВЕРХ-МС методики визначення торасеміду і його домішок було використано дробовий факторний  $2^{4-1}$  і повний факторний  $3^2$  плани експерименту для оптимізації хроматографічних умов поділу. Оптимізувалася концентрація ацетонітрилу, рН розчину, температура колонки і концентрація буфера. Коефіцієнти ємності сполук використовували як відгук. Оптимізацію МС-умов здійснювали за допомогою проточно-інжекційного аналізу, простим почерговим варіюванням факторів. Валідацію було проведено згідно з інструкцією ICH [8].

Chang-Ping Jiaand і Fang Feng [9] здійснили оптимізацію розділення і визначення алкалоїдів нітідіна і хелерітріна в *Zanthoxylumnitidum* за допомогою ВЕРХ з Бокс–Бенкен-плануванням по поверхнях відгуку. Вибирали концентрацію іон-парного реагенту, склад рухомої фази, рН буфера. Згідно з планом виконали 17 експериментів. Одержали поліном другого порядку і на його основі передбачили оптимальні умови поділу.

Ana B. Varanda з співавт. [10] здійснили оптимізацію ВЕРХ з діодно-матричним детектуванням умов поділу п'яти блокаторів кальцієвих каналів з використанням дрібного факторного експериментального плану, центрального композиційного планування та мультисимплексної оптимізації. Варіювали концентрацію ацетонітрилу, рН, концентрацію буфера і температуру колонки. У підсумку одержали оптимальний поділ п'яти компонентів за мінімального часу аналізу. Як відгук використовували ступінь поділу двох піків.

Статтю авторів V. Houbart та ін. присвячено вивченню хроматографічної поведінки 9 пептидів. По-перше, на підставі скрінінгового плану, було визначено вплив важливих факторів, таких як природа та концентрація іон-парного реагенту, співвідношення органічного модифікатора, на характеристики утримання та інтенсивність відгуку (чутливість). Потім, після визначення важливих факторів, було використано повний факторний план для подальшого визначення впливу факторів на відгук. Оптимальні умови, які призводять до прийнятної чутливості та адекватного утримання пептидів без наложення піків [11].

Jančić B. та співавт. [12] використовували центральне композиційне планування для визначення впливу хроматографічних факторів на розділення праміпексолу та його домішок. Було визначено важливі фактори, впливаючі на утримання. Такі фактори як вміст ацетонітрилу, триетіламіну, рН спричинюють суттєвий вплив. Використовуючи математичну модель, можливо передбачити утримання за різних умов.

V. Harang зі співавторами [13] оптимізували ВЕРХ-методику розділення шести похідних піперидину на підставі математичного планування експерименту і симуляції хроматограм. Внаслідок оптимізації 6 піків було поділено протягом 11 хв. Було досліджено такі фактори: кількість ацетонітрилу в рухомій фазі, концентрація фосфатного буфера, концентрація октансульфоната в рухомій фазі.

Чітку послідовність дій у разі оптимізації ВЕРХ-методику розділення та визначення моксифлоксацину і кеторолаку трометаміну запропонували автори [14]. Математичне планування було використано для багатофакторної оптимізації експериментальних умов. По-перше, треба визначити мету оптимізації, а саме що рутинна методика має бути експресною, точною та специфічною. По-друге, треба оцінити критичні фактори, які впливають на критерії, такі як розділення, час аналізу, асиметрія піків тощо. По-третє, треба створити експериментальний план та математичну модель, що виявляє залежність між факторами та відгуком. У цій роботі важливі хроматографічні фактори було відібрано на підставі попередніх експериментів та аналізу літератури. Оптимізацію на підставі цих факторів було проведено з використанням центрального композиційного плану. Три незалежні фактора – вміст метанолу в рухомій фазі, рН буферного розчину, швидкість потоку – було застосовано для створення математичних моделей. Поверхні відгуку та глибину впливу цих незалежних факторів було досліджено за допомогою лицевого композиційного плану. Функцію бажаності Дерінжера було застосовано для одночасної оптимізації часу утримання останнього піка елюювання (кеторолак трометамін) та р-асиметрії моксифлоксацину. Було запропоновано розраховані оптимальні умови визначення. За оптимальних умов обидві речовини було розділено менше, ніж за 7 хв. Оптимізовані умови розділення було валідовано згідно з інструкцією ІСН [8] з метою підтвердження специфічності, лінійності, точності та прецизійності.

**Приклади використання математичних методів планування та оброблення  
результатів експерименту в ВЕРХ-УФ та ВЕРХ-МС**

Аналіти	Зразки	Математичний метод	Метод дослідження	Посилання
Фолієва кислота	БАД, харчові продукти, премікси	Центрального ортогонального композиційного планування з використанням методу крутого сходження	Пробопідготовка	[6]
Торасемід і його домішки	Таблеткі	Дробовий факторний і повний факторний плани	ВЕРХ-УФ і ВЕРХ-МС	[7]
Нітидин і хелеритрин	Трава	Бокс-Бенкен-планування по поверхням відгуку	ВЕРХ-ФД	[9]
П'ять блокувальних кальцієвих каналів (похідних 1,4-дигідропіридину)	Плазма	Дробовий факторний експериментальний план, центральне композиційне планування	ВЕРХ-ДМД	[10]
Десять пептидів	Розчин стандартів	Повний факторний план	ВЕРХ-МС/МС	[11]
Праміпексол та його домішки	Розчин стандартів	Центральне композиційне планування	ВЕРХ-УФ	[12]
Шість похідних піперидину	Розчин стандартів	Центральне композиційне лицьове планування	ВЕРХ-УФ	[13]
Моксифлоксацин та кеторолак трометамін	Очні краплі	Лицьовий композиційний план	ВЕРХ-УФ	[14]

### **В и с н о в о к**

Таким чином, на підставі аналізу даних наукової літератури встановлено, що існує багато прикладів використання математичних методів планування експерименту з метою визначення оптимальних умов ВЕРХ та ВЕРХ-МС (таблиця). Сьогодні дослідники приділяють все більше уваги багатофакторній оптимізації на відміну від вивчення зміни кожного фактора за постійних значень інших факторів.

### **Л І Т Е Р А Т У Р А**

1. *Ferreira S. L., Bruns R. E., da Silva E. G. et al.* Statistical designs and response surface techniques for the optimization of chromatographic systems // *J. Chromatogr. A.* – 2007. – V. 1158. – P. 2–14.
2. *Hibbert D. B.* Experimental design in chromatography: A tutorial review // *J. Chromatogr. B.* – 2012. – V. 910. – P. 2–13.
3. *Дребуцук Т. Н.* Введение в хемометрику. Практика анализа экспериментальных данных: Уч. пособие. – Новосибирск: Новосиб. гос. ун-т, 2011. – 88 с.
4. *Breton R. G.* Chemometrics: data analysis for the laboratory and chemical plant. – West Sussex: John Wiley & Sons Inc., 2002. – 489 p.
5. *Хамханов К. М.* Основы планирования эксперимента: Метод. пособие. – Улан-Удэ, 2001. – 50 с.
6. *Шлементьева О. В., Слепченко Г. Б., Австриевских А. Н.* Контроль содержания водорастворимых витаминов в биологически активных добавках, пищевых продуктах и премиксах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // *Завод. лаб. диагн. матер.* – 2007. – Т. 74, № 5. – С. 6–8.

7. Jovic Z., Zivanovic L., Radisic M. et al. Chemometrically Assisted Development and Validation of LC–UV and LC–MS Methods for Simultaneous Determination of Torasemide and its Impurities // *J. Chromatogr. Sci.* – 2012. – V. 50. – P. 324–334.

8. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. ICH guideline Q2 (R1), ICH, 2005. Available at: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q2\\_R1/Step4/Q2\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf).

9. Jia Ch.-P., Feng F. Optimization of the Separation and Determination of Nitidine and Chelerythrine in *Zanthoxylum nitidum* by High-Performance Liquid Chromatography with Fluorescence Detection // *J. Chromatogr. Sci.* – 2014. – V. 52. – P. 164–168.

10. Baranda A. B., Etxebarria N., Jiménez R. M., Alonso R. M. Improvement of the Chromatographic Separation of Several 1,4-Dihydropyridines Calcium Channel Antagonist Drugs by Experimental Design // *Ibid.* – 2005. – V. 43. – P. 505–512.

11. Houbart V., Rozet E., Matagne A. et al. Influence of sample and mobile phase composition on peptideretention behaviour and sensitivity in reversed-phase liquid chromatography/mass spectrometry // *J. Chromatogr. A* – 2013. – V. 1314. – P. 199–207.

12. Jančić B., Medenica M., Ivanović D., Malenović A. Experimental Design in Chromatographic Analysis of Pramipexole and its Impurities // *Acta Chim. Slov.* – 2007. – V. 54. – P. 49–54.

13. Harang V., Karlsson A., Josefson M. Liquid chromatography method development and optimization by statistical experimental design and chromatogram simulations // *Chromatographia.* – 2001. – V. 54, N 11–12. – P. 703–709.

14. Kalariya P. D., Namdev D., Srinivas R., Ganadhamu S. Application of experimental design and response surface technique for selecting the optimum RP-HPLC conditions for the determination of moxifloxacin HCl and ketorolac tromethamine in eye drops // *J. Saudi Chem. Soc.* – 2014. – P. 1–10.

Надійшла до редакції 20. 09. 2014.

*Б. А. Варинский*

*Запорожский государственный медицинский университет*

## ПРИМЕНЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ УСЛОВИЙ ВЭЖХ И ВЭЖХ-МС

**Ключевые слова:** математическое планирование эксперимента, жидкостная хроматография, масс-спектрометрия

### А Н Н О Т А Ц И Я

Разработка новых высокоэффективных методик определения биологически активных веществ в химических смесях, лекарственных препаратах и биологическом материале является одной из актуальных задач современной фармации. В настоящее время наибольшее значение имеют хроматографические методы анализа с УФ- и масс-спектрометрической детекцией. Сложность оптимизации этих методов приводит к увеличению использования хемометрических подходов с применением математического планирования эксперимента. Количество таких публикаций растет. Обобщение информации о существующих средствах поиска наилучших условий определения биологически активных веществ является актуальной задачей. Нами были систематизированы данные источников литературы, посвященных этой тематике.

Отмечено преимущество математических методов планирования многофакторных экспериментов перед поочередными исследованиями каждого фактора в отдельности. Рассмотрены основные этапы осуществления эксперимента в жидкостной хромато-масс-спектрометрии. Выделены факторы, подлежащие исследованию для разработки оптимальных условий разделения и определения. Отмечены факторы, необходимые для работы масс-спектрометрического детектора, а также факторы, влияющие на качество разделения в хроматографии.

Показаны параметры оптимизации. Приведены этапы построения экспериментальной модели в виде полиномов различных степеней. Упомянуты основные методы планирования эксперимента: факторные планы, дробные факторные планы, планирование Плакетт–Бурмана, планы Бокса–Бенкена, центральное композиционное планирование. Рассмотрены примеры применения математического планирования эксперимента для хроматографического анализа биологически активных веществ в БАД, пищевых продуктах, лекарственном растительном сырье, глазных каплях, таблетках. Изученные подходы могут быть использованы для создания новых методик.

APPLICATION OF MATHEMATICAL EXPERIMENTAL DESIGN FOR OPTIMIZATION OF HPLC AND HPLC-MC CONDITIONS

**Key words:** mathematical experimental design, liquid chromatography, mass spectrometry

ABSTRACT

Development of new methods for determination of biological active substances in chemical mixtures, pharmaceuticals and biological material is a very important problem. The chromatographic methods of analysis with UV and mass spectrometric detection are the most important currently. The complexity of these optimization techniques leads to an increase in the use of chemometric approaches with mathematical experimental design. The amount of such publications increases. Compile information on existing tools to discover the best conditions of the determination of biological active substances is an important task. We have systematized literature devoted to this subject.

The advantages of the mathematical methods of planning of multifactor experiments compare to studying each factor separately are explained. The main stages of the experiment in liquid chromatography-mass spectrometry have been described. The factors for development of the optimal conditions related to research of the separation and determination have been underlined. The factors important for mass spectrometric detection, as well as factors affecting the quality of separation in chromatography was marked.

The optimization parameters have been shown. The stages of the construction of the experimental model in the form of polynomials of different degrees have been presented. The basic methods of experimental design such as factorial designs, fractional factorial designs, Plackett–Burman design, Box–Behnken design, central composite design have been mentioned. The examples of application of mathematical experimental design for the chromatographic analysis of biological active substances in dietary supplements, foods, herbal drugs, eye drops, pills have been shown. Studied approaches can be used for creation of the new techniques.

*Електронна адреса для листування з автором: [varinsky@zsmu.zp.ua](mailto:varinsky@zsmu.zp.ua)*

## СИНТЕЗ РЯДУ ІЛІДЕНПОХІДНИХ 4-АМІНО-3-(МОРФОЛІНОМЕТИЛЕН)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ТІОЛУ

**Ключові слова:** органічний синтез, іліденпохідні, 1,2,4-триазиоли

Синтетичні трансформації гетероциклічних систем з метою розроблення біологічно активних агентів стали фундаментальною основою активно прогресуючого наукового напрямку тонкого органічного синтезу та медичної хімії. У цьому контексті високий теоретичний і практичний інтерес представляють похідні 4-аміно-1,2,4-триазол-5-тіолу, оскільки вони виявляють протизапальну, жарознижувальну, анальгезуючу, протимікробну та протитуберкульозну дію [1, 2, 3]. До теперішнього часу накопичено досить великий масив даних із синтезу, будови та біологічних властивостей різних похідних 4-аміно-1,2,4-триазол-5-тіолу [2, 4, 5], проте слід зазначити, що маловивченими залишаються похідні 4-аміно-3-(морфолінометилен)-4Н-1,2,4-триазол-5-тіолу. З джерел літератури відомо [1, 2, 4, 5], що наявність в молекулі азометинового фрагмента підвищує протимікробні властивості сполук. А тому ми вважали за доцільне синтезувати новий ряд іліденпохідних 4-аміно-3-(морфолінометилен)-4Н-1,2,4-триазол-5-тіолу, для яких планується зробити дослідження протимікробних та протигрибкових властивостей.

**Метою** дослідження був синтез ряду нових іліденпохідних 4-аміно-3-(морфолінометилен)-4Н-1,2,4-триазол-5-тіолу та встановлення їхніх фізико-хімічних параметрів.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження фізико-хімічних властивостей синтезованих речовин виконано згідно з методами, наведеними у Державній фармакопеї України [6]. Температуру плавлення визначено відкритим капілярним методом на приладі OptiMelt MPA100 (США). Елементний склад синтезованих сполук встановлено на універсальному аналізаторі Elementar Vario L cube (CHNS) (стандарт – сульфаніламід).<sup>1</sup>H ЯМР-спектри сполук було знято за допомогою спектрометра Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz), розчинник – DMSO-d<sub>6</sub>, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (TMS) і розшифровано за допомогою комп'ютерної програми SpinWorks 3.1.8. Хромато-мас-спектральні дослідження здійснювали на газорідному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електро-спреї (ESI)) [7, 8].

### Результати дослідження та обговорення

Як вихідна речовина застосований 2-морфоліноацетогідразид (2-morpholinoacetohydrazide, CAS# 770-17-2) (1.1), на який діяли надлишком дисульфиду карбону в розчині калію гідроксиду в н-бутанолі (рис. 1). До синтезованого продукту 1.2 додавали подвійний надлишок гідразин гідрату та кип'ятили протягом 3 год, після чого охолоджували та нейтралізували ацетатною кислотою. Таким чином одержували вихідну речовину 1.3 (рис. 1).

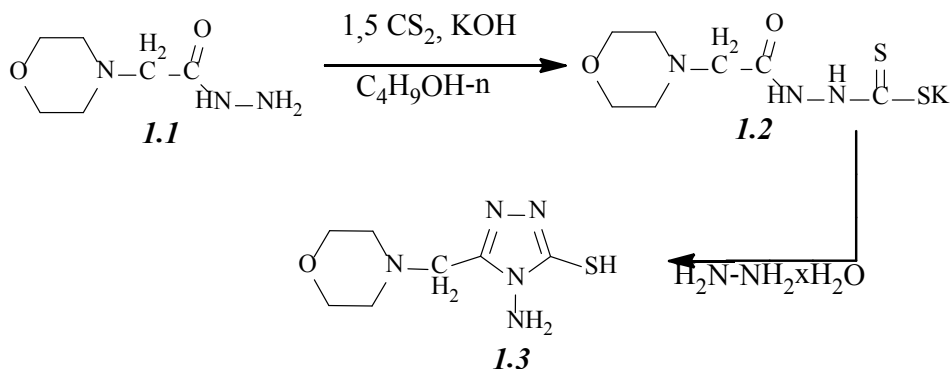


Рис. 1. Схема синтезу 4-аміно-3-(морфолінометилен)-4H-1,2,4-триазол-5-тіолу (1.3)

В подальшому синтез іліденохідних 4-аміно-3-(морфолінометилен)-4H-1,2,4-триазол-5-тіолу (2.1–2.21) проведено взаємодією 4-аміно-3-(морфолінометилен)-4H-1,2,4-триазол-5-тіолу (1.3) з альдегідами у середовищі ацетатної кислоти або етанолу (рис. 2).

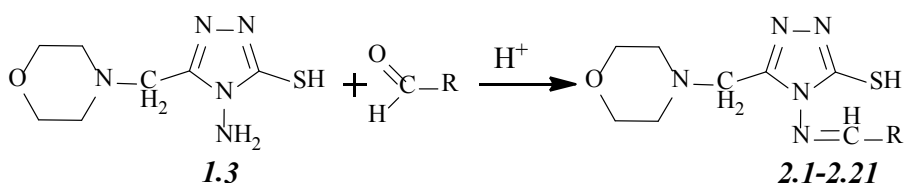


Рис. 2. Схема синтезу іліденохідних 4-аміно-3-(морфолінометилен)-4H-1,2,4-триазол-5-тіолу (2.1–2.21)

#### Експериментальна частина

*Калій 2-(2-морфоліноацетил)гідразинокарбодитіоат (1.2).* В круглодонну колбу об'ємом 1 л, обладнану змішувачем, завантажували 0,1 моль 2-морфоліноацетогідрозиду (1.1) та 0,16 моль калію гідроксиду, попередньо розчиненого в 200 мл н-бутанолу. Перемішували до розчинення осаду, після чого колбу з розчином вмішували на подрібнену кригу. Продовжуючи перемішування, додавали по краплям 0,15 моль карбон дисульфід. Утворений осад жовтого кольору продовжували перемішувати упродовж 14 год за кімнатної температури, після чого відфільтровували та промивали діетиловим етером. Одержували речовину жовтого кольору, яку для аналізу було перекристалізовано з метанолу.

Вихід: 90%,  $T_{\text{пл}} = > 350$  °С; Елементний аналіз: C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>KN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>;

Обчислено: С 30,75; Н 4,42; N 15,37; S 23,45;

Знайдено: С 30,79; Н 4,40; N 15,34; S 24,40.

*4-Аміно-3-(морфолінометилен)-4H-1,2,4-триазол-5-тіол (1.3).* До 0,1 моль калій 2-(2-морфоліноацетил)гідразинокарбодитіоату (1.2) додавали 0,2 моль гідразин гідрату та кип'ятили упродовж 5 год на водяному нагрівнику, обладнаному зворотним холодильником. Розчин охолоджували, додавали 10 мл холодної дистильованої води та нейтралізували хлоридною кислотою до рН = 7. Утворений осад білого кольору відфільтровували та перекристалізовували з н-бутанолу.

Вихід: 91%,  $T_{\text{пл}} = 195\text{--}197$  °С, Елементний аналіз: C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>OS;

Обчислено: С 39,05; Н 6,09; N 32,53; S 14,89;

Знайдено: С 38,97; Н 6,08; N 32,57; S 14,93.

