

З М І С Т

НООФАРМАЦІЯ

Загорій Г.В. Альтернативні технології, стратегія та механізми державних, недержавних, суспільних та реінжиніринг-процесів реімбурсації у розв'язанні соціальноорієнтованих проблем 3

ЕКСТЕМПОРАЛЬНЕ ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Євстрат'єв Є.Є., Калинюк Т.Г., Бойко О.П. Вивчення можливостей аптечних закладів міста Львова з екстемпорального виготовлення лікарських засобів в умовах надзвичайних ситуацій 11

АНАЛІЗ РИЗИКІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ

Шкляєв С.А. Підхід до обґрунтування меж попередження та тривоги для процесів на фармацевтичному підприємстві 17

МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

Кривов'яз О.В., Голод А.С. Фінансове планування як основна функція менеджменту аптечного підприємства 20

РОЗЧИНИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Алмакаєва Л.Г., Доля В.Г. Мембранно-мікроскопічний контроль механічних включень в парентеральних лікарських засобах 24

ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Шаповалов В.В.(мол.), Лінський І.В. Вплив генетичних та середовищних компонент на розвиток адитивної залежності у наркопацієнтів з девіантною поведінкою (судово-фармацевтичні аспекти) 30

Шаповалова В.О., Малініна Н.Г., Шаповалов В.В., Мовсіян А.Г. Фармацевтичне право: судово-фармацевтичне виявлення ризиків від вживання психоактивних речовин у складі препаратів для схуднення 35

ЮВІЛЕЇ

Корнієвський Ю.І. З нагоди ювілею однокурсника та колеги професора Миколи Сергійовича Фурси 38

Ніженковська І.В., Мисник О.Ф. Шамрай Євгеній Федорович (14.07.1911–04.07.1980). До 100-річчя від дня народження 40

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Заярнюк Н.Л., Черпак О.М., Кричківська А.М., Паращин Ж.Д., Федорова О.В., Собетов Б.Г., Новіков В.П. Комбінована ін'єкційна емульсія пролонгованої дії налтрексону та дисульфіраму для лікування пацієнтів з наркотичною та алкогольною залежностями 44

Немченко А.С., Косяченко К.Л. Дослідження міжнародного досвіду впровадження оцінки технологій в охороні здоров'я 50

Бондаренко Н.Ю., Блажеєвський М.Є. Кількісне визначення дипіридамолу методом хемілюмінесценції 55

| | |
|---|----|
| <i>Подплетня О.А., Поета О.М., Мамчур В.Й.</i> Порівняльний аналіз імунотропної, антиноцицептивної та антициклооксигеназної активності індотрилу та натрію диклофенаку | 60 |
| <i>Мищенко І.О., Тихонов О.І.</i> Фізико-хімічні дослідження субстанцій крему «Артифлекс ультра» протизапальної та хондропротекторної дії | 66 |
| <i>Кустова С.П., Бойко М.О.</i> Розробка технології мазі фенсукциналу | 71 |
| <i>Блажесєвський М.Є., Шлюсар О.І., Кисіль О.П.</i> Вольтамперометричне визначення дипразину у вигляді сульфоксиду, одержаного за допомогою калію пероксомоносульфату | 75 |
| <i>Бельтюкова С.В., Бичкова Г.О.</i> Люмінесцентне визначення суми поліфенольних сполук у лікарських рослинах | 82 |
| <i>Гудзенко А.В., Цуркан О.О., Ковальчук Т.В.</i> Використання речовин-маркерів – сучасний підхід до стандартизації багатокомпонентних лікарських засобів рослинного походження | 87 |
| <i>Дроговоз С.М., Марчишин С.М., Щокіна К.Г., Козир Г.Р., Баєв О.О.</i> Експериментальне дослідження фармакологічної активності настоянки настуриці на моделі некротичних виразок у шурів | 92 |
| <i>Коновалова О.Ю., Джан Т.В., Шураєва Т.К., Клименко С.В., Колядич О.П., Передерій Ю.І.</i> Дослідження вмісту полісахаридів у плодах калини зморшкуватолистої (<i>Viburnum rhytidophyllum hemsl.</i>) | 96 |
| <i>Дем'яненко Д.В.</i> Дослідження складу ліпофільних сполук в дифторхлорметанових екстрактах суцвіть липи | 99 |

До відома авторів!

Адреса редакції:

03057, м. Київ-57, вул. Ежена Потьє, 14, кімната 205.

Тел./факс (+38044) 536-13-37.

**Свідоцтво про реєстрацію КВ 16485-4957ПР від 24.03.2010 р.
Журнал включено до переліку видань, визнаних ВАК України.**

З а с н о в н и к и: 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».

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 5, вересень-жовтень, 2011. Двомісячний науково-практичний журнал. Заснований у 1928 р. Видавець ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03151, м. Київ, вул. Ушинського, 40.

Рекомендовано до друку Науково-експертною радою Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України» 29.07.2010 р., протокол № 7.

Головний редактор О.О.Цуркан.
Редактор Т.К.Семенюк. Коректор О.М.Романенко.
Технічний редактор Т.А.Тромса. Верстка І.В.Медвідь.

Здано до набору 04.01.2012 р. Підписано до друку 04.02.2012 р. Формат 70x108/16.
Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 18.2. Обл. вид. арк. 13.0. Ум. фарбо-відб. 13.0.
Наклад 200. Зам. №10516.

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

Адреса редакції: 03057, Київ-57, вул. Ежена Потьє, 14, кім. 205. Тел./факс. 536-13-37.
Офіційний сайт «Фармацевтичного журналу»: <http://www.pharmjournal.info>

АЛЬТЕРНАТИВНІ ТЕХНОЛОГІЇ, СТРАТЕГІЯ ТА МЕХАНІЗМИ ДЕРЖАВНИХ, НЕДЕРЖАВНИХ, СУСПІЛЬНИХ ТА РЕІНЖІНІРИНГ-ПРОЦЕСІВ РЕІМБУРСАЦІЇ У РОЗВ'ЯЗАННІ СОЦІАЛЬНО-ОРІЄНТОВАНИХ ПРОБЛЕМ

Ключові слова: ноофармація, реімбурсація, ціна, актуарність, лікарські засоби, стратегія управління, реінжиніринг, емерджентність

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

Ноофармація з точки зору емерджентних властивостей – це система, що вивчається у взаємозв'язку з її підсистемами, компонентами, елементами і передбачає не просто досягнення конкретної мети, а власне аналіз минулого, сучасного стану та стратегічну перспективу майбутнього розвитку. Тобто мета – це кінцевий результат, а шлях досягнення мети – це об'єкт і завдання дослідника [1, 2, 14].

Реінжиніринг – процеси в фармації, антиейджинг як нова філософія сучасної медицини, реімбурсація, актуарність, ноофармація, ноетика у фармацевтичному глосарії – слід визнати як нововведені поняття. Хоча, наприклад, термін «реінжиніринг» уживають зовсім небагато років, більшість теорій, на яких він базується, виникли значно раніше [3, 13, 19, 23]. Так, в 1986-х рр. у багатьох організаціях було запроваджено систему загального управління якістю (Total Quality Management – TQM) [4].

Таким чином, реінжиніринг процесів (англ. *engineering* – проектувальний, лат. *ingenium* – винахідливість, вигадка) – створення цілком нових, більш ефективних бізнес-процесів без обліку наявних. Реінжиніринг-процес – це інструмент, спеціально розроблений для використання в обставинах, характерних під час економічних зламів і криз, які вимагають масштабних змін, забезпечити які раніше було неможливо. Основна мета реінжиніринг-процесів – це виживання в екстремальній ситуації. Об'єктом реінжинірингу не є організація, компанія, фірма, відділи та їхні технічне, технологічне забезпечення й сучасність засобів виробництва – це процеси, власне робота, що виконував персонал, та його роль в ефективності цих процесів. Кадрова складова, компетентність персоналу, їх навчання, найважливіший вид ресурсів, необхідних для запуску реінжинірингового проекту. І менеджер вищої ланки з лінійною відповідальністю, і робітник найпростішої професії (особливо в галузі фармації) – це конкретні люди, які прискорюють або пригальмовують наміри керівника як лідера фірми, що санкціонує й мотивує реінжинірингові великомасштабні, локальні й тактичні заходи [4, 11, 15]. Отже людський фактор на шляху досягнення ефективності виробництва істотно впливає на перетворення ключових стратегічних ініціатив прискореного розвитку підприємства. Останнє відноситься до реінжинірингу стратегії менеджменту управління персоналом [1, 2, 5, 8, 10].