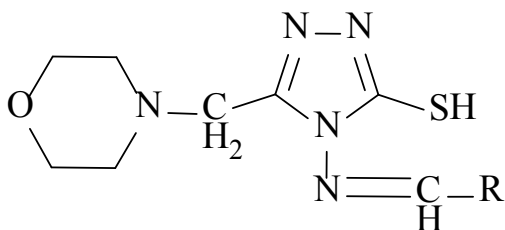


4-(*R*-іліденаміно)-3-(морфолінометилен)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіоли (2.1–2.17, 2.20, 2.21). 0,01 моль 4-аміно-3-(морфолінометилен)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу (1.3) нагрівали до кипіння в 20 мл ацетатної кислоти та додавали 0,01 моль відповідного альдегіду. Продовжували нагрівання до повного розчинення речовин та залишали за кімнатної температури на 24 год. Після охолодження розчину випадали осад, які відфільтровували. Синтезовані сполуки представляли собою кристалічні речовини жовтого (2.1, 2.2, 2.4–2.7, 2.9, 2.12–2.17), червоного (2.20, 2.21), помаранчевого (2.3, 2.10, 2.11) та білого кольору, які для аналізу перекристалізували з *n*-бутанолу (2.1, 2.4, 2.6, 2.8–2.10, 2.13–2.17, 2.20) та 1,4-діоксану (2.2, 2.3, 2.5, 2.7, 2.11, 2.12, 2.21).

4-(*R*-іліденаміно)-3-(морфолінометилен)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіоли (2.18, 2.19). До 0,01 моль 4-аміно-3-(морфолінометилен)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу в 20 мл етанолу додавали 2 краплі хлоридної кислоти (38%), 0,01 моль 5-нітро-2-фуральдегіду або 5-нітро-2-фурилакroleїну. Нагрівали до повного розчинення речовини та залишали за кімнатної температури на 24 год. Після охолодження розчину випадали осад, які відфільтровували. Синтезовані сполуки представляли собою кристалічні речовини червоного (2.19) та помаранчевого (2.18) кольору, які для аналізу перекристалізували з етанолу. Фізичні параметри синтезованих речовин наведено в табл. 1.

Таблиця 1

4-(*R*-іліденаміно)-3-(морфолінометилен)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіоли (2.1–2.21)



№ сполук	R	T <sub>пл</sub> , °C	Брутто формула	Вихід, %	Обчислено, знайдено, %			
					C	H	N	S
2.1	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>3</sub>	101–103	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> OS	79	56,76	6,03	22,06	10,10
					56,82	6,01	22,10	10,08
2.2	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-OH	173–175	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	88	52,65	5,37	21,93	10,04
					52,69	5,36	21,97	9,99
2.3	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OH	143–145	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	84	52,65	5,37	21,93	10,04
					52,57	5,36	21,97	10,08
2.4	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F	158–160	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>5</sub> OS	87	52,32	5,02	21,79	9,98
					52,39	5,04	21,73	10,01
2.5	-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2,4-(F) <sub>2</sub>	194–196	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> OS	71	49,55	4,46	20,64	9,45
					49,63	4,48	20,72	9,49
2.6	-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -3,4-(F) <sub>2</sub>	223–225	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> OS	69	49,55	4,46	20,64	9,45
					49,46	4,44	20,60	9,48
2.7	-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-Cl-6-F	157–159	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> ClFN <sub>5</sub> OS	79	47,26	4,25	19,68	9,01
					47,09	4,23	19,72	8,98
2.8	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-Cl	172–175	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>5</sub> OS	75	49,77	4,77	20,73	9,49
					49,82	4,79	20,77	9,52
2.9	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-Br	183–185	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>5</sub> OS	90	43,99	4,22	18,32	8,39
					44,10	4,21	18,38	8,36
2.10	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-NO <sub>2</sub>	173–175	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	82	48,27	4,63	24,12	9,20
					48,39	4,59	24,09	9,24

№ сполук	R	T <sub>пл</sub> , °C	Брутто-формула	Вихід, %	Обчислено, знайдено, %			
					C	H	N	S
2.11	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-NO <sub>2</sub>	149–151	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	80	48,27 48,31	4,63 4,65	24,12 24,19	9,20 9,22
2.12	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-NO <sub>2</sub>	216–218	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	87	48,27 48,35	4,63 4,66	24,12 24,05	9,20 9,18
2.13	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	171–173	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> OS	80	55,47 55,56	6,40 6,43	24,26 24,31	9,26 9,29
2.15	-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -3,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	163–165	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	79	52,88 52,96	5,82 5,81	19,27 19,31	8,82 8,79
2.16	-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2,4-(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	121–123	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	85	55,22 55,31	6,44 6,42	17,89 17,95	8,19 8,21
2.17	-2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	187–189	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> OS <sub>2</sub>	81	46,58 46,44	4,89 4,91	22,63 22,59	20,73 20,73
2.18	-2-C <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O-5-NO <sub>2</sub>	213–215	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	80	42,60 42,71	4,17 4,16	24,84 24,87	9,48 9,52
2.19	-2-CH=CH-C <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O-5-NO <sub>2</sub>	233–235	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	77	46,15 46,22	4,43 4,42	23,06 23,09	8,80 8,85
2.20	-2-C <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O-5-(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-COOH)	224–226	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	87	55,29 55,34	4,63 4,65	16,94 16,89	7,76 7,75
2.21	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> -2-OH	221–223	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	69	58,52 58,66	5,18 5,21	18,96 19,00	8,68 8,70

Під час хромато-мас-спектрометричних досліджень встановлено індивідуальні піки синтезованих речовин, а теоретичні розрахунки атомних мас відповідають одержаним даним.

<sup>1</sup>H ЯМР-спектри одержаних речовин свідчать про відповідність синтезованих сполук вказаним формулам (табл. 2). Так, спектр сполуки 4-((2-бромбензиліден)аміно)-3-(морфолінометилен)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу (2.9) характеризується хімічними зсувами протону –SH групи у вигляді однопротонного синглету за 14.00 ppm, двох однопротонних дублетів та одного двопротонного мультиплету ароматичного кільця за 8.12, 7.78 та 7.53 ppm відповідно. Протон азометинової групи (-N=CH-) проявляється як однопротонний синглет за 10.63 ppm. Протони метиленової групи резонують у вигляді двопротонного синглету та проявляються у сильному полі за 3.72 ppm., а протони залишку морфоліну наявні у вигляді поширеного мультиплету за 3.50 ppm.

Таблиця 2

**Дані хімічних зсувів протонів в <sup>1</sup>H ЯМР-спектрах 4-(*R*-іліденаміно)-3-(морфолінометилен)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолів (2.1–2.21)**

Сполука	<sup>1</sup> H NMR DMSO-d <sub>6</sub> , δ ppm
2.1	13.90 (s, 1H, -SH), 9.73 (s, 1H, -N=CH-), 7.78 (d, 2H, Ar), 7.32(d, 2H, Ar), 3.65 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.41 (m, 4H, morpholine), 2.38 (s, 3H, -CH <sub>3</sub> )
2.2	13.97 (s, 1H, -SH), 9.93 (s, 1H, -N=CH-), 8.20 (m, 2H, Ar), 7.93 (m, 2H, Ar), 5.35 (s, 1H, -OH), 3.91 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.29 (m, 4H, morpholine)
2.3	13.99 (s, 1H, -SH), 9.84 (s, 1H, -N=CH-), 7.89 (d, 2H, Ar), 7.38(d, 2H, Ar), 5.44 (s, 1H, -OH), 3.85 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.21 (m, 4H, morpholine)

Сполука	$^1\text{H NMR DMSO-d}_6, \delta \text{ ppm}$
2.4	13.93 (s, 1H, -SH), 9.82 (s, 1H, -N=CH-), 7.99 (d, 2H, Ar), 7.40(d, 2H, Ar), 3.66 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.49 (m, 4H, morpholine)
2.5	13.99 (s, 1H, -SH), 10.31 (s, 1H, -N=CH-), 8.12 (q, 1H, Ar), 7.48 (t, 1H, Ar), 7.29 (t, 1H, Ar), 4.01 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.51 (m, 4H, morpholine)
2.6	13.88 (s, 1H, -SH), 9.89 (s, 1H, -N=CH-), 7.68 (m, 3H, Ar), 3.78 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.33 (m, 4H, morpholine)
2.7	14.03 (s, 1H, -SH), 10.67 (s, 1H, -N=CH-), 7.51 (m, 3H, Ar), 4.11 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.50 (m, 4H, morpholine)
2.8	13.81 (s, 1H, -SH), 10.77 (s, 1H, -N=CH-), 8.24(d, 2H, Ar), 8.01 (d, 2H, Ar), 3.66 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.41 (m, 4H, morpholine)
2.9	14.00 (s, 1H, -SH), 10.63 (s, 1H, -N=CH-), 8.12 (d, 1H, Ar), 7.78 (d, 1H, Ar), 7.53 (m, 2H, Ar), 3.72 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.50 (m, 4H, morpholine)
2.10	14.01 (s, 1H, -SH), 10.69 (s, 1H, -N=CH-), 8.18 (m, 2H, Ar), 7.89 (m, 2H, Ar), 3.70 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.51 (m, 4H, morpholine)
2.11	14.00 (s, 1H, -SH), 10.19 (s, 1H, -N=CH-), 8.68 (s, 1H, Ar), 8.38 (m, 2H, Ar), 7.82 (t, 1H, Ar), 4.11 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.39 (m, 4H, morpholine)
2.12	14.02 (s, 1H, -SH), 10.35 (s, 1H, -N=CH-), 8.24 (d, 2H, Ar), 8.16 (d, 2H, Ar), 3.69 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.33 (m, 4H, morpholine)
2.13	14.06 (s, 1H, -SH), 10.29 (s, 1H, -N=CH-), 7.54 (d, 2H, Ar), 7.03 (d, 2H, Ar), 4.28 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.47 (m, 4H, morpholine), 3.13 (s, 6H, -CH <sub>3</sub> ),
2.14	13.92 (s, 1H, -SH), 10.21 (s, 1H, -N=CH-), 7.58 (d, 1H, Ar), 7.23 (m, 2H, Ar), 3.83 (s, 6H, -OCH <sub>3</sub> ), 3.68 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.49 (m, 4H, morpholine)
2.15	14.05 (s, 1H, -SH), 10.29 (s, 1H, -N=CH-), 7.77 (d, 1H, Ar), 7.19 (m, 2H, Ar), 3.43 (s, 6H, -OCH <sub>3</sub> ), 3.28 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.15 (m, 4H, morpholine)
2.16	13.79 (s, 1H, -SH), 9.91 (s, 1H, -N=CH-), 7.92 (d, 1H, Ar), 6.65 (m, 2H, Ar), 4.11 (q, 4H, -CH <sub>2</sub> -), 3.62 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 2.49 (m, 4H, morpholine), 1.31(t, 6H, -CH <sub>3</sub> )
2.17	14.09 (s, 1H, -SH), 7.69 (m, 2H, thiophene), 7.41 (s, 1H, -N=CH-), 7.19 (t, 1H, thiophene), 4.01 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.55 (m, 4H, morpholine)
2.18	14.09 (s, 1H, -SH), 7.61 (d, 1H, furan), 7.42 (d, 1H, furan), 7.29 (s, 1H, -N=CH-), 4.12 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.74 (m, 4H, morpholine)
2.19	13.95 (s, 1H, -SH), 9.21 (s, 1H, -N=CH-), 7.61 (m, 2H, furan), 6.95 (m, 2H, -CH=CH-), 3.95 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.27 (m, 4H, morpholine)
2.20	13.82 (s, 1H, -SH), 11.02 (s, 1H, -COOH), 8.15 (m, 4H, Ar), 7.54 (s, 1H, -N=CH-), 7.15 (d, 1H, furan), 6.89 (d, 1H, furan), 4.01 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.51 (m, 4H, morpholine)
2.21	14.03 (s, 1H, -SH), 10.41 (s, 1H, -N=CH-), 8.05 (m, 3H, Ar), 7.54 (t, 1H, Ar), 7.41 (t, 1H, Ar), 7.19 (d, 1H, Ar), 5.70 (s, 1H, -OH), 4.31 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.21 (m, 4H, morpholine)

### Висновки

1. В результаті дослідження синтезовано 23 нові сполуки – похідні 4-(*R*-іліденаміно)-3-(морфолінометилен)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіоли.

2. Структуру синтезованих сполук у всіх випадках підтверджено сучасними інструментальними методами аналізу ( $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія та елементний аналіз).

Синтезовані речовини перспективно використати в подальших біологічних дослідженнях.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Британова Т. С. Синтез, хімічні та біологічні властивості похідних 4-бензиліденаміно- та 4-(фуран-2-ілметиленаміно)-1-*R*-4*H*-1,2,4-тріазолію галогенідів: Дис. ... канд. фарм. наук. – Запоріжжя, 2012. – 207 с.
2. Сафонов А. А. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 5-гетерил-4-г-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів: Дис. ... канд. фарм. наук. – Запоріжжя, 2014. – 195 с.
3. Каплаушенко А. Г. Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону: Дис. ... д-ра фарм. наук. – Запоріжжя, 2012. – 387 с.
4. Shaker Raafat M., Aly Ashraf A. Recent trends in the chemistry of 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiones // Phosp., Sulfur and Silicon and Relat. Elem. – 2006. – V. 181, N 11. – P. 2577–2613.
5. Bayrak Haser, Demirbas Ahmet, Karaoglu Sengül Alpay et al. Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – V. 44, N 3. – P. 1057–1066.
6. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид., 1 допов. – Харків : ПІРЕГ, 2004. – 520 с.
7. Сайдов Т. В., Свердлова О. В. Практическое руководство по молекулярной спектроскопии. – Л.: Изд-во СПУ, 1995. – 236 с.
8. Казыцына Л. А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. – 236 с.

Надійшла до редакції 29. 07. 2014.

*Р. А. Щербина, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш*  
*Запорожский государственный медицинский университет*

## СИНТЕЗ РЯДА ИЛИДЕНПРОИЗВОДНЫХ 4-АМИНО-3-(МОРФОЛИН-МЕТИЛЕН)-4*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ТИОЛОВ

**Ключевые слова:** органический синтез, илиденпроизводные, 1,2,4-триазол

## АННОТАЦІЯ

Синтетические трансформации гетероциклических систем с целью разработки биологически активных агентов стали фундаментальной основой активно прогрессирующего научного направления тонкого органического синтеза и медицинской химии. В данном контексте высокий теоретический и практический интерес представляют производные 4-амино-1,2,4-триазол-5-тиола, так как они проявляют противовоспалительное, жаропонижающее, анальгезирующее, противомикробное и противотуберкулезное действия. Поэтому синтез нового ряда илиденпроизводных 4-амино-3-(морфолинометилена)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тиола является весьма актуальным.

Целью исследования является синтез новых илиденпроизводных 4-амино-3-(морфолинометилена)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тиола и подтверждение их структуры.

Исследование физико-химических свойств синтезированных веществ осуществляли в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Украины. Температуру плавления определяли открытым капиллярным методом на приборе OptiMelt MPA100. Элементный состав синтезированных соединений установлен на анализаторе Elementar Vario L cube (CHNS). <sup>1</sup>Н ЯМР-спектры соединений были сняты с помощью спектрометра Varian Mercury VX-200. Хромато-масс-спектральные исследования выполнены на газожидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity HPLC с масс-спектрометром Agilent 6120.

В результате исследования синтезированы 23 новых соединения, среди которых калий 2-(2-(морфолиноацетил)гидразинокарбодитиоат, 4-амино-3-(морфолинометилена)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тиол и 4-(*R*-илиденаміно)-3-(морфолинометилена)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тиолы. Структура синтезированных соединений во всех случаях подтверждена современными инструментальными методами анализа (<sup>1</sup>Н ЯМР-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия и элементный анализ), а полученные соединения могут быть использованы в дальнейших биологических исследованиях.

SYNTHESIS OF ROW YLIDENEDERIVATIVES 4-AMINO-3-(MORFOLINO-METHYLEN)-4*H*-1,2,4-TRIAZOL-5-THIOL

**Key words:** organic synthesis ylidenederivatives, 1,2,4-triazole

A B S T R A C T

Synthetic transformations of heterocyclic systems in order to develop biologically active agents have become the fundamental basis of actively progressing scientific direction of thin organic synthesis and medicinal chemistry. In this context, a highly practical and theoretical interest are represents the derivatives of 4-amino-1,2,4-triazole-5-thiol since they shows anti-inflammatory, antipyretic, analgesic, antimicrobial and anti-TB activities. Therefore, the synthesis new row of ylidenederivatives of 4-amino-3-(morpholinomethylene)-4*H*-1,2,4-triazole-5-thiol is very important.

The purpose of this research is synthesis of new row ylidenederivatives 4-amino-3-(morpholinomethylene)-4*H*-1,2,4-triazole-5-thiol, and confirmation of their structure.

Study of the physicochemical properties of the synthesized compounds carried out according to the State Pharmacopoeia of Ukraine. Melting points were determined by open capillary method on instrument OptiMelt MPA100. The elemental composition of the synthesized compounds were established on the analyzer Elementar Vario L cube (CHNS). <sup>1</sup>H NMR spectra of the compounds were filmed by using a spectrometer Varian Mercury VX-200. Chromatography-mass spectral studies were carried out on gas-liquid chromatography Agilent 1260 Infinity HPLC with mass spectrometer Agilent 6120.

As the result of research new 23 compounds are synthesized namely potassium 2-(2-morpholinoacetyl) hydrazinecarbodithioate, 4-amino-3-(morpholinomethylene)-4*H*-1,2,4-triazole-5-thiol and 4-(*R*-ylidenamino)-3-(morpholinomethylene)-4*H*-1,2,4-triazole-5-thiols. The structure of the synthesized compounds were confirmed in all cases by modern instrumental analysis methods (<sup>1</sup>H NMR-spectroscopy, chromatography-mass spectrometry and element analysis), and the obtained compounds may further be used in biological research.

*Електронна адреса для листування з авторами: rsherbyna@mail.ru*

СПЕКТРАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ЕЛЕКТРОННА БУДОВА  
СИНТЕТИЧНИХ ПОХІДНИХ КУМАРИНУ

## ПОВІДОМЛЕННЯ IV

## ВИВЧЕННЯ УФ-СПЕКТРІВ ВАРФАРИНУ НАТРІЮ КЛАТРАТУ

**Ключові слова:** варфарин, УФ-спектри, електронна будова, 4-оксикумарин, розчинники, смуги вбирання, типи переходів електронів

Варфарин (Warfarin) є антагоністом вітаміну К, який вперше був розроблений фірмою Wisconsin Alunini Research Foundation у 1947 р. [1, 2].

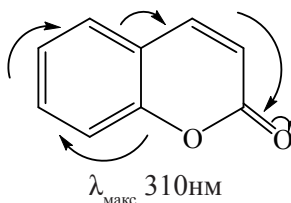
Застосування варфарину під час лікування для зниження згортання крові призводить до появи цілої низки побічних дій. При цьому відбувається ламкість судин у результаті пригнічування активності фактора, який підтримує еластичність судин.

Алкоголь, нестероїдні протизапальні засоби посилюють ефект дії варфарину. У разі комбінування цього лікарського засобу із антибіотиками, глюкокортикоїдами, нестероїдними протизапальними засобами підвищується вірогідність кишково-шлункових кровотеч. Це зумовлено тим, що варфарин має значну спорідненість до білків, витісняє із зв'язку з ними будь-які ліки, посилює токсичний ефект, різко збільшує їх вміст у крові у вільному стані. Тому варфарин з обережністю слід призначати хворим із пептидною виразкою, застійною серцевою недостатністю, за хірургічного втручання та жінкам, старшим за 60 років [3].

Лікарський засіб варфарин слід віднести до похідних кумарину та 4-оксикумарину, УФ-спектри яких в етанолі були виміряні нами попередньо. Встановлено, що незаміщений кумарин характеризується двома смугами вбирання, з максимумами 274 та 310 нм.

Masrani та співавт. стверджують, що перший максимум слід віднести до бензольного вбирання, а другий – до переходу в угрупованні  $\text{—C}=\overset{\curvearrowright}{\text{C}}\text{—C}=\overset{\curvearrowright}{\text{O}}$  [4].

Безумовно те, що перший максимум дійсно слід віднести до  ${}^1L_b$ -смуги, який відповідає  $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу бензольного циклу. Однак із віднесенням другого максимуму до переходу електронів в угрупованні  $\text{—C}=\overset{\curvearrowright}{\text{C}}\text{—C}=\overset{\curvearrowright}{\text{O}}$  неможливо погодитися, так як за Л. Фізер та М. Фізер [5], родоначальний хромофор енона  $\text{H}_2\text{C}=\overset{\curvearrowright}{\text{C}}\text{H—C}=\overset{\curvearrowright}{\text{O}}$  має максимум вбирання у короткохвильовій ділянці спектра, а саме – за 215 нм. Максимум за 310 нм виникає тільки в результаті  $p \rightarrow \pi$ -супряження бензольного циклу із зазначеним еноном:



Можливо, що до ланцюга супряження також долучається гетероатом кисню із вільною парою електронів.

Введення окси-групи в положення 4 молекули кумарину призводить до поділення  $\lambda_{\text{макс}}$  за 274 нм на два максимуми – за 269 та 280 нм та гіпсохромного зміщення другого максимуму на 6 нм. Окрім того, на спектральній смузі 4-оксикумарину спостерігають вигін приблизно за 315 нм [6].

З метою встановлення взаємозв'язку між хімічною будовою варфарину та характером спостерігаємих смуг вбирання і для визначення типів переходів електронів нами було вивчено УФ-спектри досліджуваної речовини у дванадцяти розчинниках різної полярності.

### Матеріали та методи дослідження

Стандартний зразок варфарину було отримано від ДП «Державний експертний центр МОЗ України». Всі використовувані нами реагенти та розчинники мали кваліфікації «х. ч.».

Вивчення УФ-спектрів варфарину виконували за допомогою спектрофотометра SPECORD 200U214 (Німеччина). Вимірювання абсорбції досліджуваних розчинів здійснювали у кварцових кюветах з шаром завтовшки 10 мм. Вимірювання електронних спектрів робили в межах від 200 до 400 нм, а графіки спектрів було побудовано в координатах  $A = f(\lambda)$ . Як розчинники було використано: вода очищена, 95%-й етанол, метанол, натрію гідроксид (0,1 М та 1 М), хлоридна кислота (0,1 М та 1 М), сульфатна кислота (0,1 М та 1 М), хлороформ, ацетонітрил та циклогексан. Вибір зазначених розчинників зумовлено такими факторами:

- а) можливістю визначення наявності переходу електронів типу  $\pi \rightarrow \pi^*$  або  $n \rightarrow \pi^*$  – за характером зміщення смуг у розчинниках різної полярності (циклогексан, хлороформ, ацетонітрил порівняно з водою очищеною та 95%-м етанолом);
- б) частим використанням деяких розчинників (циклогексан, хлороформ, ацетонітрил, 95%-й етанол, метанол, вода очищена) для виділення субстанції з біологічного матеріалу;
- в) можливістю встановлення утворення солей у 0,1 М HCl та 1 М HCl, 0,1 М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та 1 М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а також виявлення гідролітичних процесів у лужних та кислих середовищах;
- г) вивченням ефектів взаємодії розчиненої речовини з розчинником для одержання найповнішої інформації щодо природи спостерігаємого переходу електронів [7].

### Результати дослідження та обговорення

УФ-спектри досліджуваної речовини було вивчено у дванадцяти розчинниках різної полярності (таблиця).

Т а б л и ц я

Спектральна характеристика варфарину

№ з/п	Речовина	Концентрація, назва розчинника	$\lambda$ , нм	$E$	$\lg \epsilon$	Типи переходів електронів
1	Кумарин	$6,8 \cdot 10^{-5}$ М, етанол	274 310	13 800 6 920	4,14 4,14	<sup>1</sup> L <sub>b</sub> -смуга р-π-супряження
2	4-Оксикумарин	$6,16 \cdot 10^{-5}$ М, етанол	269 280 304 315	12 880 14 790 11 220	4,11 4,17 4,05	<sup>1</sup> L <sub>b</sub> -смуга <sup>1</sup> L <sub>b</sub> -смуга р-π-супряження р-π-супряження
				Середнє значення на вигині		
3	Варфарин натрію клатрат	Вода очищена	204 207 306	35 610 31 710 34 600	4,55 4,50 4,54	<sup>1</sup> L <sub>a</sub> -смуга <sup>1</sup> L <sub>a</sub> -смуга р-π-супряження

## Продовження таблиці

№ з/п	Речовина	Концентрація, назва розчинника	$\lambda$ , нм	$E$	$\lg \epsilon$	Типи переходів електронів
4	Варфарин натрію клатрат	Етанол	206	19 420	4,29	$^1L_a$ -смуга
			209	25 080	4,40	$^1L_a$ -смуга
			212	28 210	4,45	$^1L_a$ -смуга
			311	34 400	4,54	$p-\pi$ -супряження
5	Варфарин натрію клатрат	Метанол	207	19 900	4,30	$^1L_a$ -смуга
			210	28 650	4,46	$^1L_a$ -смуга
			212	31 050	4,49	$^1L_a$ -смуга
			310	38 020	4,58	$p-\pi$ -супряження
6	Варфарин натрію клатрат	0,1 М NaOH	211	23 420	4,37	$^1L_a$ -смуга
			215	25 500	4,41	$^1L_a$ -смуга
			219	33 500	4,53	$^1L_a$ -смуга
			306	39 900	4,60	$p-\pi$ -супряження
7	Варфарин натрію клатрат	1 М NaOH	201	25 050	4,40	$^1L_a$ -смуга
			203	30 500	4,48	$^1L_a$ -смуга
			206	16 500	4,22	$^1L_a$ -смуга
			209	30 630	4,49	$^1L_a$ -смуга
			212	21 700	4,34	$^1L_a$ -смуга
			217	35 500	4,55	$^1L_a$ -смуга
			222	33 400	4,52	$^1L_a$ -смуга
			224	33 140	4,52	$^1L_a$ -смуга
			308	41 200	4,62	$p-\pi$ -супряження
8	Варфарин натрію клатрат	0,1 М HCl	201	39 030	4,59	$^1L_a$ -смуга
			206	28 800	4,46	$^1L_a$ -смуга
			208	29 030	4,46	$^1L_a$ -смуга
			211	28 300	4,45	$^1L_a$ -смуга
			214	24 650	4,39	$^1L_a$ -смуга
			283	34 700	4,54	$^1L_a$ -смуга
			305	29 120	4,46	$p-\pi$ -супряження
9	Варфарин натрію клатрат	1 М HCl	201	24 400	4,39	$^1L_a$ -смуга
			203	15 700	4,20	$^1L_a$ -смуга
			207	31 800	4,50	$^1L_a$ -смуга
			210	33 200	4,52	$^1L_a$ -смуга
			283	39 060	4,59	$^1L_a$ -смуга
			305	32 800	4,52	$p-\pi$ -супряження
10	Варфарин натрію клатрат	0,1М H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	203	37 300	4,57	$^1L_a$ -смуга
			206	40 110	4,60	$^1L_a$ -смуга
			283	38 920	4,59	$^1L_b$ -смуга
			305	32 700	4,52	$p-\pi$ -супряження
11	Варфарин натрію клатрат	1 М H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	201	37 700	4,58	$^1L_a$ -смуга
			204	40 230	4,61	$^1L_a$ -смуга
			206	38 040	4,58	$^1L_a$ -смуга
			283	39 100	4,59	$^1L_a$ -смуга
			305	32 900	4,52	$p-\pi$ -супряження
12	Варфарин натрію клатрат	Хлороформ	206	32 400	4,51	$^1L_a$ -смуга
			212	33 800	4,53	$^1L_a$ -смуга
			217	34 200	4,53	$^1L_a$ -смуга
			219	19 280	4,29	$^1L_a$ -смуга
			221	32 760	4,52	$^1L_a$ -смуга
			225	16 000	4,20	$^1L_a$ -смуга
			230	33 800	4,53	$^1L_a$ -смуга
			233	28 800	4,46	$^1L_a$ -смуга
			236	33 080	4,52	$^1L_a$ -смуга
			241	32 040	4,51	$^1L_a$ -смуга
			312	38 020	4,58	$p-\pi$ -супряження



№ з/п	Речовина	Концентрація, назва розчинника	$\lambda$ , нм	$E$	$\lg \epsilon$	Типи переходів електронів
13	Варфарин натрію клатрат	Ацетонітрил	202	15 240	4,18	$^1L_a$ -смуга
			204	26 400	4,42	$^1L_a$ -смуга
			206	31 030	4,49	$^1L_a$ -смуга
			209	31 140	4,49	$^1L_a$ -смуга
			214	30 420	4,48	$^1L_a$ -смуга
			220	32 000	4,51	$^1L_a$ -смуга
			319	30 310	4,48	$p \rightarrow \pi$ -супряження
14	Варфарин натрію клатрат	Циклогексан	203	12 650	4,10	$^1L_a$ -смуга
			205	29 220	4,47	$^1L_a$ -смуга
			208	26 700	4,43	$^1L_a$ -смуга
			210	23 600	4,37	$^1L_a$ -смуга
			214	28 600	4,46	$^1L_a$ -смуга
			216	18 960	4,28	$^1L_a$ -смуга
			219	28 750	4,46	$^1L_a$ -смуга
			222	19 030	4,28	$^1L_a$ -смуга
			226	38 700	4,59	$^1L_a$ -смуга
			230	20 070	4,30	$^1L_a$ -смуга
			236	31 500	4,50	$^1L_a$ -смуга
			270	30 750	4,49	$^1L_b$ -смуга
			274	31 170	4,49	$^1L_b$ -смуга
			281	31 530	4,50	$^1L_b$ -смуга
			289	29 200	4,47	$^1L_b$ -смуга
			300	31 900	4,50	$p \rightarrow \pi$ -супряження
			302	29 550	4,47	$p \rightarrow \pi$ -супряження
307	29 200	4,47	$p \rightarrow \pi$ -супряження			

Молекула варфарину складається з таких фрагментів: натрієва сіль 4-гідроксикумарину, фенольний та бутильний радикали. Таким чином слід зробити висновок, що УФ-спектр складається із зазначених фрагментів молекули досліджуваної речовини (рисунок).

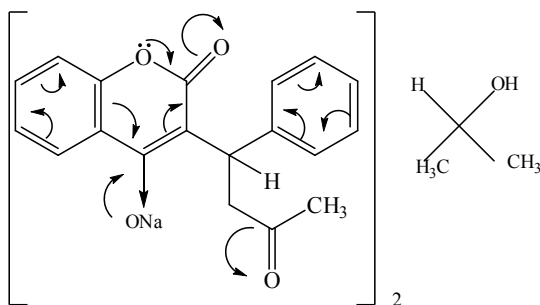
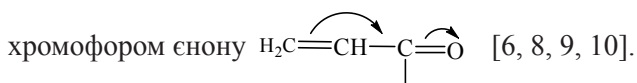


Рис. Варфарин натрію клатрат, 4-гідрокси-3[3-оксо-1(RS)-фенілбутіл]-2H-бензопіран-2-ОН, натрієва сіль, 2-пропанол клатрат

В попередніх наших дослідженнях встановлено, що максимуми молекули 4-оксикумарину за 269 та 280 нм належать  $^1L_b$ -смугі і відповідають  $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу бензольного циклу, а вигін із середнім значенням оптичної густини за 304 та 315 нм виникає у результаті  $p \rightarrow \pi$ -супряження бензольного циклу із родоначальним



Вивчення електронних спектрів варфарину було зроблено на підставі знятих смуг його вбирання у розчинниках нейтрального характеру: вода очищена, 95%-й етанол, метанол; полярних розчинниках: натрію гідроксид, хлоридна кислота, сульфатна кислота; малополярних розчинниках: хлороформ, ацетонітрил, циклогексан (таблиця).

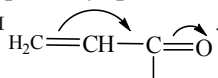
З наведених в таблиці даних випливає, що спектри варфарину у воді очищеної, 95%-му етанолі та метанолі характеризуються двома смугами вбирання. Перша смуга проявляє коливальну структуру з максимумами в межах 204–212 нм, друга – в межах 306–311 нм. Електронні спектри у лужних розчинниках (0,1 М та 1 М NaOH) також проявляють дві смуги в межах 201–224 нм (перша – коливальної структури), а друга в межах 306–308 нм. Спектри вбирання досліджуваної речовини у розчинниках кислого характеру (0,1 М та 1 М HCl; 0,1 М та 1 М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) характеризуються трьома смугами. Перша – коливальної структури з максимумами у межах 201–214 нм, друга смуга проявляє максимуми за 283 нм, а третя – в межах 305–312 нм.

УФ-спектри варфарину у малополярних розчинниках (хлороформ та ацетонітрил) характеризуються двома смугами вбирання. Перша – в межах 204–241 нм, друга – в межах 312–319 нм.

Циклогексанові розчини аналізованої сполуки проявляють три смуги вбирання. Перша – коливальної структури з максимумами в межах 203–236 нм, друга – в межах 270–289 нм, третя – в межах 300–307 нм. Тонка структура всіх трьох смуг вбирання варфарину у циклогексані зумовлена його низькою полярністю [8].

На підставі результатів досліджень слід зробити висновок, що перша тонкоструктурна смуга вбирання є результатом  $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів <sup>1</sup>L<sub>a</sub>-смуги фенільного радикала. Друга смуга вбирання у середньохвильовій частині спектра характерна тільки для розчинів варфарину у розчинниках кислого характеру (0,1 М та 1 М HCl; 0,1 М та 1 М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і має максимуми за 283 нм, відноситься до <sup>1</sup>L<sub>b</sub>-смуги і також відповідає  $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходам бензольного характеру.

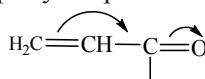
У всіх зазначених розчинниках спектри вбирання з максимумами в межах 305–319 нм безумовно виникають тільки в результаті  $p \rightarrow \pi$ -супряження бензольного циклу молекули варфарину натрію клатрату із еноном



## Висновки

1. Зняті УФ-спектри вбирання варфарину натрію клатрату у розчинниках нейтрального характеру (вода очищена, 95%-й етанол, метанол), полярних розчинниках (0,1 М та 1 М NaOH, HCl та H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та малополярних розчинниках (хлороформ, ацетонітрил, циклогексан) характеризуються у нейтральних та лужних розчинниках двома смугами вбирання, а у розчинниках кислого характеру та циклогексані – трьома смугами вбирання.

2. Перша смуга вбирання електронного спектра варфарину натрію клатрату в межах 201–241 нм є результатом  $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу <sup>1</sup>L<sub>a</sub>-смуги. Друга смуга вбирання електронного спектра – в межах 270–289 нм – зумовлена  $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходом <sup>1</sup>L<sub>b</sub>-смуги. Третя смуга вбирання електронного спектра варфарину натрію клатрату у межах 300–319 нм спричиняється  $p \rightarrow \pi$ -супряженням енону з 4-оксикумаринним фрагментом молекули досліджуваної сполуки.



## ЛІТЕРАТУРА

1. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях / Державна Фармакопея України, 1-ше вид. – Харків: PIPEP, 2001. – С. 36–41. – Доп. 1. – 2004. – С. 1.
2. *Baselt R. C.* Disposition a Toxic Drug and Chemical in ma. Eighth Edition. Biomedical Publication. Foster City, California, USA. – 2008. – 1717 p.
3. *Дрововоз С. М., Гудзенко А. П., Бутка Я. А. и др.* Побочное действие лекарств – Харьков: «СНМ», 2010. – 480 с.
4. *Masrani K. V., Rama H. S., Bafna S. L.* Ultraviolet absorption spectra some substituted coumarins // *J. Appl. Chem. Biotechnol.* – 1994. – V. 24, N 6. – P. 331–341.
5. *Физер Л., Физер М.* Стероиды. – М., Мир, 1964. – 764 с.
6. *Гречана О. В.* Спектральна характеристика та електронна будова синтетичних похідних кумарину. Повідомлення I. Вивчення УФ-спектрів і електронної будови кумарину та 4-оксикумарину // *Фармац. журн.* – 2013. – № 2. – С. 76–84.
7. *Райхардт К.* Растворители и эффекты среды в органической химии. – М.: Мир, 1991. – 763 с.
8. *Браун Д., Флойд А., Сейнзберн М.* Спектроскопия органических веществ. – М.: Мир, 1992. – 300 с.
9. *Гречана О. В.* Спектральна характеристика та електронна будова синтетичних похідних кумарину. Повідомлення II. Вивчення УФ-спектрів дикумарину та етилбіскумацетату (неодикумарину) // *Фармац. журн.* – 2013. – № 3. – С. 67–73.
10. *Гречана О. В.* Спектрофотометричний метод кількісного визначення варфарину натрію клатрату в субстанції та таблетках // *Фармац. журн.* – 2013. – № 5. – С. 76–84.

Надійшла до редакції 22. 08. 2014.

*Е. В. Гречаная*

*Запорожский государственный медицинский университет*

## СПЕКТРАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЭЛЕКТРОННОЕ СТРОЕНИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ КУМАРИНА

### С О О Б Щ Е Н И Е IV

#### ИЗУЧЕНИЕ УФ-СПЕКТРОВ ВАРФАРИНА НАТРИЯ КЛАТРАТА

**Ключевые слова:** варфарин, УФ-спектры, электронное строение, 4-оксикумарин, растворители, полосы поглощения, типы переходов электронов

### А Н Н О Т А Ц И Я

Варфарин – антагонист витамина К – был впервые разработан Wisconsin Alunini Research Foundation в 1947 г. Использование варфарина в лечении для уменьшения свертываемости крови способствует появлению целого ряда побочных эффектов – подавляется активность фактора, поддерживающего эластичность кровеносных сосудов; вытесняются из связи с белками любые лекарственные препараты, увеличивается их токсичность и их уровень в крови в свободном состоянии.

Исследование УФ-спектров варфарина проводили с использованием спектрофотометра SPECORD 200U214 (Германия). Измерение поглощения тестируемых растворов были сделаны в кварцевых кюветках с толщиной слоя 10 мм, электронные спектры изучали в диапазоне от 200 до 400 нм, графики спектров были построены в координатах  $A = F(\lambda)$ .

Для того, чтобы установить взаимосвязь между химической структурой варфарина, характером полос поглощения и для определения типов электронных переходов, изучали УФ-спектры вещества в двенадцати растворителях различной полярности. Изучение электронных спектров варфарина проводили на основе получения полос поглощения в нейтральных, полярных и низкополярных растворителях. Спектры варфарина в воде, 95%-м этаноле и метаноле характеризовались двумя полосами поглощения. Электронные спектры в щелочных растворителях также поглощали две полосы. Спектры поглощения вещества в растворителях кислой природы характеризовались тремя полосами. УФ-спектры варфарина в низкополярных растворителях (хлороформ и ацетонитрил) характеризуются двумя полосами поглощения. В циклогексане растворы анализируемого соединения обладали тремя полосами поглощения.

На основании результатов исследования следует сделать вывод, что первая группа адсорбции является результатом  $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходов  ${}^1L_a$ -полосы фенильного радикала. Вторая группа адсорбции в средневолевой части спектра характерна только для растворов варфарина в растворителях кислого характера и относится к  ${}^1L_b$ -диапазону и также соответствует  $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу бензольного характера.