Метою дослідження є розробка альтернативних технологій та практичне втілення механізмів щодо комплексного надання медичних, фармацевтичних, транспорт-

них та кур'єрських послуг на підставі аргументованих реінжинірингових, реімбурсаційних розрахунків та повернення коштів за ліки.

Аналіз публікацій щодо методологічних стратегій у розв'язанні проблеми

Розглядаючи проблему у загальному контексті з науковими і практичними завданнями ми, крім вищенаведених трактувань терміну «реінжиніринг», стикнулися з іншими неоднозначно визначеними термінами «реімбурсація» та «актуарність». Так, у «Вікіпедії» терміни «актуарність», або «актуарні розрахунки» відносяться, як правило, до розрахункових тарифних ставок страхування на основі методів математичної статистики. Актуарні розрахунки застосовуються у всіх видах страхування, які підпорядковані законам великих чисел. Їх відображають у вигляді математичних формул, механізмів створення і витрат страхового фонду, довгострокових страхових відносин, які прямо пов'язані з продовженням життя населення, тобто страхуванням життя і пенсійного страхування. Актуарні розрахунки проводять актуарії – це громадяни, які мають кваліфікаційний атестат і здійснюють на підставі трудової угоди або цивільного правового договору зі страховиком діяльність з розрахунками страхових тарифів, страхувальних резервів страховика, оцінки його інвестиційних проектів з використанням актуарних розрахунків. Методологія теорії актуарних розрахунків як галузі науки були закладено у XVIII ст., зокрема вченими Граунтом Де Віттом, Галлей Д. Додсоном. Вона базується на використанні теорії ймовірності демографічної статистики та довгострокових фінансових розрахунків [8, 9, 16–18, 22, 24].

Розглядаючи джерела досліджень щодо формування концептуальних характеристик альтернативних методологій в технології моделювання реімбурсаційної, або актуарної системи, з позицій реінжинірингових підходів, стає очевидним необхідність безпосереднього задіяння цих компонентів як обов'язкових складових системи страхової та сімейної медицини фармації. При цьому реімбурсація та усвідомлене її розуміння як сфери окремої специфічної науки є надзвичайно важливим фактором комплаєнтності всіх учасників задіяних в рішенні важливих проблем соціального спрямування.

Разом з тим до цього часу не існує єдиного підходу до трактування самого поняття «реімбурсація». Частіше автори наукових публікацій застосовують лише деякі частини слова, відриваючи їх від цілого. Наприклад, спрощують систему реімбурсації, ототожнюючи її з простим відшкодуванням витрат за деякі лікарські засоби пільгових категорій хворих, порівнюючи з організаціями, які спеціалізуються у галузі технологій охорони здоров'я, включаючи фармакотерапію (Hals Technology Assessment – HTA) [4, 18].

Дійсно, в багатьох європейських країнах з гарантованим державним фінансовим покриттям реімбурсаційних витрат програма HTA містить багато питань, таких як: встановлення або індексації ціни лікарського засобу, особливо для VEN-групи (Vita – життя, Essential – необхідні, Nonessential – рекомендовані лікарські засоби), які зіставляють з міжнародними індикаторами цін, рекомендованими ВООЗ. У межах національних проблем HTA можна вирішувати широкий спектр питань реімбурсації, тобто повернення витрат на лікування населення з боку держави. У деяких країнах у компетенції HTA перебуває розробка національних станів лікування [6, 7–12].