Пики адсорбции спектров в пределах 305–319 нм во всех растворителях возникают только в результате  $p \rightarrow \pi$ -сопряжения бензольного цикла с еноном в молекуле варфарина натрия клатрата.

SPECTRAL RESPONSE AND ELECTRONIC STRUCTURE OF SYNTHETIC COUMARIN DERIVATIVES

PART IV

STUDY OF THE UV-SPECTRA OF WARFARIN SODIUM CLATHRATE

**Key words:** warfarin, UV-spectra, electronic structure, 4-oxycoumarin, solvents, absorption bands, types of electronic transitions

ABSTRACT

Warfarin is a vitamin K antagonist that was first developed by Wisconsin Alunini Research Foundation in 1947. The use of warfarin in the treatment for decrease blood clotting, promotes the emergence of a number of side effects. Thus there is vascular fragility resulting suppression factor activity that supports the elasticity of blood vessels. Warfarin has a great affinity with proteins and displaces from connection any drugs, increases a toxicity, dramatically increasing their blood levels in the free state.

Study of the UV-spectra of warfarin was carried out using a spectrophotometer SPECORD 200U214 (Germany). Measuring the absorption of test solutions were made in quartz cuvettes with a layer thickness of 10 mm. Measuring the electronic spectra were performed in the range from 200 to 400 nm, and the graphs of spectra has been constructed in the coordinates  $A = f(\lambda)$ .

In order to establish the relationship between chemical structure and nature of warfarin's band absorption and to determine the types of electron transitions, we studied the UV-spectra of the substance in twelve solvents with the different polarity. The study of the electronic spectra of warfarin was conducted on the basis of obtaining of the absorption bands in the neutral, polar and low-polar solvents. The spectra of warfarin in water, 95% ethanol and methanol are characterized by two bands of absorption. Electronic spectra in alkaline solvents also have two bands absorption. Spectra of absorption of the substance in solvents acidic nature was characterized by three bands. UV-spectra of warfarin in low-polar solvents (chloroform and acetonitrile) are characterized by two bands absorption. The cyclohexane solutions of the analyzed compounds exhibit three bands of absorption.

Based on the results of our study, it must be concluded that the first band of adsorption is the result of  $\pi \rightarrow \pi^*$ -transitions  ${}^1L_a$ -bands of the phenyl radical. The second band of adsorption in medium spectrum is characteristic only of warfarin solutions in solvents of acidic character and refers to  ${}^1L_b$ -band and also corresponds to  $\pi \rightarrow \pi^*$  benzene character.

The peaks of adsorption spectra within the 305–319 nm certainly arise only as a result of  $p \rightarrow \pi$ -conjugation the benzene-cycle with enone of molecule warfarin sodium clathrate in all these solvents.

*Електронна адреса для листування з автором: 1310grechanaya@ukr.net*

**ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ АМІНОКИСЛОТ У КВІТКАХ ХРИЗАНТЕМИ  
НИЗЬКОРОСЛОЇ (*CHRYSANTHEMUM XHORTORUM BAILEYL.*)**

**Ключові слова:** біологічно активні речовини, амінокислоти, хризантема низькоросла, квітки, хроматографічний метод

Амінокислоти мають важливі функції в організмі людини. Вони – важливі комплекси біологічно активних речовин, що є структурними елементами білка [1, 2].

Амінокислоти беруть участь у синтезі ферментів, алкалоїдів, флавоноїдів, стероїдних сполук, поліфенолів, вітамінів, пігментів [3, 4.]. Препарати амінокислот широко використовують у медицині для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, печінки, у разі гіпоксії та аритмії, для профілактики атеросклерозу, поліпшення серцевого кровообігу та заспокоєння збудженої центральної нервової системи [5, 6]. Лікарські рослини, що містять значну кількість амінокислот, є перспективними для створення нових лікарських препаратів.

**Метою** наших досліджень було вивчення амінокислотного складу квіток хризантеми низькорослої сортів Finos, Grandeur, Apro, Belgo, Ostora.

**Матеріали та методи дослідження**

Ці сорти хризантеми низькорослої вирощені на дослідних ділянках ботанічного саду «Червона калина» Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Сировину збирали під час масового цвітіння рослин.

Визначення амінокислот здійснювали хроматографічним методом на хроматографі Agilent Technologies 1100 (США). Для виконання аналізу була використана хроматографічна колонка розміром 4,6×50 мм, заповнена октадецилсилильним сорбентом із зернистістю 1,8 мкм, «ZORBAX-XDB-C<sub>18</sub>».

Вільні амінокислоти із квіток досліджуваних сортів хризантеми низькорослої вилучали у віалі 0,1 л водним розчином кислоти хлористоводневої, яка містила 0,2% β-меркаптоетанолу. Віалу герметично закривали і вміщували на 2 год в ультразвукову баню за температури 50 °С. Для визначення загального вмісту амінокислот у досліджуваних об'єктах після гідролізу у віалу додавали 3 мл 6 моль/л водного розчину хлористоводневої кислоти, яка містила 0,4% β-меркаптоетанолу. Віалу герметично закривали і витримували 24 год за температури 110 °С.

Віали із приготовленими зразками центрифугували і їх вміст фільтрували. Відбирали 100 мкл фільтрату для визначення вмісту вільних амінокислот та 20 мкл фільтрату для визначення загального вмісту амінокислот і вміщували у вакуумний ексікатор за температури 40–45 °С і тиску 1,5 мм. рт. ст. до повного видалення кислоти хлористоводневої. Потім у віалу для аналізу послідовно додавали автоматичним дозатором – 200 мкл 0,8 моль/л боратного буферу з рН 9,0, 200 мкл 20 ммоль/л розчину 9-флуоренілметоксікарбоніл хлориду в ацетонітрилі, через 10 хв у реакційну віалу додавали 20 мкл 150 ммоль/л розчину амантадину гідрохлориду в 50% водному розчині ацетонітрилу.

Хроматографічний аналіз здійснювали у градієнтному режимі елюювання з такими рухомими фазами: А – 0,05 моль/л водний розчин ацетату натрію, рН 6,5; В – 0,10 моль/л водний розчин ацетату натрію: ацетонітрил (23:22, v/v), рН 6,5; С – вода; D – ацетонітрил. Умови хроматографування такі: робочий тиск елюента 220–275 кПа; температура термостата

колонки 50 °С; об'єм введеної проби – 2 мкл. Параметри детектування: масштаб вимірювань 1,0; час сканування 0,5 с. Довжина хвилі детектування 265 нм. Ідентифікацію амінокислот здійснювали за часом утримування (RT) стандартів [7, 8, 9].

### Результати дослідження та обговорення

За результатами ВЕРХ-аналізу у квітках хризантеми низькорослої сортів Finos, Grandeur, Apro, Belgo, Ostora ідентифіковано 19 амінокислот, з яких 8 (треонін, валін, метіонін, ізолейцин, лейцин, фенілаланін, гістидин, лізин) належать до незамінних, які попадають в організм людини разом із продуктами харчування, та 11 (глутамін, аспарагін, серин, аргінін, гліцин, аланін, пролін, цистеїн, тирозин, аспарагінова і глутамінова кислоти) – до замінних кислот (рис. 1–5). Замінні амінокислоти синтезуються в організмі людини у потрібній кількості з незамінних [1].

Серед незамінних амінокислот, як випливає з таблиці, найбільший загальний вміст припадає на треонін – 355,3 мг/100 г у квітках хризантеми низькорослої сорту Finos, 340 мг/100 г – сорту Apro та 320,1 мг/100 г – сорту Belgo. Також у значних кількостях у квітках хризантеми низькорослої сорту Finos у зв'язаному вигляді виявлено лейцин – 351,0 мг/100 г, лізин – 344,2 мг/100 г та фенілаланін – 311,5 мг/100 г.

У квітках найбільше виявлено проліну, який, згідно з даними літератури, сприяє відновленню хрящових поверхонь суглобів, укріплює серцевий м'яз [10]. Так, у квітках хризантеми низькорослої сорту Finos вміст цієї амінокислоти становив 2 475,6 мг/100 г, сорту Grandeur – 2 626,3 мг/100 г, сорту Belgo – 2 939,0 мг/100 г, сорту Ostora – 2 356,1 мг/100 г.

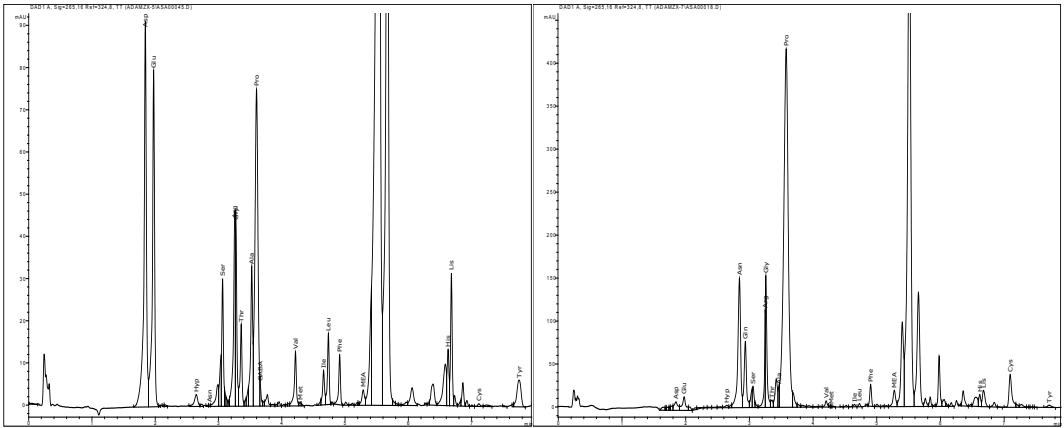
Результати досліджень показали, що хімічний склад квіток досліджуваних сортів хризантеми низькорослої дуже різноманітний. Вважаємо доцільним подальше фітохімічне дослідження цих рослин.

Т а б л и ц я

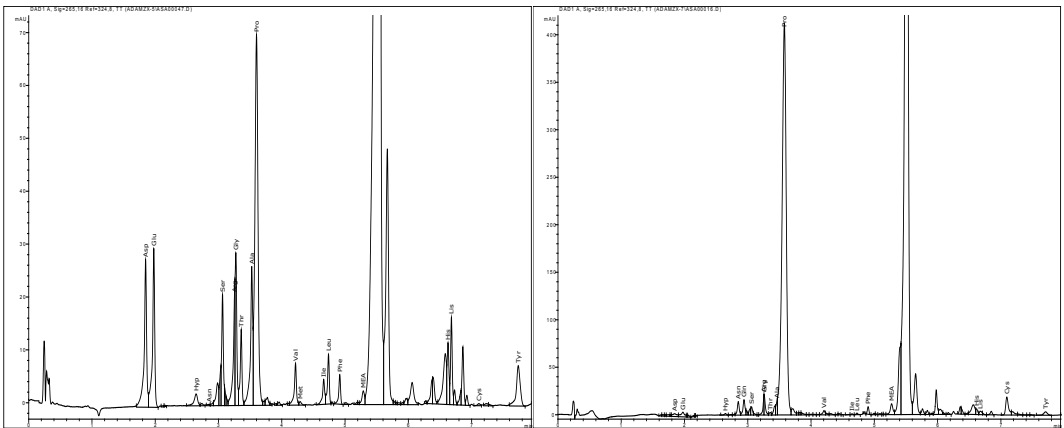
**Вміст амінокислот у квітках деяких сортів хризантеми низькорослої (в мг/100 г, у перерахунку на абсолютно суху сировину)**

Амінокислота	Сорти хризантеми низькорослої									
	Finos		Grandeur		Apro		Belgo		Ostora	
	ЗА	ВА	ЗА	ВА	ЗА	ВА	ЗА	ВА	ЗА	ВА
Аспарагінова кислота	2 456,1	21,0	826,2	20,1	1 892,9	51,6	779,8	12,6	985,2	37,6
Глутамінова кислота	2 262,6	36,1	923,8	33,3	1 059,3	32,2	879,6	18,7	1 094,2	56,8
Аспарагін	5,8	580,3	9,4	45,6	0,0	872,8	0,0	131,5	24,2	7,7
Глутамін	0,0	344,3	0,0	75,4	28,3	191,6	0,0	141,6	0,0	206,3
Серин	424,1	43,9	339,5	17,0	462,6	93,7	343,3	32,2	354,6	56,6
Аргінін	1 273,0	157,4	657,2	45,1	1 161,3	159,4	605,5	50,0	750,8	62,6
Гліцин	363,4	168,8	318,1	23,7	348,0	127,1	332,0	31,0	374,7	50,8
Треонін*	355,3	22,1	289,7	7,7	340,0	22,4	320,1	38,7	312,5	17,3
Аланін	504,0	25,7	495,9	20,4	468,9	63,6	474,0	45,2	560,8	20,6
Пролін	2 475,6	2 466,0	2 626,3	2 618,3	1 681,3	1 468,1	2 939,0	2 935,7	2 356,1	1 962,1
Валін*	275,1	19,2	192,3	14,4	219,0	19,9	282,9	52,3	293,2	43,2
Метіонін*	20,4	1,3	22,1	0,0	29,3	6,8	24,0	0,0	18,8	2,8
Ізолейцин*	188,3	7,5	137,0	2,6	181,0	5,7	199,5	29,9	242,3	10,1
Лейцин*	351,0	8,6	227,7	4,4	298,4	9,0	272,0	10,6	296,6	7,2
Фенілаланін*	311,5	77,9	165,5	25,4	233,8	48,4	196,2	40,0	230,5	74,6
Цистеїн	33,2	31,4	21,0	18,7	20,9	18,8	16,4	15,4	7,4	6,6
Гістидин*	188,0	24,9	180,9	11,4	184,3	31,9	157,0	16,6	184,5	17,4
Лізин*	344,2	40,1	202,0	8,2	273,7	22,9	229,8	19,1	272,1	15,0
Тирозин	208,0	9,7	259,5	14,8	221,7	6,5	240,6	16,0	275,8	21,4

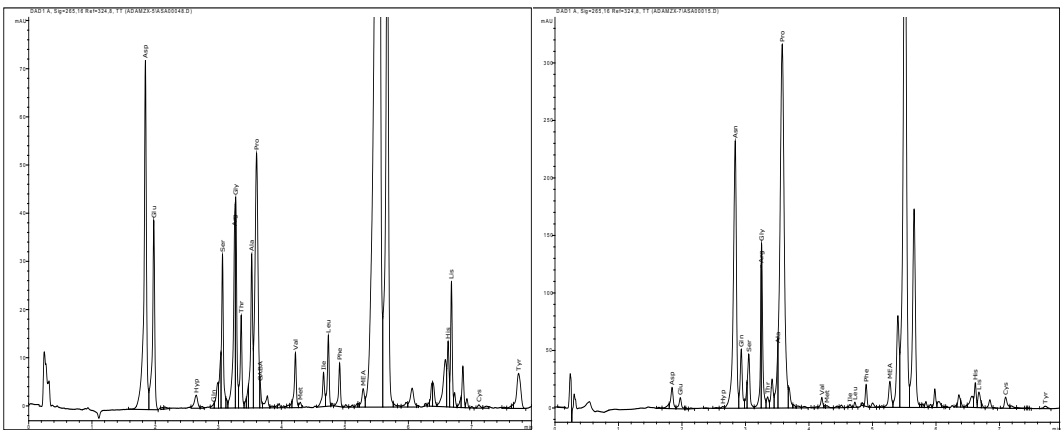
Пр и м і т к и: ЗА – зв'язані амінокислоти, ВА – вільні амінокислоти, \* – незамінні амінокислоти.



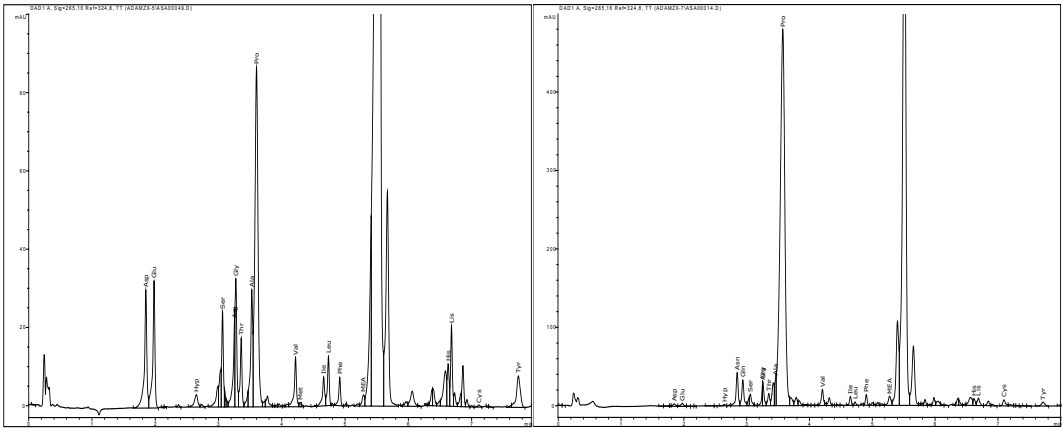
**Рис. 1. Хроматограма зв'язаних та вільних амінокислот у квітках хризантеми низькорослої сорту Finos**



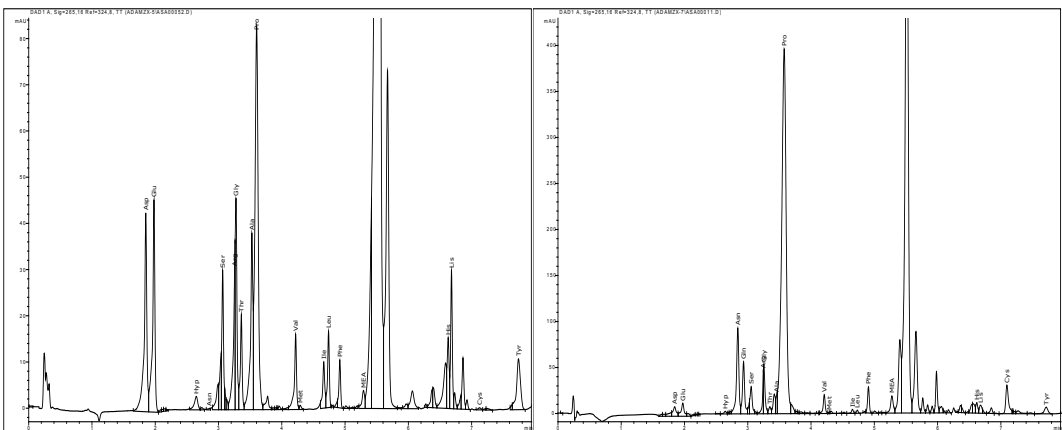
**Рис. 2. Хроматограма зв'язаних та вільних амінокислот у квітках хризантеми низькорослої сорту Grandeur**



**Рис. 3. Хроматограма зв'язаних та вільних амінокислот у квітках хризантеми низькорослої сорту Argo**



**Рис. 4. Хроматограма зв'язаних та вільних амінокислот у квітках хризантеми низькорослої сорту *Belgo***



**Рис. 5. Хроматограма зв'язаних та вільних амінокислот у квітках хризантеми низькорослої сорту *Ostora***

### **Висновки**

1. Вперше визначено якісний склад і кількісний вміст амінокислот у квітках хризантеми низькорослої сортів: *Finos*, *Grandeur*, *Apro*, *Belgo*, *Ostora*.

2. За результатами ВЕРХ-аналізу у квітках хризантеми низькорослої сортів *Finos*, *Grandeur*, *Apro*, *Belgo*, *Ostora* ідентифіковано 19 амінокислот, з яких 8 (треонін, валін, метіонін, ізолейцин, лейцин, фенілаланін, гістидин, лізин) належать до незамінних, які попадають в організм людини разом із продуктами харчування, та 11 (глутамін, аспарагін, серин, аргінін, гліцин, аланін, пролін, цистеїн, тирозин, аспарагінова і глутамінова кислоти) – до замінних кислот.



## ЛІТЕРАТУРА

1. *Броновицкая З. Г.* Аминокислоты, их производные и регуляция метаболизма. – Ростов, 1983. – 112 с.
2. *Герасимов В. М.* Амінокислотний склад ефіроолійних видів роду деревій флори України // Фармац. журн. – 2006. – № 3. – С. 90–92.
3. *Гонтова Т. М.* Амінокислотний склад трави та коренів живокосту лікарського та живокосту кавказького // Там само. – 2009. – № 1. – С. 117–119.
4. *Мазулін Г. В., Мазулін О. В., Колошина Н. О.* Новий підхід до використання відомостей про вміст амінокислот у рослинах родів чебрець, материнка та майоран в наукових дослідженнях та навчальному процесі // Там само. – 2002. – № 1. – С. 65–67.
5. *Западнюк В. И., Купраш Л. П., Заика М. У., Безверхая И. С.* Аминокислоты в медицине. – К.: Здоров'я, 1982. – 200 с.
6. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. 13-е изд., новое. – Харьков: Торсинг, 1998. – Т. 2. – 592 с.
7. *Козачок С. С.* Исследование содержания аминокислот в антиаллергическом сборе / Молодые учёные и фармация XXI века: Сб. науч. трудов, 25–26 февраля, Москва, 2013. – С. 84–87.
8. *Jámbor A.* Amino acid analysis by high-performance liquid chromatography after derivatization with 9-fluorenylmethylloxycarbonyl chloride. Literature overview and further study // J. Chromatography A. – 2009. – V. 1216. – P. 3064–3077.
9. *Jámbor A.* Quantitation of amino acids in plasma by high performance liquid chromatography: Simultaneous deproteinization and derivatization with 9-fluorenylmethylloxycarbonyl chloride // Ibid. – 2009. – V. 1216. – P. 6218–6223.
10. *Лиходід В. С., Владімірова О. В., Дорошенко В. В.* Оздоровче харчування – Запоріжжя: ЗНУ, 2006. – 273 с.

Надійшла до редакції 16. 07. 2014.

*О. Л. Демидяк*

*ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины»*

## ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ АМИНОКИСЛОТ В ЦВЕТКАХ ХРИЗАНТЕМЫ НИЗКОРОСЛОЙ (CHRYSANTHEMUM XHORTORUM BAILEYL.)

Ключові слова: біологічно активні речовини, амінокислоти, хризантема низкоросла, квітки, хроматографічний метод

## АННОТАЦИЯ

Аминокислоты обладают важными функциями в организме человека. Они являются структурными элементами белка.

Целью наших исследований было изучение аминокислотного состава цветков хризантемы низкорослой сортов Finos, Grandeur, Argo, Belgo, Ostora. Растения выращены на опытных участках ботанического сада Тернопольского государственного медицинского университета имени И. Я. Горбачевского. Изучение аминокислотного состава хризантемы проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

По результатам ВЭЖХ-анализа в цветках хризантемы низкорослой сортов Finos, Grandeur, Argo, Belgo, Ostora идентифицировано 19 аминокислот, 8 из которых (треонин, валин, метионин, изолейцин, лейцин, фенилаланин, гистидин, лизин) относятся к незаменимым (они попадают в организм вместе с продуктами питания), 11 (глутамин, аспарагин, серин, аргинин, глицин, аланин, пролин, цистеин, тирозин, аспарагиновая, глутаминовая кислоты) – к заменимым аминокислотам.

Среди незаменимых аминокислот в значительном количестве выявлен треонин – 355,3 мг/100 г в цветках хризантемы низкорослой сорта Finos, 340 мг/100 г – сорта Argo и 320,1 мг/100 г – сорта Belgo.

Также в большом количестве в цветках хризантемы низкорослой сорта Finos в связанном виде обнаружен лейцин – 351,0 мг/100 г, лизин – 344,2 мг/100 г и фенилаланин – 311,5 мг/100 г.

Цветки всех сортов хризантемы содержат заменимую аминокислоту – пролин. Так, в цветках хризантемы низкорослой сорта Finos содержание этой аминокислоты составляет 2 475,6 мг/100 г, сорта Grandeur – 2 626,3 мг/100 г, сорта Belgo – 2 939,0 мг/100 г, сорта Ostora – 2 356,1 мг/100 г.

DETERMINATION OF AMINO ACIDS CONTENT IN THE FLOWERS OF THE SORTS OF CHRYSANTHEMUM (*CHRYSANTHEMUM XHORTORUM* BAILEYL.)

**Key words:** biological active substances, amino acids, Chrysanthemum, flowers, chromatographic method

ABSTRACT

Amino acids play important roles in the human body. They are the building units of proteins.

The aim of our researches was to study amino acids content of the flowers of Chrysanthemum sorts as Finos, Grandeur, Apro, Belgo, Ostora. Plants were grown on the experimental plots of Botanical Garden of SHEI «Ternopil I.Ya. Horbachevsky State Medical University of the Ministry of Public Health of Ukraine». Investigation of amino acids content were performed with HPLC method on the Agilent Technologies 1100 chromatograph.

As a result of HPLC analysis it was established 19 amino acids: 8 (threonine, valine, methionine, isoleucine, leucine, phenylalanine, histidine, lysine) from them are essential (they income to the body with food), 11 (glutamine, asparagine, serine, arginine, glycine, alanine, proline, cysteine, tyrosine, asparagine, glutamic acid) are nonessential amino acids in the flowers of Chrysanthemum sorts as Finos, Grandeur, Apro, Belgo, Ostora.

Among the essential amino acids the most abundant components were threonine – 355,3 mg/100 g in the flowers of Chrysanthemum of Finos sort, 340 mg/100 g in Apro sort and 320,1 mg/100 g in Belgo sort.

Also in the high quantity it were established the bounded form of leucine – 351,0 mg/100 g, lysine – 344,2 mg/100 g and phenylalanine – 311,5 mg/100 g in the flowers of Chrysanthemum of Finos sort.

The flowers of all Chrysanthemum sorts contain nonessential amino acid – proline. So the content of this amino acid were 2 475,6 mg/100 g in the flowers of Chrysanthemum of Finos sort, 2 626,3 mg/100 g in Grandeur sort, 2 939,0 mg/100 g Belgo sort, 2 356,1 mg/100 g in Ostora sort.

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

## ВИВЧЕННЯ КОМПОНЕНТНОГО СКЛАДУ ЛЕТКИХ РЕЧОВИН ТРАВИ ЧЕРЕДИ ТРИРОЗДІЛЬНОЇ (*BIDENS TRIPARTITA* L.)

**Ключові слова:** череда трироздільна, трава, леткі речовини

Рід череда (*Bidens*) нараховує 130 видів, які найпоширеніші в Америці. В Європі зустрічається 8 видів, на території України – 4 [1]. Найпоширенішим видом в Україні є череда трироздільна (*B. tripartita*), менш поширені – череда поникла (*B. cernua*), череда листяна (*B. frondosa*) та череда зрослолопатева (*B. connata*).

Верхівкові квітучі пагони череди трироздільної було включено до фармакопеї СРСР XI видання [2].

На вітчизняному ринку представлено великий вибір зборів, фіточаїв, косметичних засобів, одним з компонентів яких є трава череди трироздільної.

В медицині траву череди застосовують у вигляді настоїв, відварів та настойки для покращення апетиту, у разі порушень обміну речовин, за коліту, хвороб легень, цинги, виразкових процесів на шкірі [3, 4].

В народній медицині відвар трави використовують як протизапальний, сечогінний, потогінний, кровоспинний, антисептичний, ранозагоювальний, покращуючий апетит та травлення, нормалізуючий обмін речовин, заспокійливий та гіпотензивний засіб [3, 5].

Хімічний склад трави череди трироздільної вивчено недостатньо, вона містить флавоноїди, дубильні та гіркі речовини, жирні та ефірні олії, вітамін С, каротин, кумарин, алкалоїди, мікроелементи. За даними літератури вміст ефірної олії в траві становить 0,11% [3, 5], а дані щодо компонентного складу ми не знайшли. Тому вивчення компонентного складу летких речовин трави череди трироздільної є актуальним.

**Мета** – вивчення компонентного складу летких речовин трави череди трироздільної.

### Матеріали та методи дослідження

Для дослідження використовували траву череди трироздільної, яку заготовляли у фазі масового цвітіння в серпні 2012 р. у Вінницькій області. Леткі сполуки з трави вилучали під час перегонки сировини водяним паром. Компонентний склад летких речовин вивчали хромато-мас-спектрометричним методом на хроматографі Agilent Technologies 6890 (США) з мас-спектрометричним детектором 5973. Умови хроматографування: хроматографічна колонка – капілярна DB-5 (вн. діам. 0,25 мм, довжина 30 м), швидкість газу-носія (гелію) 1,2 мл/хв, температура нагрівника введення проби – 250 °С, температура термостату – від 50 до 320 °С зі швидкістю 4 °С/хв, швидкість введення проби – 1,2 мл/хв протягом 0,2 хв.

Для ідентифікації компонентів використовували бібліотеку мас-спектрів NIST05 та WILEY 2007 з загальною кількістю спектрів більш ніж 470 000 в співставленні з програмами для ідентифікації AMDIS и NIST.

### Результати дослідження та обговорення

Результати дослідження компонентного складу летких речовин в траві череди трироздільної наведено в таблиці. В траві ідентифіковано та визначено кількісний вміст 33 сполук.

З ідентифікованих сполук найвищий вміст притаманний 8-метилнафтотіофену (1 057,60 мг/кг) – 19% від суми летких сполук. Також, в значній кількості (по 10% від суми летких речовин) трава накопичує каріофіленоксид (583,90 мг/кг) та гумуленоксид (548,20 мг/кг). Вміст 9-метилнафтотіофену в 2,3 раза нижчий, ніж 8-метилнафтотіофену та становить 460,20 мг/кг. Кількісний вміст фігону та евгенолу в сировині відрізнявся незначно і відповідно становив 331,10 мг/кг і 311,80 мг/кг (по 6% від суми летких речовин).

В траві череди трироздільної гумулену, етил-лінолеату, транс- $\alpha$ -фарнезену,  $\beta$ -елемену, сквалену та  $\beta$ -іону містилося від 2,6% до 6% від суми летких сполук. Вміст транс-ліналоолоксиду, фенолацетальдегіду, терпінен-4-олу, каурен-16, геранілацетону, нонакозану, метил-ліноленату,  $\beta$ -каріофілену, гексагідрофарнезилацетону, пентакозану,

Т а б л и ц я

**Кількісний вміст летких сполук в траві череди трироздільної**

№ з/п	Час утримання	Назва леткої сполуки	Вміст, мг/кг
1	11.32	Фенілацетальдегід	23,20
2	12.07	Транс-ліналоолоксид	6,40
3	12.63	Цис-ліналоолоксид	3,90
4	16.07	Терпінен-4-ол	27,60
5	16.54	Пара-цимен-8-ол	90,70
6	16.92	Цис-2,6-диметил-3,5,7-октатриєн-2-ол	85,70
7	17.17	Транс-2,6-диметил-3,5,7-октатриєн-2-ол	67,90
9	20.27	2-Метокси-4-вінілфенол	73,70
10	21.23	Евгенол	311,80
11	21.81	$\beta$ -Елемен	190,20
12	22.46	$\beta$ -Каріофілен	49,30
13	22.93	Геранілацетон	44,00
14	23.21	Гумулен	144,70
15	23.62	$\beta$ -Іонон	227,20
16	23.71	Транс- $\alpha$ -фарнезен	183,70
17	23.96	Цис- $\alpha$ -фарнезен	57,40
18	24.08	$\beta$ -Бісаболен	57,80
19	25.04	Неролідол	62,90
20	25.57	Каріофіленоксид	583,90
21	26.04	Гумуленоксид	548,20
22	28.2	8-Метилнафтотіофен	1 057,60
23	28.85	9-Метилнафтотіофен	460,20
24	29.09	Гексагідрофарнезилацетон	50,80
25	29.86	Етил-лінолеат	162,80
26	31.95	Не відома	71,30
27	32.32	Метил-ліноленат	47,40
28	32.57	Фітол	331,10
29	34.34	Атисерен	62,10
30	34.4	Каурен-16	29,60
31	36.61	Пентакозан	56,70
32	38.54	Гептакозан	62,10
33	39.6	Сквален	223,80
34	40.33	Нонакозан	44,40
Сума летких речовин			5 500,1

цис- $\alpha$ -фарнезену,  $\beta$ -бісаболену, атисерену, гептакозану, неролідолу, транс-2,6-диметил-3,5,7-октатриєн-2-олу, 2-метокси-4-вінілфенолу, цис-2,6-диметил-3,5,7-октатриєн-2-олу та пара-цимен-8-олу був незначний та становив від 0,1 до 1,6% від суми летких сполук. Найнижчий вміст притаманний цис-ліналоолоксиду – 3,90 мг/кг.

Одержані дані будуть використанні в подальших дослідженнях трави череди трироздільної.

**В и с н о в к и**

1. В траві череди трироздільної було ідентифіковано та визначено кількісний вміст 33 летких сполук.

2. З летких речовин в траві домінував вміст 8-метилнафтотіофену – 1 057,60 мг/кг, що становило 19% від суми летких сполук, найнижчий вміст притаманний цис-ліналоолоксиду – 3,90 мг/кг, що становило 0,07% від суми летких сполук.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Флора УРСР. Т. 11 / За ред. О. Д. Васюліна. – К., 1962. – 588 с.
2. Государственная Фармакопея СССР. Вып. 2. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
3. 100 самых популярных лечебных растений / Сост. В. Рыжская. – Донецк: Мультипресс, 2010. – 287 с.
4. Гречаный И. А. Полный справочник лекарственных трав и целительных сборов: 600 растений и сборов. – Харьков, Белгород: Книжный клуб семейного досуга, 2013. – 544 с.
5. Попова Н. В., Литвиненко В. И. Лекарственные растения мировой флоры. – Харьков: СПДФЛ Мосякин В. Н., 2008. – 510 с.

Надійшла до редакції 26. 07. 2014.

*Т. В. Опрошанская*  
*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

### ИЗУЧЕНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЛЕТУЧИХ ВЕЩЕСТВ ТРАВЫ ЧЕРЕДЫ ТРЕХРАЗДЕЛЬНОЙ (*BIDENS TRIPARTITA* L.)

**Ключевые слова:** череда трехраздельная, трава, летучие вещества

### А Н Н О Т А Ц И Я

Химический состав череды трехраздельной изучен мало. Известно, что содержание эфирного масла в траве составляет 0,11%, но данные об его компонентном составе автором не обнаружены. Поэтому изучение компонентного состава летучих веществ в траве череды трехраздельной является актуальным.

Цель работы – изучение компонентного состава летучих веществ травы череды трехраздельной.

Объект исследования – трава череды трехраздельной. Метод – хромато-масс-спектрометрический.

В траве череды было идентифицировано и определено количественное содержание 33 летучих соединений, из которых доминировало содержание 8-метилнафтотиофена (1 057,60 мг/кг) – 19% от суммы летучих соединений. Также в значительном количестве (по 10% от суммы летучих веществ) трава содержала кариофилленоксид (583,90 мг/кг) и гумуленоксид (548,20 мг/кг). В самом меньшем количестве в траве содержался цис-линалоолксид – 3,90 мг/кг.

Установлено, что в траве доминирует содержание 8-метилнафтотиофен, кариофилленоксид и гумуленоксид.

*Т. В. Опрошанская*  
*National University of Pharmacy, Kharkiv*

### STUDY OF COMPONENT COMPOSITION OF VOLATILE COMPOUND OF *BIDENS TRIPARTITA* HERB

**Key words:** *Bidens tripartita*, herb, volatile compound

### A B S T R A C T

The chemical composition of the *Bidens tripartita* herb has been not studied well. We know that the content of essential oil is 0.11% in the herb but we did not find information about its componential content. Therefore, studying of componential content of volatile substances in the *Bidens tripartita* herb is actual.

The aim of the work is a study of component composition of volatile compound of *Bidens tripartita* herb.

The object of the work is the *Bidens tripartita* herb. The method of the work is chromatography-mass-spectrometry.

We identified and determined the quantitative content of 33 volatile substances in the *Bidens tripartita* herb. The content of 8-methylnaphthotiofen was the highest and made up 1 057.60 mg/kg or 19% of the sum of volatile substances. In addition to that, a large quantity of the caryophyllenoxide (583.90 mg/kg) and humulenoxide (548.20 mg/kg) (10% of the sum of volatile substances each) was contained. The content of cis-linalool oxide was the least (3.90 mg/kg).

It was established, that the content of 8-methylnaphthotiofen, caryophyllenoxide and humulenoxide dominates in the herb.

*Електронна адреса для листування з авторами: arctium55@mail.ru*

## МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЛИСТЯ ДУДНИКА ЛІСОВОГО (*ANGELICA SYLVESTRIS* L.) І ДЯГЕЛЯ ЛІКАРСЬКОГО (*ANGELICA* *ARCHANGELICA* L.)

**Ключові слова:** дягель лікарський, дудник лісовий, морфологічні і анатомічні ознаки, листя

Дягель (*Angélica*) – рід трав'янистих рослин родини селерові (*Apiaceae*) налічує близько 60 видів. Найпоширенішими видами в Україні є дягель лікарський (*Angelica archangelica* L.; *Archangelica officinalis* (Moench.) Hoffm.) та дудник лісовий (*Angelica sylvestris* L.). Дягель лікарський росте у вологих місцях на Поліссі, у лісостеповій зоні поблизу водойм, на лісових луках; дудник лісовий – по всій території України у лісах, серед чагарників, по берегах річок і ставків, на вологих луках.

Дягель лікарський було включено до Російської фармакопеї I–VI видань, входить до фармакопей ряду країн Європи. Він має протизапальні, спазмолітичні, сечогінні, потогінні та заспокійливі властивості; підвищує жовчовиділення, секрецію шлункового та панкреатичного соку, посилює моторну функцію кишечника, пригнічує процеси бродіння. Дудник лісовий у народній медицині використовують як відхаркувальний, потогінний та сечогінний засіб [1, 2, 3, 4].

**Метою** цієї роботи є вивчення морфолого-анатомічної будови листя дягеля лікарського і дудника лісового та виявлення ознак, необхідних для ідентифікації нової лікарської рослинної сировини.

### Об'єкти та методи дослідження

Для досліджень використовували свіжі, висушені та фіксовані у суміші гліцерол–етанол–вода (1:1:1) листя дудника лісового і дягеля лікарського. Сировину заготовляли під час цвітіння рослин (липень–серпень 2013 р.) на луках і болотах Тербовлянського, Гусятинського, Тернопільського районів Тернопільської області. Виготовлення мікропрепаратів, макро- і мікроскопію рослинних об'єктів здійснювали загальноприйнятими методами з використанням мікроскопів МБР-1 та МБИ-6 ЛОМО (Росія). Мікрофотознімки зроблено фотокамерою D-580 ZOOM/C-460 ZOOM/X-400 [5].

### Результати дослідження та обговорення

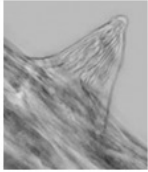
#### Дягель лікарський

*Морфологічний опис листя.* Листя чергові, стеблоохоплюючі, великі, двічі-, тричіперисторозсічені, з великими яйцеподібними дво- та трилопатовими пилчастими долями, загострені, з великими здутими піхвами. Колір зверху зелений, зі-споду – світло зелений. Запах своєрідний, ароматний. Смак пряний, гіркуватий, терпкий.