В Україні з прийняттям Формулярної системи зроблено важливий крок у бік HTA та реімбурсації. Однак, інша група дослідників, вчених і практиків мають дещо інший підхід, формуючи уявлення, що реімбурсація – повернення вартості окремо визначеної фармацевтичної продукції з боку держави. Дійсно, в Україні періодично встановлюються, переглядаються Переліки лікарських засобів, які повністю або частково

закуповуються за державні (бюджетні) кошти. Окрім цього Державною інспекцією з контролю якості лікарських засобів (2011) підготовлені сучасні вимоги Порядку декларації оптово-відпускних цін на лікарські засоби та виробу медичного призначення і введення державного Реєстра на них. Це свідчить про необхідність встановлення виправданої ціни на лікарські засоби в межах платездатності пацієнта, можливостей держави та збалансованих інтересів виробника і реалізатора ліків [12, 18, 21, 25–27].

Незважаючи на гострі дискусії, пов'язані з даним проектом, можна стверджувати, що Україна рухається у правильному напрямі. Держава розробляє вимоги й умови, за яких суб'єкт господарчої діяльності фармацевтичної галузі надає правдиву інформацію про собівартість продукції. Однак слід враховувати, що в країнах Європи реімбурсаційні витрати компенсуються державою за рахунок національних страхових фондів. Втілення в Україні страхової медицини та фармації дасть змогу забезпечити доступність населення до лікарських засобів на належному рівні, якісно задіювати всі джерела фінансування та реімбурсацію повернення витрат як державою, так і будь-якою благодійною, недержавною організацією, установою, підприємством незалежно від їхніх форм власності та підпорядкування.

У такому контексті можна розглядати реімбурсацію, як окрему автономну систему єдиної методологічної стратегії і тактики у сфері технологій охорони здоров'я, як взаємопов'язану і взаємопідживлюючу систему в організації технології охорони здоров'я, включаючи фармакотерапію (НТА).

Слід відзначити, що провідні вчені (проф. А.С.Немченко та А.Н.Котвицька) у Фармацевтичній енциклопедії (Харків, 2010) вперше фіксують узагальнене всеохоплююче поняття «реімбурсація». Уперше реімбурсація наводиться як розгорнута формула моделювання необмежених організаційно-методичних версій та джерел виплати реімбурсацій, що сприймається як система, до якої органічно долучаються всі її компоненти, їх внутрішні та зовнішні взаємозв'язки. Поняття терміну трактується так: «Реімбурсація (англ. *reimbursement* – виплата компенсацій) – загальноприйнята назва в міжнародній практиці охорони здоров'я процесу, за допомогою якого система охорони здоров'я впливає на доступність лікарських препаратів (ЛП), медичних послуг та фармацевтичної допомоги для населення. Основний принцип фармацевтичної допомоги – забезпечення економічної (ціни) і фізичної (наявність на ринку країни) доступності ЛП для всіх верств населення, що забезпечується функціонуванням механізму державного регулювання ціноутворення». «Реімбурсація є соціально-економічною системою, метою якої є забезпечення доступності ЛП та фармацевтичної допомоги в цілому, суб'єктом якої є уповноважені органи, що здійснюють компенсаційні виплати з певних джерел фінансування, об'єктом – певні категорії захворювань та хворих». Соціально-економічну стратегію функціонування системи реімбурсації умовно поділяють на дві підсистеми, які діють у тісному взаємопідживлюючому зв'язку як окремі автономні системи: державна і недержавна системи реімбурсації. Недержавна система реімбурсації припускає використання джерел фінансування і компенсації вартості ЛП як за рахунок суспільних внесків, так і внесків добровільних фондів. Компенсація коштів на амбулаторне лікування може ґрунтуватися на двох механізмах. Перший – передбачає повернення витрат застрахованому пацієнту за надані медичні або фармацевтичні послуги на витрачену суму через безпосередні зв'язки зі страховою компанією. Другий – компенсація витрат пацієнта здійснюється за рахунок компенсаційних коштів, які надходять безпосередньо від страхової компанії на підставі домовленості (угоди) між страховим фондом, медичним та аптечним закладами [11, 18].

Разом з тим вкрай обмежене державне (бюджетне) фінансування уповільнює про-

цес втілення державної страхової медицини та фармації. На жаль, до цього часу аргументованих, науково обґрунтованих, апробованих на практиці й врегульованих аксіоматичних підстав, механізмів, методів, методології втілення цілісної системи реімбурсації в Україні не існує.

Це дослідження присвячено саме розробці локальної альтернативної (гіпотетичної) технології моделювання стратегії і тактики «реінжиніринг» – реімбурсаційних процесів на рівні окремого підприємства ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Вони вибудовані у взаємозв'язку з рішенням загальних національних програм соціального захисту та гарантій громадян України.

Основні матеріали досліджень з обґрунтування отриманих наукових даних

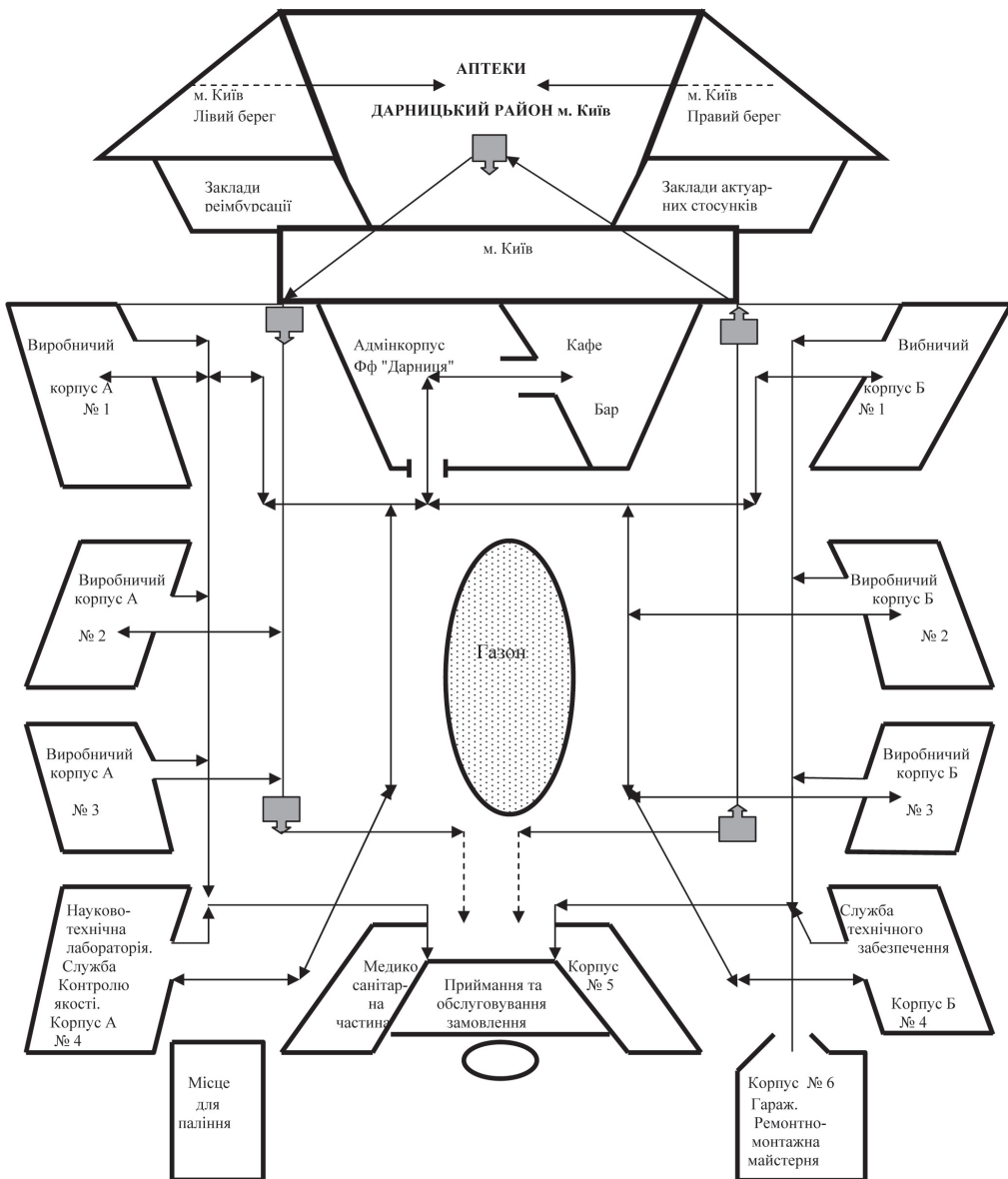
Основні альтернативні технології моделювання стратегії, тактики, методи, прийоми, засоби та принципи реінжиніринг-реімбурсаційних процесів діяльності недержавного суб'єкта діяльності на прикладі ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» адаптовано до загальнодержавних програм соціально оздоровчого, виробничо-побутового, культурного спрямування. Реінжиніринг – реімбурсаційні процеси (РРП), у сукупності спрямовані на підвищення індексу духовного та фізичного оздоровлення працівників і ветеранів фірми. РРП повністю узгоджуються з нормативно-правовими чинниками, які врегульовують таку діяльність та не вступають у юридичний конфлікт з чинним законодавством України. Колективний договір (КД) фірми повністю відповідає нормам Закону України «Про колективні договори». Зокрема у КД фірми є посилання на ст. 44 Закону щодо направлення додаткових коштів не менш як 0,3 % від фонду заробітної плати на фізкультурно-спортивні-оздоровчі та культурно-виховні заходи. Хоча тепер механізм застосування ст. 44 потребує деяких трансформацій, оскільки в зазначеному Законі такі кошти перераховуються первинним профспілковим організаціям. У разі їх відсутності ускладнюється використання таких коштів.