*Анатомічна будова листа.* Лист слабо опушений. Прості криючі волоски з розширеною або звуженою основою зустрічаються дуже рідко на верхній епідермі по жилках (рис. 1, 1 а, 1 б). Край листа неопушений (рис. 1, 4). Клітини по краю довгі, вузькі, прямиостінні.

Клітини верхньої епідерми слабо видовжені, з незначно хвилястими тонкими оболонками (рис. 1, 2 *a*). На окремих ділянках виражені сосочки на верхівках клітин (рис. 1, 4). Над жилками клітини видовжені, прямостінні, оболонки слабо потовщені, з прямими порами (рис. 1, 2 *б*).

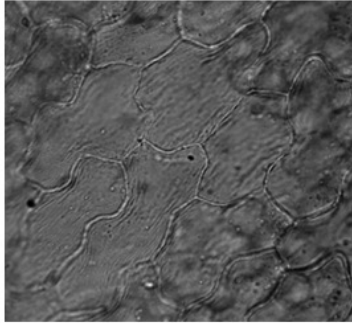
Нижня епідерма складається з паренхімних клітин зі значно звивистими оболонками (рис. 1, 3 *a*, 3 *б*), продихи часті, розташовані безпорядно, тип продихового апарату анізоцитний. З обох боків епідерма вкрита шаром складчастої кутикули, яка більш виражена на нижній епідермі (рис. 1, 3 *б*).



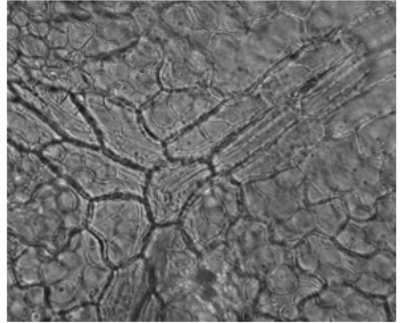
1 *a*



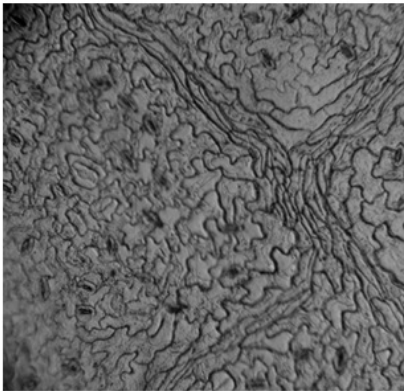
1 *б*



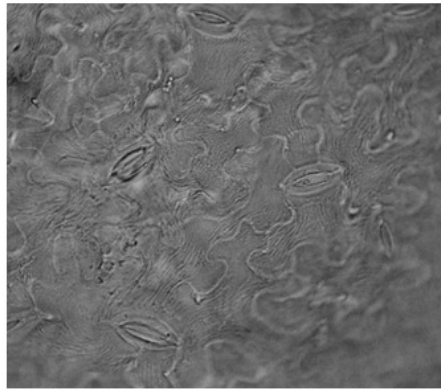
2 *a*



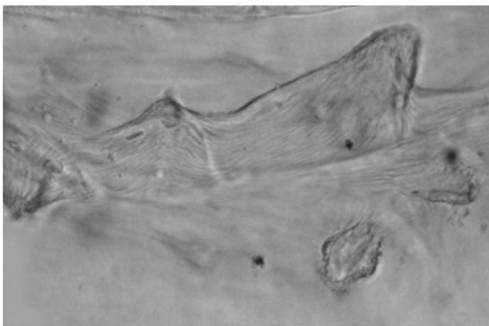
2 *б*



3 *a*



3 *б*



4

**Рис. 1. Анатомічна будова листа дягеля:**

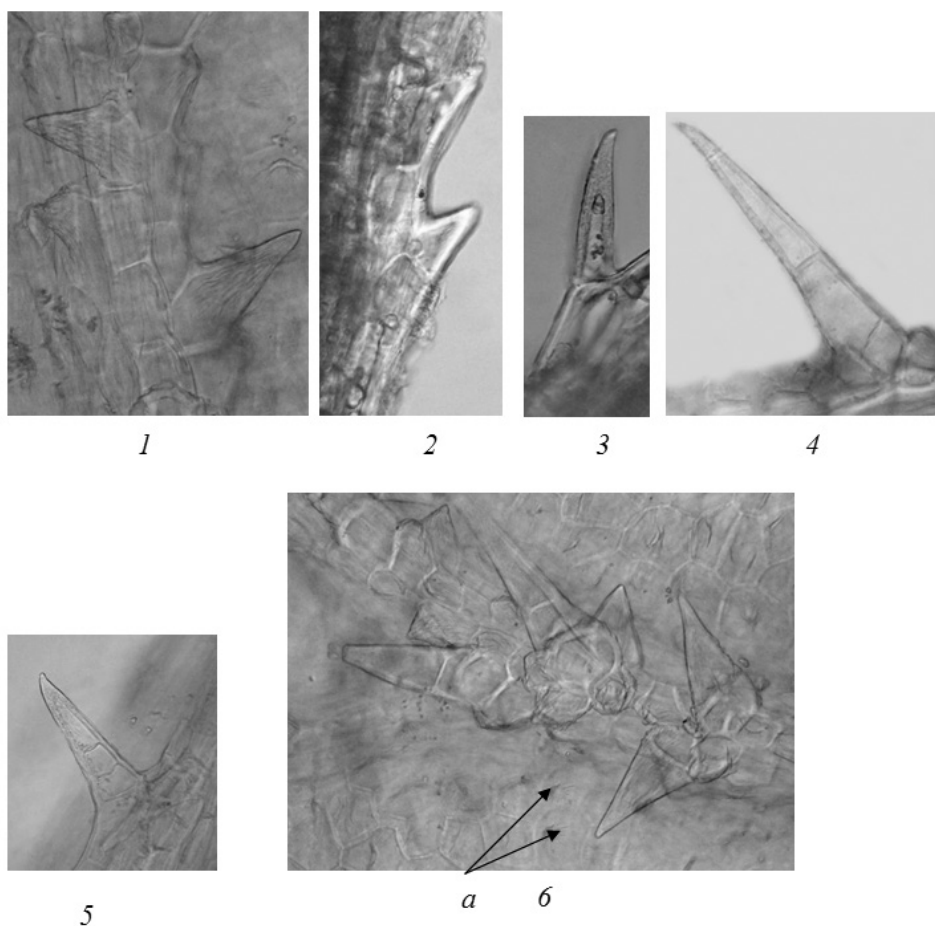
1 – 1-клітинні кончні трихоми, *a* – з розширеною основою, *б* – зі звуженою основою; 2 – верхня епідерма, *a* – між жилками, *б* – по жилках; 3 – нижня епідерма, *a* – загальний вид, *б* – анізоцитний тип продихового апарату; 4 – сосочкоподібна епідерма листа

### Дудник лісовий

*Морфологічний опис листя.* Листя з дуже здутими мішкоподібними піхвами, двічі-, тричіперисторозсічені, з видовжено-яйцеподібними долями, гостропильчасті, верхні бічні долі – з широкою збігаючою основою. Колір зверху зелений, зі-споду – дещо світліший. Запах своєрідний, слабо ароматний. Смак пряний, гіркуватий, терпкий.

*Анатомічна будова листа.* Епідерма листя дудника опушена простими криючими волосками, які відрізняються за формою, кількістю складових клітин, товщиною оболонки, вираженістю кутикули (рис. 2). На верхній епідермі по жилках розташовані одноклітинні волоски зі значно розширеною основою, вкриті складчастою кутикулою (рис. 2, 1), 2- та 3-клітинні волоски різної довжини, складові клітини яких мають різні розміри (рис. 2, 4, 5). На нижній епідермі 1- та 2-клітинні волоски розташовані поодинокі або групами (рис. 2, б), причому в останньому разі волоски мають супротивну орієнтацію.

Край листя густо опушений прижати до верхівки 1-клітинними волосками з рівномірно потовщеними оболонками і розширеною основою (рис. 2, 2) та 2-клітинними волосками зі значно потовщеною оболонкою на верхівці (рис. 2, 3).



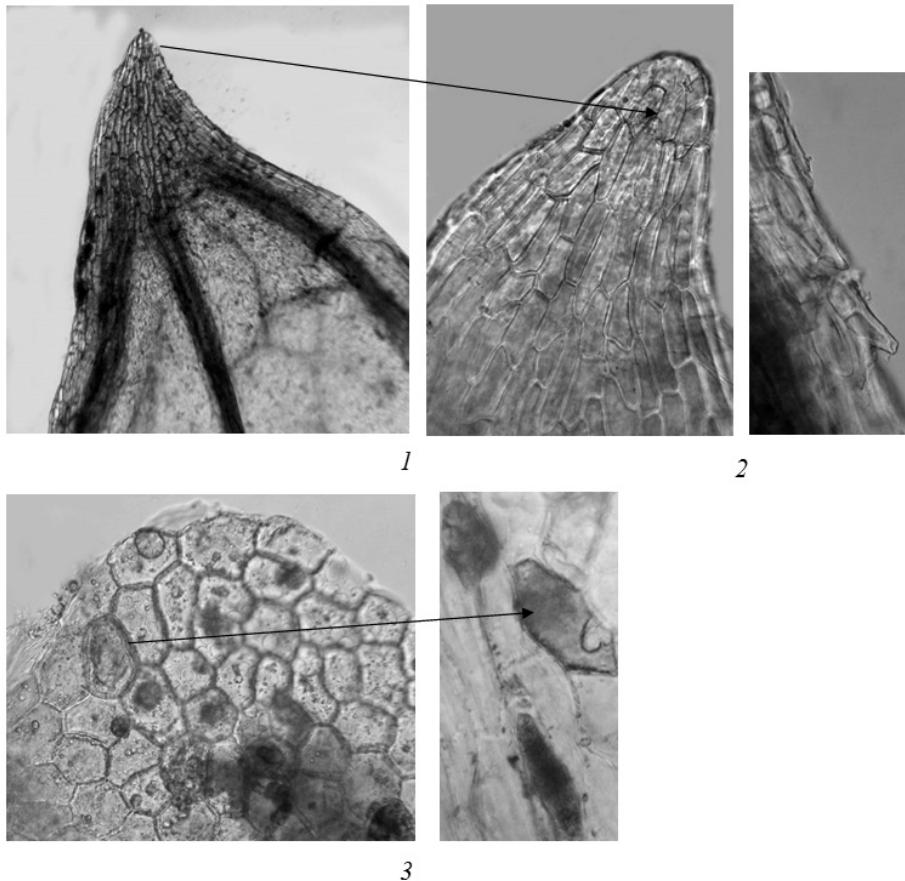
**Рис. 2. Типи конічних волосків листа дудника:**

1 – 1-клітинний волосок зі складчастою кутикулою; 2 – 1-клітинний товстостінний волосок; 3 – 2-клітинний товстостінний волосок; 4 – 2-клітинний довгий волосок; 5 – 3-клітинний волосок; б – групи 1- та 2-клітинних волосків по жилках, а – сосочки епідерми



Клітини епідерми по краю листа різні за розмірами, видовжені, багатоклітинні, прямостінні, з потовщеними оболонками (рис. 3, 1). Верхня епідерма вздовж краю (рис. 3, 2) складається з клітин, різних за формою (від багатокутних до трикутних) і розмірами, з прямостінними потовщеними оболонками, що пронизані вираженими прямими порами. Клітини розташовуються радіально: в центрі дрібні, навколо них – паренхімні, більші за розмірами, а далі – великі, видовжені (рис. 4, 1). Над жилками клітини видовжені, прямостінні, з рівномірно потовщеними оболонками і вираженими прямими порами (рис. 4, 3). На окремих ділянках верхньої епідерми добре помітні сосочкоподібні вирости зі складчастою кутикулою на верхівці (рис. 2, б а, 4, 2). Серед клітин основної тканини містяться клітини-ідіобласти, заповнені світло-жовтим секретом (рис. 3, 3).

Нижня епідерма над жилкою утворена витягнутими клітинами з тонкими оболонками, між якими розташовані паренхімні, слабо звивистостінні, тонкостінні клітини, чисельні великі, овальні продири. Тип продирихового апарату аномоцитний (рис. 4, 4).



**Рис. 3. Діагностичні ознаки листа дудника:**  
 1 – зубчик; 2 – верхівка зубчика; 3 – клітини-ідіобласти

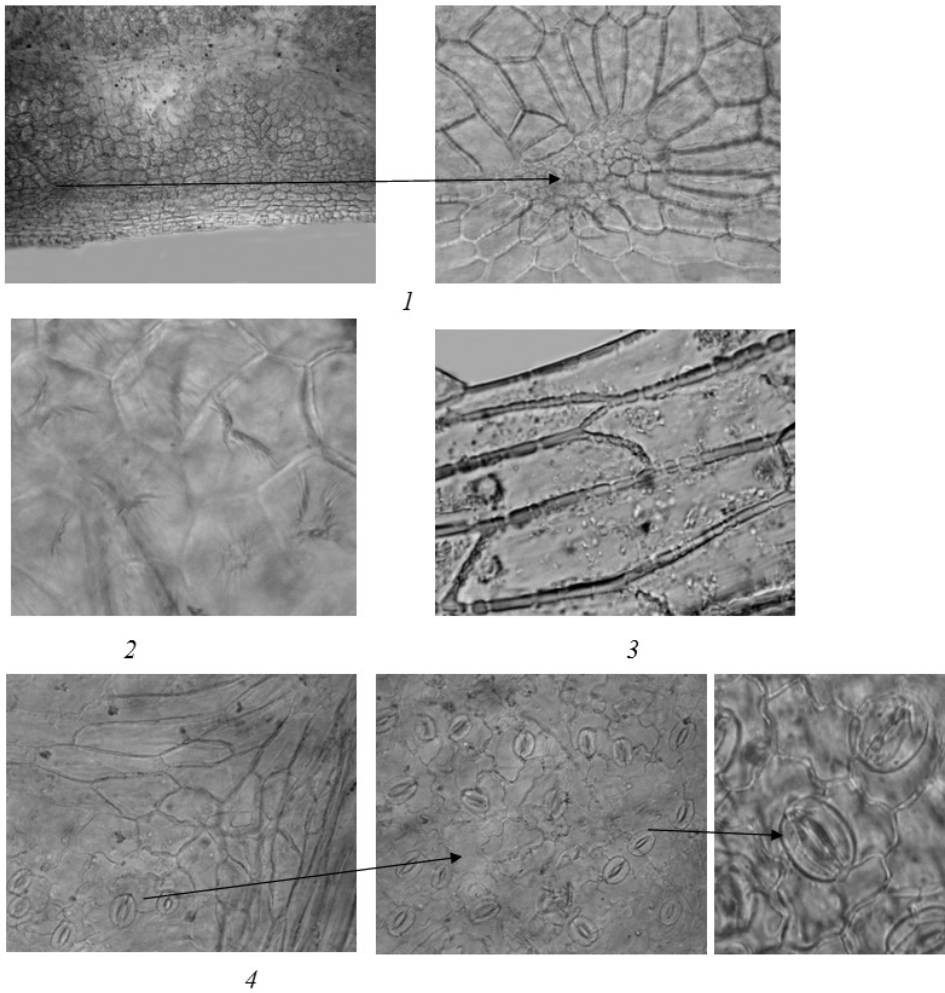


Рис. 4. Анатомічна будова листа дудника.

Верхня епідерма: 1 – край, 2 – сосочки зі складчастою кутикулою; нижня епідерма: 3 – над жилкою, 4 – між жилками

### Висновок

Встановлено діагностичні ознаки та особливості будови листя дягеля лікарського та дудника лісового, відзначено відмінності у їхній макро- та мікроструктурі. Дані морфолого-анатомічного аналізу листя рослин роду Дягель можуть бути враховані під час складання методик контролю якості на нову лікарську рослину сировину «Дягеля листя» і «Дудника лісового листя».

### ЛІТЕРАТУРА

1. Сафонов М. М. Повний атлас лікарських рослин. – Тернопіль: Навчальна книга – Богдан, 2010. – С. 83–85.
2. Товстуха Є. С. Золоті рецепти української медицини. – К.: Publishing, 2010. – С. 134–135.
3. Куренков И. П. Энциклопедия лекарственных растений. Самолечебник. – М.: Мартин, 2008. – С. 85–86, 90–91.
4. Steinthor Sigurdsson, Helga M. Ogmundsdottir, Jonas Hallgrimsson, Sigmundur Gudbjarnason. Antitumour Activity of Angelica archangelica Leaf Extract // In Vivo. – 2005. – V. 19, N 1. – P. 191–194.
5. Бавтута Г. А., Ерей Л. М. Практикум по анатомии растений: Уч. пособие. – Минск: Новое Знание, 2002. – 464 с.

Надійшла до редакції 01. 08. 2014.

МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛИСТЬЕВ ДУДНИКА ЛЕСНОГО (*ANGELICA SYLVESTRIS* L.) И ДЯГИЛЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО (*ANGELICA ARCHANGELICA* L.)

**Ключевые слова:** дягиль лекарственный, дудник лесной, морфологические и анатомические признаки, листья

А Н Н О Т А Ц И Я

Род *Angélica* насчитывает около 60 видов. Наиболее распространенными видами в Украине являются дягиль лекарственный (*Angelica archangelica* L.) и дудник лесной (*Angelica sylvestris* L.).

Растения издавна известны в народной медицине. Дягиль лекарственный обладает противовоспалительным, потогонным, мочегонным, спазмолитическим, успокаивающим свойствами; дудник лесной – отхаркивающим, потогонным и мочегонным свойствами.

Целью исследований было изучить морфолого-анатомическое строение листьев дягиля лекарственного и дудника лесного, определить их диагностические признаки.

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

*Дягиль лекарственный:* листья большие, черешковые, дважды-, триждыперистые, с большими яйцевидными дольками, край пильчатый.

Лист слабо опушенный простыми волосками. Край листа неопушенный.

Клетки верхней эпидермы со слабо извилистыми оболочками, удлиненные. На отдельных участках наблюдаются сосочки. Клетки нижней эпидермы паренхимные, с тонкими сильно извилистыми оболочками и большим количеством устьиц. Тип устьичного аппарата анизоцитный.

*Дудник лесной:* листья черешковые, дважды-, триждыперистые, с большими удлинено-яйцевидными дольками, край остропильчатый.

Лист опушенный простыми волосками, которые отличаются формой, толщиной оболочек, количеством клеток. Клетки верхней эпидермы отличаются формой (от многоугольных до треугольных) и размерами, с прямостенными утолщенными оболочками, расположены радиально. На отдельных участках верхней эпидермы наблюдаются сосочковидные выросты. Клетки нижней эпидермы паренхимные, со слабо извилистыми оболочками, тонкостенные, с большим количеством овальных устьиц. Тип устьичного аппарата аномоцитный.

В результате макро- и микроскопического анализа установлены основные диагностические морфологические и анатомические признаки листьев дягиля лекарственного и дудника лесного, которые будут использованы для идентификации нового лекарственного сырья.

MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL ANALYSIS OF *ANGELICA SILVESTRIS* L. AND *ANGELICA ARHANGELICA* L. LEAVES

**Key words:** *Angelica arhangelica* L., *Angelica silvestris* L., morphological and anatomical features, leaves

ABSTRACT

*Angélica*'s genus has about 60 species. The most common of them in Ukraine are *Angelica archangelica* L. and *Angelica sylvestris* L.

The aim of our research has been to investigate the morphological and anatomical structure of *Angelica archangelica* L. and *Angelica silvestris* L. leaves, to determine their diagnostic features.

*Angelica archangelica* L.: the leaves are large, stalked, twice or three times pinnate, with large ovoid lobes, serrated edge. Leaf is slightly pubescent with simple hairs. Edges of the leaf are beneath.

Upper epidermal cells are elongated, with slightly sinuous shells. There are expressed nipples in some areas. Parenchymal cells of the lower epiderm are thin with membranes strongly sinuous and have numerous stomata. Type of stomata is anomocytic.