Обходячи аналогічні ускладнення, трудовий колектив співпрацівників вносить до колективного договору норми прямої дії, спрямовані на реалізацію наведених заходів та РРП, узаконюючи використання адміністрацією додаткових коштів на поліпшення умов праці, оздоровчих та інших заходів. Реалізуючи умови колективного договору фірми, в КД передбачені стимулювальні преміальні фонди, які використовуються для заохочення осіб, які не палять або кинули палити. Згідно з КД сума збереженої соціальної премії трансформується (за наявності коштів) у виробничі премії, які згідно з законодавством прирівнюються до заробітної плати.

За вищезначених причин згідно зі ст. 44 Закону України «Про колективні договори» <0,3% від планового фонду заробітної плати реімбурсаційних витратних коштів (в сумі), передбачених на обов'язкові медично-профілактичні та заходи щодо проведення обов'язкової щорічної диспансеризації, особі, у разі їх порушення, не відшкодовуються разові щорічні додаткові нарахування для їх оздоровлення. Ці кошти, якщо працівник сам не дбає і не піклується про стан свого здоров'я, безпосередньо перерозподіляються і спрямовуються на зміцнення матеріально-технічної бази медико-санітарної частини фірми.

Одночасно запроваджено модель РРП для часткового або повного (окремих категорій працюючих) відшкодування коштів на компенсацію витрат на дієтичне та загальне харчування працівників на засадах попереднього замовлення, нахшталт організації системи харчування у санаторно-курортних і оздоровчих закладах відпочинку. Такі заходи дали можливість значно скоротити час на харчування, збільшити час на відпочинок в обідню перерву, підвищити працездатність та ефективність працюючого персоналу фірми (блок-схема).

Блок-схема алгоритмспрямованих заходів щодо системного забезпечення персоналу ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» ліками та організованим харчуванням



Слід підкреслити, що заходи, розроблені нами, базуються не на примусових принципах, а на комплаєнтноспрямованих й усвідомлено сприйнятих підходах і дотриманні рекомендацій спеціалістів відносно профілактики захворювань; дієтичного, профілактичного і збалансованого харчування та вітамінотерапії, техніки безпеки санітарно-гігієнічного режиму. Таке ставлення скореговує витрати, а зекономлені кошти як непередбачені непланові доходи розширюють можливості в рішенні соціально-спрямованих завдань та надання додаткових адресних преференцій окремим категоріям працівників фірми. Заходи стимульовального, а не пригнічувального характеру підвищують мотиваційний інтерес реінжиніринг-процесів та перспектив їх втілення.

Одночасно розроблено програму розв'язання комплексної проблеми централізованого забезпечення працівників та ветеранів ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» ліками та організованим харчуванням.

ця» лікарськими засобами та часткової або повної (для певних категорій) реімбурсації витрат ліків на замовлення та доставку їх до споживача. Розроблена програма реалізується за надзвичайно тривіальною, але суперективною схемою і моделюється за двома напрямками. По-перше, планово-профілактичні заходи: планова вітамінотерапія, профілактика, щеплення, заходи санітарно-гігієнічного контролю, техніки безпеки, поліпшення умов праці є невід'ємною частиною Колективного договору між трудовим колективом фірми та адміністрацією, виконання якої є обов'язковим для сторін, що підписали КД.

По-друге, інноваційні складові реінжиніринг-реімбурсаційних процесів здійснено за розробленою схемою повного повернення витрат для окремих груп, а саме: 13 категорій хворих, що мають законне право на компенсацію, а також згідно з переліком захворювань, лікарські засоби для лікування яких з аптечних закладів відпускаються безкоштовно або на пільгових умовах, але не завжди компенсуються державою, у зв'язку з вкрай недостатнім бюджетним фінансуванням. Практична складова реалізації програми забезпечення працівників та непрацюючих ветеранів фірми полягає в тому, що кожен претендент щодо реімбурсації витрат на ЛП надає у медико-санітарну частину виписаний лікарем рецепт для подальшого його обслуговування. Спеціально виділений фірмою «Дарниця» транспорт використовується для реалізації програми, а саме забезпечення ліками визначених категорій хворих, має тісні відносини з аптеками Дарницького району. З цією метою відповідальна особа направляє до відповідної аптеки, на рахунок якої попередньо акумулюються компенсаційні кошти за лікарські засоби за попередньо складеним (лікарем медико-санітарної частини фірми) реєстром. У разі відсутності ліків, що містяться у зведеному реєстрі відповідальна особа знаходить через консультанта-експерта (медпредставника, провізора, клінічного або провізора-консультанта з сімейної фармації) необхідні ЛЗ в інших аптеках за готівкою хворого. Повернення реімбурсаційних витрат за ліки відповідно до оформлених і засвідчених аптекою копій рецептів та касових чеків компенсуються за спеціальним Положенням, затвердженим керівником та узгодженим профспілкою або уповноваженою особою трудового колективу.

В и с н о в к и

Розроблено локальну блок-схему алгоритмспрямованих заходів щодо системного забезпечення персоналу ЗАГ «Фармацевтична фірма «Дарниця» як невід'ємну складову підсистему в моделюванні альтернативних технологій стратегії і тактики прискороного реформування галузі на основі сучасних реінжиніринг-реімбурсаційних процесів, орієнтованих на розв'язання локальних та державних соціально-орієнтованих проблем.

1. *Белошапка В.А.* Стратегическое управление: принципы и международная практика. – Учебник / *В.А.Белошапка, Г.В.Загорий.* – К: Абсолют-В, 1998. – 352 с.

2. *Белошапка В.А.* Стратегическое управление и маркетинг в практике фармацевтических фирм: Учеб. изд-е / *В.А.Белошапка, Г.В.Загорий, В.А.Усенко.* – К: РИА «Триумф», 2001. – 368.

3. *Запорожан В.М.* Шлях до ноетики / *В.М.Запорожан.* – О.: Одес. держ. мед. ун.-т, 2008. – 284 с.

4. *Коваленко С.М.* Реінжиніринг процесів / *С.М.Коваленко* // Фармацевтична енциклопедія. – К.: «МОРІОН». – 2010. – С. 1205.