*Angelica silvestris* L.: leaves are petiolate, twice or three times pinnate, with large oblong ovate lobes, sharply serrated edge. Hairy leaf with simple hairs differs in shape, thickness of shells, and number of cells. Upper epiderm cells are different in shape (from polygonal to triangular) and sizes, with straight-side thickened shells, arranged radially. The cells of lower epiderm are parenchymal, with slightly sinuous membranes, thin-walled, with numerous stomata. Type of stomata is anomocytic.

As a result of macro- and microscopic analysis, the basic diagnostic, morphological and anatomical features of *Angelica silvestris* L. and *Angelica arhangelica* L. leaves have been defined, which will be used to identify new medical plants material.

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

### **ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДІВ ФІЗИКИ ПОВЕРХНІ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ РОЗРОБЦІ ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ЕСЕНЦІАЛЬНИХ ФОСФОЛІПІДІВ**

**Ключові слова:** фізика поверхні, методи, фармацевтична розробка, лікарський препарат, есенціальні фосфоліпіди

Значне поширення захворювань печінки, а також наявність гепатотоксичної дії у багатьох синтетичних лікарських препаратів роблять актуальним пошук нових або удосконалення існуючих препаратів, які мають гепатопротекторну фармакологічну дію [1, 2].

Есенціальні фосфоліпіди – це незамінні спеціалізовані ліпіди природного походження, що є основними елементами в оболонках клітин. Вони приймають участь в регуляції ліпідного і вуглеводного обміну, поліпшують функціональний стан печінки та її дезінтоксикаційну функцію, сприяють збереженню і відновленню структури гепатоцитів, гальмують формування сполучної тканини в печінці [3].

Препарат Лесфаль (есенціальні фосфоліпіди), розчин для ін'єкцій в ампулах по 5,0 мл, розробляли як генерик оригінального препарату Есенціале Н, розчину для внутрішньовенного введення по 5 мл [4, 5].

Завданням фармацевтичної розробки (ФР) є отримання фармацевтично еквівалентного препарату. Фармацевтично еквівалентний препарат має ефективність і безпеку, порівняні з брендом. Одним із етапів ФР є трансфер лабораторної технології у промислове виробництво з мінімізацією можливих ризиків, проведення валідації процесу [6].

Основні питання, які вирішують у процесі ФР: вибір субстанції, допоміжних речовин і матеріалів, використовуваних на стадіях технологічного процесу; розроблення технологічних методів контролю виробничого процесу; розроблення і валідація аналітичних методів контролю; визначення критичних точок технологічних стадій процесу; розроблення лабораторної технології одержання готової лікарської форми [7, 8].

**Метою** цієї роботи було застосування методів фізики поверхні у ФР препарату на основі есенціальних фосфоліпідів.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Одними з фізико-хімічних методів, успішно вживаних в контролі технологічних стадій виробництва, проміжної і готової продукції є методи фізики поверхні: динамічне світлорозсіювання (розмір частинок і зета-потенціал), калориметрія, лазерна дифракція, мас-спектроскопія, рентгенівська електронна спектроскопія, мікроскопія, осмоляльність [9, 10].

Суть фізико-хімічних методів, створених на основі праць Д. І. Менделєєва, Я. Г. Вант-Гоффа та інших, полягає у вивченні співвідношень між складом та властивостями хімічних рівноважних систем [10].

Результати подібних досліджень подають у діаграмах «склад–властивість». Дослідження цих діаграм дає можливість виявити утворення нових стійких і нестійких сполук між досліджуваними компонентами, вивчити вплив окремих компонентів на властивості всієї системи.

У більшості випадків залежність властивості від складу є дуже складною. Часто одна й та сама властивість відповідає різним значенням складу (властивість виявляється багатозначною функцією складу), що утруднює його використання для аналітичних цілей. Тому для прямих фізико-хімічних методів, коли склад визначається як функція властивості, використовують лише ті ділянки повної діаграми «склад–властивість», на яких склад однозначно визначає властивість.

Широке розповсюдження фізико-хімічних методів аналізу, в першу чергу, пов'язане з тим, що ці методи мають значно більшу чутливість порівняно з хімічними методами. Якщо звичайними хімічними методами можна визначити концентрацію речовини порядку  $10^{-5}$  моль/л, то для деяких фізико-хімічних методів визначуваний мінімум є меншим на п'ять порядків. Враховуючи, що в практиці аналітичної хімії все більше місце займає визначення слідів речовин, перевага фізико-хімічних методів стає актуальною.

Перевагою цих методів є їхня селективність. Спектральний, палеографічний, мас-спектрометричний та інші методи дають змогу одночасно якісно і кількісно визначати десятки компонентів, що значно прискорює виконання аналізів, а це є особливо важливим у виробничих умовах [10].

Сучасний інтерес до застосування фізико-хімічних методів аналізу багато в чому зумовлений можливістю у виробничих умовах здійснювати автоматичний контроль технологічних процесів та їх автоматичне регулювання. Автоматичний контроль виробництва забезпечує безперервне спостереження за виробничим процесом і автоматичний запис результатів спостережень.

Фізичні властивості, що визначають якість готового продукту: розмір і форма частинок, в'язкість, величина рН і зета-потенціалу, термодинамічні властивості. Застосування методів фізики поверхні дає змогу за одне вимірювання визначити декілька величин і оцінити критичні параметри виробничого процесу.

В роботі було використано пілотну систему реактора mini Pilot general (Швейцарія) об'ємом 5 л з системою для виміру термодинамічних властивостей розчину (калориметрія), Zetasizer Nano ZSP (Великобританія) для виміру розміру частинок і зета-потенціалу, осмометр Knauer (Німеччина) для непрямого визначення вмісту етанолу в препараті, ротаційний випарник Buchi R250 (Швейцарія).

### **Результати дослідження та обговорення**

Для препарату Лесфаль критичними параметрами контролю є: вміст етанолу в препараті, вміст домішок (лізофосфатиділхоліну) та рН.

Визначення зета-потенціалу і розміру частинок використовували для встановлення параметрів фільтрації препарату Лесфаль (домінуюча модель фільтрації, тип фільтрації (постійний потік/тиск), вибір типу мембрани, параметри процесу); рН препарату, стабільності препарату, визначення ізоелектричної точки, результати яких було опубліковано раніше [11].

Критичним моментом в технології виробництва препарату є повнота видалення етанолу з емульсії ліпосом за допомогою упарювання. Технологічні параметри упарювання ін'єкційного препарату (тиск в колбі випарника, температура, швидкість обертання ротора) визначали експериментально, ґрунтуючись на кількості етанолу в розчині.

Класичним методом визначення кількості етанолу в розчині є метод газової хроматографії (ГХ). Цей метод має високу точність і чутливість, але має й істотний недолік – тривалість аналізу становить близько 3 год, що абсолютно не підходить для експрес-визначення вмісту етанолу у разі опрацювання технологічних параметрів.

Нами запропоновано застосовувати метод осмоляльності для експрес-аналізу вмісту етанолу в препараті. Використання осмоляльності дає змогу оцінити вміст етанолу за мінімальний час (близько 5 хв), що дає можливість в режимі реального часу підбирати технологічні параметри упарювання, опираючись на об'єктивні дані.

Під час додавання до ліпосомальної плівки розчину допоміжних речовин можливе збільшення кількості домішок лізофосфатиділхоліну. Для встановлення причин такого збільшення кількості домішок нами було здійснено моделювання цього процесу з використанням пілотної системи mini Pilot general з одночасним виміром кількості теплоти, яка виділяється або поглинається під час хімічних реакцій.

Методом калориметрії встановлено, що процес одержання препарату Лесфаль відбувається з виділенням теплоти в кількості 96–110 кДж, в результаті чого може збільшуватися кількість домішок до 8,0 мг/мл (рис. 1).

Можливою причиною збільшення кількості домішок є термоіндукована хімічна реакція утворення лізофосфатиділхоліну. Кількість теплоти, яка виділяється під час утворення натрієвої солі дезоксихолієвої кислоти, виявляється достатньою для активації ендотермічної реакції утворення лізофосфатиділхоліну. Відповідно, нами були підібрані такі умови додавання допоміжних речовин, за яких кількість теплоти, що виділяється, є недостатньою для активації процесу утворення лізофосфатиділхоліну (рис. 1).

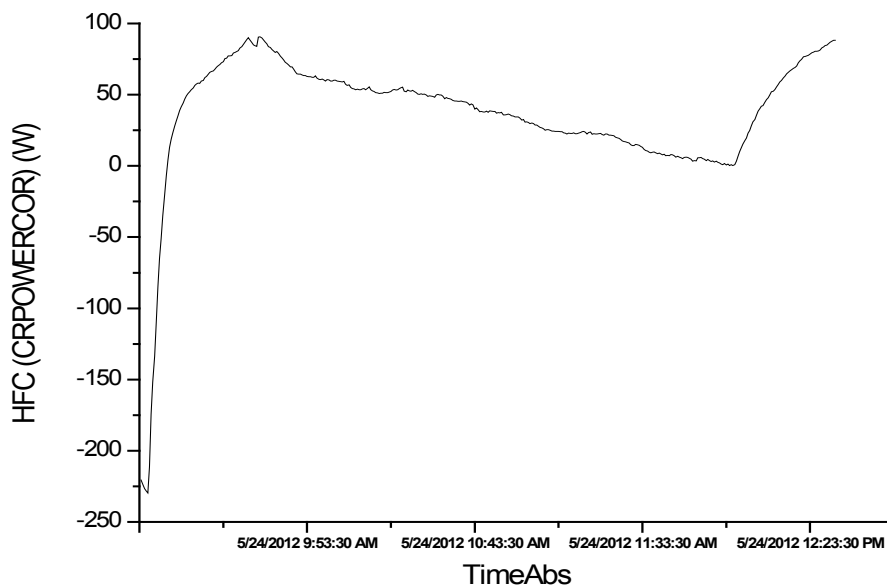


Рис. 1. **Графік виділення/поглинання теплоти під час утворення натрієвої солі дезоксихолієвої кислоти**

Наступним критичним параметром препарату на основі ліпосом є розмір ліпосом. Їх діаметр не має перевищувати 200 нм для забезпечення ефективної стерильної фільтрації продукту і відповідати такому в оригінальному препараті. Розмір ліпосом було виміряно за допомогою методу динамічного розсіювання світла на приладі Zetasizer nano ZSP (рис. 2).

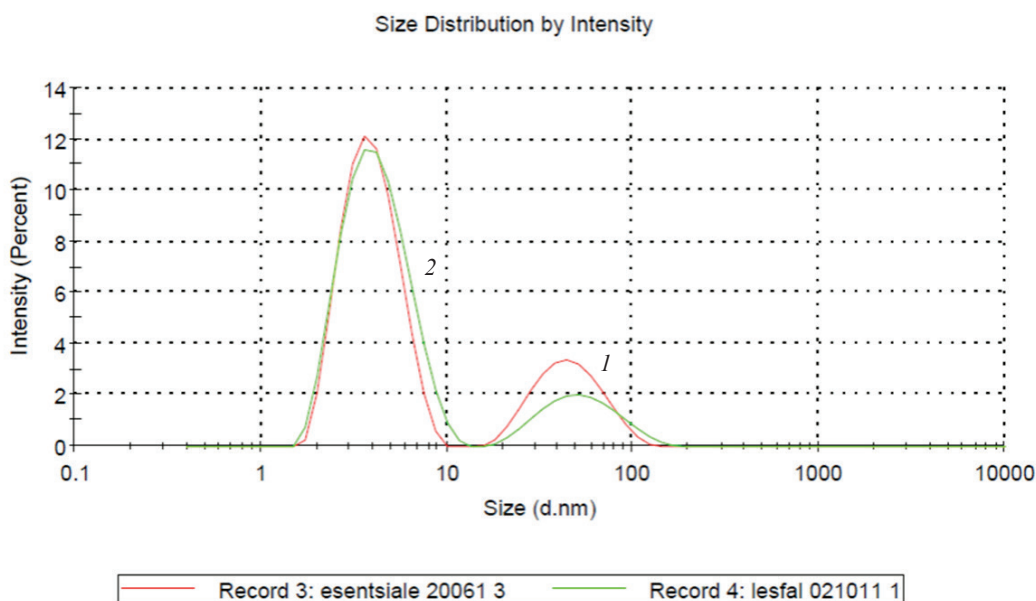


Рис. 2. Розмір частинок препаратів Ессенціале Н (1) і Лесфаль (2)

Діаметр ліпосом препарату Лесфаль становить в середньому 50 нм, що повністю задовольняє вимогам до стерильної фільтрації і збігається із значенням діаметра ліпосом у складі Ессенціале Н. Наявність піка з максимумом близько 4 нм свідчить про невеликі фрагменти фосфатидіхоліну, які утворюються в процесі утворення ліпосом.

Таким чином, нами під час розроблення промислової технології ліпосомального ін'єкційного препарату Лесфаль були проаналізовані всі стадії технологічного процесу з метою встановлення параметрів, які підлягають контролю у разі здійснення промислового виробництва і для виконання валідації технологічного процесу. Критичні параметри технологічного процесу виробництва препарату Лесфаль наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

**Критичні параметри технологічного процесу препарату Лесфаль**

№ з/п	Стадія технологічного процесу	Критичний параметр
1	Приготування суспензії ліпосом	
1.1	Приготування спиртового розчину	Час і інтенсивність перемішування – достатні для повного розчинення субстанції і дезоксихолієвої кислоти
1.2	Одержання ліпідної плівки	Час і інтенсивність перемішування, вакуум, температура – достатні для одержання ліпідної плівки. Виконання процесу в потоці азоту для попередження окиснення плівки киснем повітря
1.3	Одержання суспензії ліпосом великих розмірів	Час і інтенсивність перемішування, температура – достатні для повного розчинення гідроксиду натрію, хлориду натрію, рибофлавіну і ліпідної плівки. Утворення азотної подушки для попередження окиснення субстанції киснем повітря
2	Одержання готової лікарської форми	Час і інтенсивність диспергування, інтенсивність перемішування, цілісність фільтра, асептичні умови процесу розливу в ампули – достатні для одержання готової лікарської форми з заданими показниками якості



Найкращим доказом ефективності і безпечності розробленої технології одержання препарату є випуск на ринок продукту, який задовольняє вимогам методів контролю якості. У табл. 2 подано результати аналізу препарату Лесфаль серії 040310.

Т а б л и ц я 2

**Основні фізико-хімічні показники якості ліпосомального препарату Лесфаль**

Назва показника	Вимоги специфікації
Опис	Прозорий розчин зеленувато-жовтого кольору
Механічні включення: видимі частинки невидимі частинки	Має відповідати вимогам: частинки $\geq 10$ мкм – не більше 6 000/ампула частинки $\geq 25$ мкм – не більше 600/ампула
pH	Від 7,5 до 9,5
Вміст етанолу	Не більше 5,02 мг/мл
Кількісне визначення Фосфатиділхолін Лізофосфатиділхолін	Від 45,0 до 57,76 мг/мл Не більше 6,62 мг/мл

Методи фізики поверхні (динамічне світлорозсіювання, калориметрія, осмоляльність) дають змогу керувати технологією одержання препарату Лесфаль, обґрунтовувати основні технологічні параметри одержання продукту на всіх стадіях технологічного процесу.

**В и с н о в к и**

1. Критичними параметрами процесу одержання препарату Лесфаль є вміст домішок і етанолу.

2. Запропоновано для експрес-аналізу етанолу в препараті Лесфаль застосування методу осмоляльності, для контролю домішок лізофосфатиділхоліну – метод калориметрії.

**Л І Т Е Р А Т У Р А**

1. Губергриц Н. Б. «Эссенциале форте Н» и «Эссенциале Н» в гепатологии и гастроэнтерологии // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – Т. 43, № 5. – С. 79–89.
2. Успенский Ю. П. Эссенциальные фосфолипиды: старые природные субстанции – новые технологии производства лекарственных препаратов // РЖГТК. – 2009. – № 5. – С. 24–28.
3. Сидорова И. Рынок лекарственных препаратов и БАД на основе эссенциальных фосфолипидов // Ремедиум. – 2014. – № 4. – С. 32–33.
4. Борщевский Г. И., Ярных Т. Г. Технологические аспекты создания инъекционного препарата на основе эссенциальных фосфолипидов / Мат. 9 междунар. науч.-практ. конф. «Новината за напреднали наука», 2013 г. – София. – С. 28–30.
5. Пат. на винахід № 97742. Ін'єкційний препарат на основі фосфатиділхоліну та спосіб його одержання / Жебровська Ф. І., Борщевський Г. І., Борщевська М. І., Костюк Г. В. – Заявл. 10. 11. 2010; Опубл. 12. 03. 2012, Бюл. № 5.
6. Георгиевский В. П. и др. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств. – Харьков: «НТМТ», 2011. – Т. 3. – 520 с.
7. Леонтьев Н. Е. Основы теории фильтрации. – М.: Изд-во ЦПИ при мех.-мат. факультете МГУ, 2009. – 88 с.
8. Борщевський Г. І., Комаров І. В., Кулінич А. В. Фактори, які впливають на стабільність препарату Лесфаль // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. – 2013. – № 6 (32). – С. 10–14.
9. Борщевський Г. І., Ярних Т. Г. Фізико-хімічне обґрунтування способу отримання багатокomпонентного ліпосомального препарату // Вісн. фармацевції – 2013. – № 3 (75). – С. 5–7.
10. Лебідь В. І. Фізична хімія. – Харків: Фоліо, 2005. – 478 с.
11. Борщевський Г. І. Застосування методу диференційної сканувальної калориметрії для визначення якості фільтрації на прикладі препарату Лесфаль // Фармац. журн. – 2013. – № 4. – С. 72–80.

Надійшла до редакції 25. 06. 2014.

Г. И. Борщевский<sup>1</sup>, Т. Г. Ярных<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ПАТ «Фармак», г. Киев

<sup>2</sup> Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ФИЗИКИ ПОВЕРХНОСТИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКЕ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ

**Ключевые слова:** физика поверхности, методы, фармацевтическая разработка, лекарственный препарат, эссенциальные фосфолипиды

### АННОТАЦИЯ

К основным вопросам, решаемым в процессе фармацевтической разработки лекарственных препаратов, относятся выбор субстанции, вспомогательных веществ; разработка технологических и аналитических методов контроля; определение критических точек и т. д. Цель работы – применение методов физики поверхности в фармацевтической разработке препарата на основе эссенциальных фосфолипидов.

В результате проведенных исследований обосновано применение методов физики поверхности в фармацевтической разработке препарата на основе эссенциальных фосфолипидов (динамическое светорассеивание, калориметрия, осмоляльность), которые дают возможность управлять технологией получения лекарственного препарата, обосновывать основные технологические параметры получения продукта на всех стадиях технологического процесса.

Показано, что критическими параметрами процесса получения препарата Лесфаль являются содержание примесей и этилового спирта. Предложено для экспресс-анализа этилового спирта в препарате использование метода осмоляльности, для контроля примесей лизофосфатидилхолина – метода калориметрии.

G. I. Borshevskiy<sup>1</sup>, T. G. Yarnykh<sup>2</sup>

<sup>1</sup> PJP «Farmak», Kyiv

<sup>2</sup> National University of Pharmacy, Kharkiv

## APPLICATION OF SURFACE IN PHYSICS METHODS IN PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF THE MEDICINE ON THE BASIS OF ESSENTIAL PHOSPHOLIPIDS

**Key words:** pharmaceutical and medical law, control mode, medicines, alcohol addiction

### ABSTRACT

The main issues addressed in the process of pharmaceutical medicine's development include the choice of substance, excipients; development of technological and analytical methods of control; definition of critical points, etc. Objective – the application of surface in physics methods in pharmaceutical development of the medicine on the basis of essential phospholipids.

The application of surface in physics methods in pharmaceutical development of the medicine on the basis of essential phospholipids (dynamic light scattering, calorimetry, osmolality), which allow to control the technology of obtaining a medicine and to justify basic technological parameters of receipt of the product at all stages of the process, is grounded.

It is shown that the critical parameters of the process of obtaining the medicine Lesfal are contents of impurities and ethyl alcohol. It is proposed for the rapid analysis of ethanol to use in the medicine a method of osmolality and to control impurities of lysophosphatidylcholine – calorimetry method.

*Електронна адреса для листування з авторами: gbors64@mail.ru*

*В. О. РАДІОНОВА<sup>1</sup>, канд. фарм. наук, доцент,*

*В. О. ШАПОВАЛОВА<sup>1</sup>, д-р фарм. наук, проф.,*

*В. В. ШАПОВАЛОВ<sup>2</sup>, д-р фарм. наук, проф., А. О. КАЗЯЙЧЕВА<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Харківська медична академія післядипломної освіти*

<sup>2</sup>*Департамент охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації*

### **ФАРМАЦЕВТИЧНЕ І МЕДИЧНЕ ПРАВО: РЕЖИМ КОНТРОЛЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ АЛКОГОЛЬНОЇ АДИКЦІЇ**

**Ключові слова:** фармацевтичне і медичне право, режим контролю, лікарські засоби, алкогольна адикція

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я шкідливе вживання психоактивної речовини (ПАР) алкоголю є глобальною проблемою, яка становить загрозу для здоров'я як окремих людей, так і всього суспільства. Тривале зловживання алкоголем щорічно призводить до 2,5 мільйонів смертельних випадків, породжує негативні соціально-економічні та медичні проблеми. Заподіяна алкоголем шкода виходить далеко за рамки фізичного і психічного здоров'я людини, що потребує комплексного лікування хворих з алкогольною адикцією [1–3]. Тому актуальним науковим завданням є використання у фармакоterapiї алкогольної адикції ефективних, якісних, безпечних та доступних лікарських засобів (ЛЗ).

**Мета** роботи – дослідити режим контролю ЛЗ, які використовують у фармакоterapiї алкогольної адикції на засадах фармацевтичного і медичного права.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Матеріалами дослідження слугували протоколи надання медичної наркологічної допомоги, затверджені наказом Міністерства охорони здоров'я України № 681 від 21.09.2009 р.; Державний формуляр лікарських засобів п'ятого випуску, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України № 251 від 29.03.2013 р.; інструкції для медичного застосування ЛЗ; історії хвороби пацієнтів з алкогольною адикцією, які проходили лікування в наркологічній клініці «Авіценна» під керівництвом доцента Чуєва Ю. Ф. Під час виконання досліджень було використано методи документального, порівняльного, системного і табличного аналізу.

#### **Результати дослідження та обговорення**

Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб X перегляду алкогольна адикція (синдром залежності внаслідок вживання алкоголю за кодом F10.2) передбачає поєднання поведінкових, когнітивних та фізіологічних проявів, що розвиваються після багаторазового вживання ПАР алкоголю, серед яких найбільш типовими є сильне бажання вживати ПАР алкоголь; послаблення контролю над прийомом алкоголю; продовження вживання

алкоголю, незважаючи на шкідливі наслідки; висока перевага вживання алкоголю порівняно з іншими видами діяльності та обов'язками; збільшена толерантність; фізіологічний синдром відміни [4]. До клінічних критеріїв синдрому залежності від алкоголю відносять: 1) сильне бажання або почуття нав'язливого потягу до прийому алкоголю; 2) порушена здатність контролювати прийом алкоголю (початок та закінчення вживання або прийняту дозу), про що свідчать споживання ПАР у більшій кількості або протягом більшого періоду часу, ніж був намір, або постійне бажання чи безуспішні спроби скоротити прийом алкоголю або контролювати його вживання; 3) фізіологічний стан відміни, що розвивається у разі прийняття чи скорочення прийому алкоголю, про що свідчить синдром відміни, притаманний для цієї ПАР, або використання такої ж (або схожої) ПАР з метою полегшення чи попередження синдрому відміни; 4) ознаки організації толерантності щодо дії алкоголю, такі як: явне послаблення ефекту за безперервного регулярного прийому однієї і тієї самої дози ПАР або значне підвищення дози, необхідної для досягнення бажаного ефекту, або такої, що спричинює інтоксикацію; 5) постійна стурбованість вживанням алкоголю, що проявляється у тому, що заради вживання алкоголю нехтуються важливі альтернативні витрати отримання задоволення та інші інтереси, або в тому, що витрачається надзвичайно велика кількість часу на діяльність, пов'язану з отриманням та прийомом алкоголю, а також на відновлення після наслідків його вживання; 6) стійке вживання алкоголю всупереч явним доказам шкідливих наслідків, яке проявляється у тому, що особа продовжує вживати його навіть тоді, коли вона інформована щодо природи і ступеня шкоди. Слід зазначити, що три або більше ознак з числа таких проявів мають виникати одночасно упродовж як мінімум одного місяця або, якщо вони зберігаються на більш короткі періоди, періодично повторюватися протягом 12 місяців [4, 5].

Ефективна фармакотерапія алкогольної адикції включає комплексний підхід, що передбачає використання ЛЗ, сеанси психотерапії, фізіотерапії, соціальної адаптації та інші методики [5]. Отже, становило інтерес дослідити режим контролю найтипівіших ЛЗ, які застосовують у фармакотерапії алкогольної адикції (таблиця).

Для встановлення режиму контролю ЛЗ необхідно визначити: а) клініко-фармакологічну групу ЛЗ (КФГ) – це група, що вказує на фармакологічні властивості ЛЗ (код АТС); б) класифікаційно-правову групу ЛЗ (КПГ) – це група, що вказує на профіль безпеки дії ЛЗ на організм пацієнта (наркотичні, сильнодійні, отруйні засоби, психотропні речовини, прекурсори, загальна група тощо); в) номенклатурно-правову групу ЛЗ (НПГ) – це група, що вказує на форму відпуску ЛЗ (рецептурні та безрецептурні) [6]. У схематичному вигляді режим контролю ЛЗ має такий вигляд:

$$PK = KFG + KPG + NPG,$$

де РК – режим контролю;

КФГ – клініко-фармакологічна група;

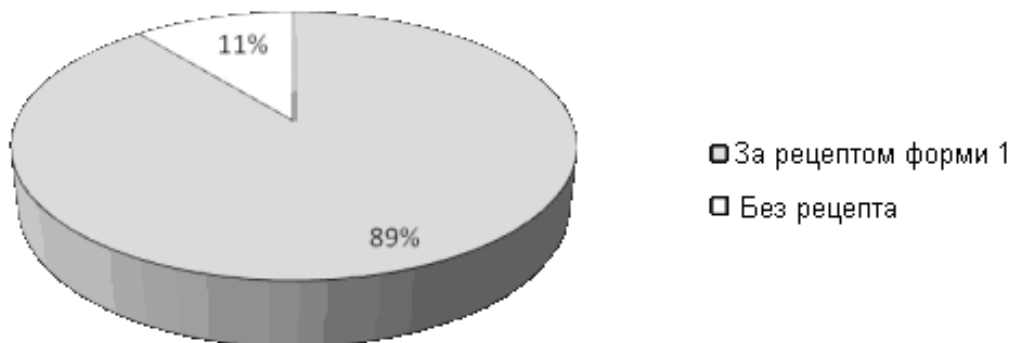
КПГ – класифікаційно-правова група;

НПГ – номенклатурно-правова група.

**Режим контролю найтипівіших лікарських засобів, які використовують у фармакотерапії алкогольної адикції**

№ з/п	Міжнародна непатентована назва ЛЗ	Торгова назва ЛЗ	КФГ	КПГ	НПГ
1	Аргініну глутамат (Arginine glutamate)	Глутаргін	A05BA01 (препарати, які застосовують у разі захворювань печінки, гепатотропні препарати)	Загальна група	Відпуск за рецептом форми 1
2	Гідазепам (Hydazepam)	Гідазепам ІС	N05BA24 (анксіолітики)	Загальна група	Відпуск за рецептом форми 1
3	Гліцин (Glycine)	Гліцисед®, гліцин	N07XX10 (засоби, що діють на нервову систему)	Загальна група	Відпуск без рецепта
4	Глюкоза + кислота аміноцтова + натрію формиат (Glucose + Aminoaceticacid + Sodiumformiate)	Медихронал	N07BB10 (засоби, що застосовують у разі алкогольної залежності)	Загальна група	Відпуск без рецепта
5	Дисульфірам (Disulfiram)	Тетлонг®-250, тетурам, дисульфірам, еспераль	N07BB01 (засоби, що застосовують у разі алкогольної залежності)	Загальна група	Відпуск за рецептом форми 1
6	Інозин (Inosine)	Рибоксин	C01EB14 (кардіологічні лікарські засоби)	Загальна група	Відпуск за рецептом форми 1
7	Карбамазепін (Carbamazepine)	Карбамазепін, мезакар®, тимоніл®, фінлепсин®, тегретол®	N03AF01 (протиепілептичні засоби)	Загальна група	Відпуск за рецептом форми 1
8	Кокарбоксілаза (Cocarboxylase)	Кокарбоксілаза	A11DA (прості препарати вітаміну В1)	Загальна група	Відпуск за рецептом форми 1
9	Магнію сульфат (Magnesium sulfate)	Магнію сульфат, кормагнезін®	B05XA05 (кровозамінники та інфузійні розчини, розчини електролітів)	Загальна група	Відпуск за рецептом форми 1
10	Манит (Mannitol)	Маніт, манітол	B05BC01 (розчини осмотичних діуретиків)	Загальна група	Відпуск за рецептом форми 1
11	Налтрексон (Naltrexon)	Антаксон, вівітрол, налтрекс®	N07BB04 (засоби для лікування алкогольної залежності)	Загальна група	Відпуск за рецептом форми 1
12	Натрію хлорид (Sodium chloride)	Натрію хлорид, фізіодоза	B05XA03 (плазмозамінні та дезінтоксикаційні розчини)	Загальна група	Відпуск за рецептом форми 1
13	Натрію хлорид + калію хлорид + натрію гідрокарбонат	Трисоль	B05BB01 (плазмозамінні та дезінтоксикаційні розчини)	Загальна група	Відпуск за рецептом форми 1
14	Ондансетрон (Ondansetron)	Зофран™, ондем, зофетрон, сетронон, осетрон®, ондансетрон, емесетрон, еметрон, емесет®	A04AA01 (протиблювотні засоби і препарати, що усувають нудоту; антагоністи 5HT3-рецепторів серотоніну)	Загальна група	Відпуск за рецептом форми 1
15	Піридоксин (вітамін В6) Pyridoxine (Vit B6)	Піридоксин	A11HA02 (прості препарати вітамінів)	Загальна група	Відпуск за рецептом форми 1
16	Тіаміну хлорид (вітамін В1) Thiamine (Vit B1)	В1 тіаміну хлорид	A11DA01 (прості препарати вітамінів)	Загальна група	Відпуск за рецептом форми 1
17	Фуросемід (Furosemide)	Фуросемід, лазикс®	C03CA01 (високоактивні діуретики, прості препарати сульфамідів)	Загальна група	Відпуск за рецептом форми 1
18	Ціанамід (Cianamid)	Колме	N07BB (засіб, що застосовують у разі алкогольної залежності)	Загальна група	Відпуск за рецептом форми 1

Із даних таблиці випливає, що у фармакотерапії синдрому залежності внаслідок вживання ПАР алкоголю використовують ЛЗ однієї й тієї самої класифікаційно-правової групи «загальна група», проте різних клініко-фармакологічних і номенклатурно-правових груп. Більшість ЛЗ для лікування алкогольної адикції за клініко-фармакологічною ознакою відносять до засобів, що впливають на нервову систему (N) – 17 ЛЗ (7 МНН – карбамазепін, гідазепам, ціанамід, дисульфірам, налтрексон, глюкоза + кислота амінооцтова + натрію форміат, гліцин), систему травлення і метаболізм (A) – 13 ЛЗ (5 МНН – ондансетрон, аргініну глутамат, кокарбоксілаза, тіаміну хлорид, піридоксин). Ринок цих ЛЗ переважно представлено препаратами, які відпускають за рецептом форми 1, що займає 89% (рисунок). Найдоступнішими серед ЛЗ, які відпускають з аптек без рецепта лікаря, є гліцисед®, гліцин, медихронал [7–10].



**Рис. Розподіл лікарських засобів у фармакотерапії алкогольної адикції за номенклатурно-правовою ознакою**

Таким чином, на засадах фармацевтичного і медичного права за допомогою діючих нормативно-правових та інструктивно-методичних документів визначено режим контролю ЛЗ, які використовують у фармакотерапії алкогольної адикції, за клініко-фармакологічною, класифікаційно-правовою та номенклатурно-правовою ознаками [7–10].

### **Висновки**

1. Здійснено дослідження режиму контролю лікарських засобів по 18 міжнародним непатентованим назвам, що відповідає 40 торговим назвам лікарських засобів, які використовують у фармакотерапії алкогольної адикції на засадах фармацевтичного і медичного права.

2. На підставі дослідження режиму контролю лікарських засобів з'ясовано, що у фармакотерапії алкогольної адикції використовують лікарські засоби загальної класифікаційно-правової групи, з яких 37 відпускають за рецептом форми 1, а 3 препарати мають безрецептурну форму відпуску, зокрема це гліцисед®, гліцин, медихронал.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Мишаев В. Д., Сосін І. К., Овчаренко М. О., Єршова О. А.* Наркологія: актуальні питання. – Львів: Медицина світу, 2010. – 280 с.
2. *Shapovalov V. V. (Jr.), Shapovalova V. A., Shapovalov V. V., Shuvera E. V.* Development of algorithms foren sictraining pharmaceutical seizures from illegal substance as anelement of patient protection // *Europ. Appl. Sci.* – 2013. – V. 2, N 5. – P. 197–199.
3. *Shapovalov V. V. (Jr.), Shuvera O. V.* Forensi can devidence pharmacy: monitoring problems of alcohol dependence in the western region of the country [Electronic resource] // *E-Journal: Res. Bull. S World «Moderns scientific research and the irpractical application».* – 2013. – V. J21306-014. – P. 90–93. – Access: <http://www.sworld.com.ua/index.php/ru/e-journal/the-content-of-journal/j213/20935-j21306>
4. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://mkb-10.com/>
5. Наказ МОЗ України від 21.09.2009 р. № 681 «Про затвердження Протоколів надання медичної наркологічної допомоги» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://medstandart.net/browse/3277>.
6. *Шаповалова В. А., Сосін І. К., Бутенко Г. М. и др.* Фармацевтическое право в наркологии. – Харьков: Факт, 2004. – 800 с.
7. Державний формуляр лікарських засобів. Вип. 5. – К., 2013. – 1790 с.
8. Наказ МОЗ України від 29.03.2013 р. № 251 «Про затвердження Державного формуляру лікарських засобів». [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20130329\\_0251.html](http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130329_0251.html)
9. Наказ МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360 «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>
10. *Риценко О. О., Шаповалова В. О., Шаповалов В. В.* Медичне та фармацевтичне право: формулярна система в Україні // *Наукові дослідження та їх практичне застосування. Сучасний стан та шляхи розвитку 2013: 36. наук. праць S World міжнар. наук.-практ. конф., 1–12 жовт. 2013 р.* – Иваново: Маркова А. Д., 2013. – ISSN 2224-0187. – Вип. 3, Т. 48. – ЦИТ: 313-0434. – С. 7–11.

Надійшла до редакції 17. 07. 2014.

*В. А. Радионова<sup>1</sup>, В. А. Шаповалова<sup>1</sup>, В. В. Шаповалов<sup>2</sup>, А. А. Казяйчева<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Харьковская медицинская академия последипломного образования*

<sup>2</sup> *Департамент здравоохранения Харьковской областной государственной администрации*

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ И МЕДИЦИНСКОЕ ПРАВО: РЕЖИМ КОНТРОЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ АЛКОГОЛЬНОЙ АДДИКЦИИ

**Ключевые слова:** фармацевтическое и медицинское право, режим контроля, лекарственные средства, алкогольная аддикция

## АННОТАЦИЯ

Длительное злоупотребление алкоголем ежегодно приводит к 2,5 миллионам смертельных случаев, порождает негативные социально-экономические и медицинские проблемы. Причиненный алкоголем вред выходит за рамки физического и психического здоровья человека, нуждается в комплексном лечении больных с алкогольной аддикцией. Поэтому актуальной научной задачей является использование в фармакотерапии алкогольной аддикции эффективных, качественных, безопасных и доступных лекарственных средств.

Цель работы – исследовать режим контроля лекарственных средств, используемых в фармакотерапии алкогольной аддикции на основе фармацевтического и медицинского права.

Материалами исследования были протоколы оказания медицинской наркологической помощи; Государственный формуляр лекарственных средств пятого выпуска; инструкции для медицинского применения лекарственных средств; истории болезни пациентов с алкогольной аддикцией. При проведении исследований были использованы методы документального, сравнительного, системного и табличного анализа.

Исследован режим контроля лекарственных средств по 18 международным непатентованным наименованиям, что соответствует 40 торговым названиям лекарственных средств, используемых в фармакотерапии алкогольной аддикции, на основе фармацевтического и медицинского права. Выяснено, что большинство лекарственных средств для лечения алкогольной аддикции по клинико-фармакологическому признаку относятся к средствам, влияющим на нервную систему (N) – 17 лекарственных средств, пищеварительную систему и метаболизм (A) – 13 лекарственных средств. Установлено, что в фармакотерапии алкогольной аддикции используют лекарственные средства общей классификационно-правовой группы, из которых 37 отпускаются по рецепту формы 1, а 3 имеют безрецептурную форму отпуска, в частности это глицисед ®, глицин, мидихронал.

V. A. Radionova<sup>1</sup>, V. A. Shapovalova<sup>1</sup>, V. V. Shapovalov<sup>2</sup>, A. A. Kazyaycheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education

<sup>2</sup>Department of Healthcare of Kharkiv regional state administration

## PHARMACEUTICAL AND MEDICAL LAW: CONTROL MODE FOR THE MEDICINES FOR ALCOHOL ADDICTION PHARMACOTHERAPY

**Key words:** pharmaceutical and medical law, control mode, medicines, alcohol addiction

### ABSTRACT

Prolonged alcohol abuse leads to an annual 2.5 million of deaths, generates negative social, economic and medical problems. Caused by alcohol, harm goes beyond the physical and mental health needs in the complex treatment of patients with alcohol addiction. Therefore, actual scientific problem is the use in the pharmacotherapy of alcohol addiction of the effective, high quality, safe and affordable medicines.

Purpose of the work is to explore the control mode of the medicines that used in the pharmacotherapy of alcohol addiction based on pharmaceutical and medical law.

Research materials were the protocols of medical drug treatment approved; National Drug Formulary of the fifth issue; the instructions for medical use of drugs, case histories of patients with alcohol addiction. During the research the methods of documentary, comparative, systemic and tabular analysis were used.

Researched the control mode for the medicines by 18 international nonproprietary names, which corresponds to 40 trade names of drugs used in the pharmacotherapy of alcohol addiction, based on pharmaceutical and medical law. Found that the majority of the medicines for the treatment of alcohol addiction based on clinical and pharmacological agents are affecting the nervous system (N) – 17 drugs, digestive system and metabolism (A) – 13 medicines. Established that pharmacotherapy of the alcohol addiction use medicines of general classification and legal groups, of which 37 sold by prescription of form 1, and 3 have the OTC form of sell in particular is glitsised ®, glycine, medihronal.

*Електронна адреса для листування з авторами: [krisa83@bk.ru](mailto:krisa83@bk.ru)*