5. *Котвіцька А.А.* Наукове обґрунтування соціально-етичної моделі працівників аптек у конфліктних ситуаціях/ *А.А.Котвіцька, Н.В.Тетерич* // Метод. реком. – К.: ФОП «Азамаєва В.П.». – 2009. – 27 с.

6. *Крачковська А.М.* Науково-методичні підходи до формування фармацевтичної складової медичного страхування [текст]: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / *А.М.Крачковська*. – К., 2009. – 22 с.

7. Куди крокує українська фармацевтична галузь? [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: <http://www.apteka.ua/29721/>.

8. Методологічні принципи розробки соціально-економічних регулюючих переліків лікарських засобів та виробів медичного призначення [текст]/ укл. *А.С.Немченко, І.В.Курабева*; Національний фармацевтичний університет МОЗ України. – К.: Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України, 2008. – 28 с.

9. Методологія дослідження національної лікарської політики з використанням індикаторів ВООЗ: Метод. рекомендації [текст]/ Укл. *І.В.Пестун, В.М.Толочко*; Нац. фармацевт. ун-т МОЗ України. – Харків: Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України, 2009. – 23 с.

10. *Немченко А.С.* Узагальнення результатів опитування спеціалістів охорони здоров'я з проблем функціонування медичного страхування / *А.С.Немченко, Г.Л.Панфілова* // Фармац. журн. – 2009. – № 2. – С. 45–52.

11. *Немченко А.С.* Реімбурсація / *А.С.Немченко, А.А.Котвіцька* // Фармацевтична енциклопедія. – К.: «МОРІОН». – 2010. – С. 1024.

12. *Панфілова Г.Л.* Актуальність системного підходу у державному регулюванні доступності ліків за умов медичного страхування / *Г.Л.Панфілова* // Фармац. журн. – 2009. – № 6. – С. 17–27.

13. Перший Міжнародний конгрес «Профілактика. Антиейджинг. Україна» // Ліки України. – 2011. – № 5. – С. 1–4.

14. *Пономаренко М.С.* Ноофармація / *М.С.Пономаренко* // Фармацевтична енциклопедія. – К.: «МОРІОН». – 2010. – С. 1003.

15. *Посилкіна О.В.* Концепція ефективного управління фармацевтичними підприємствами в умовах впровадження соціально відповідального маркетингу та менеджменту якості / *О.В.Посилкіна* // Фармац. журн. – 2010. – № 1. – С. 9–15.

16. *Посилкіна О.В.* Логістичний менеджмент фармацевтичного виробництва / *О.В.Посилкіна, Р.В.Сагайдак-Нікітюк, Г.В.Загорій [та ін.]*. – Х.: НФаУ. – 2011. – 772 с.

17. *Шаповалов В.В.* (молодший) Судова фармація, судова наркологія: метод оцінювання схильності до психічних та поведінкових розладів здоров'я внаслідок зловживання психоактивними речовинами / *В.В.Шаповалов (молодший), І.В.Лінський* // Фармац. журн. – 2010. – № 1. – С. 36–42.

18. *Яковлева Л.В.* Фармакоеконіміка: Навч. посібник. – Вінниця: Нова книга, 2009. – 208 с.

Надійшла до редакції 31.10.2011.

Г.В. ЗАГОРИЙ

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, СТРАТЕГИЯ И МЕХАНИЗМЫ ГОСУДАРСТВЕННЫХ, НЕГОСУДАРСТВЕННЫХ, ОБЩЕСТВЕННЫХ И РЕИНЖИНИРИНГ-ПРОЦЕССОВ РЕИМБУРСАЦИИ В РЕШЕНИИ СОЦИАЛЬНО-ОРИЕНТИРОВАННЫХ ПРОБЛЕМ

Ключевые слова: ноофармация, реимбурсация, цена, актуарность, лекарственные средства, стратегия управления, реинжиниринг, эмерджентность

Разработана локальная блок-схема алгоритм-целенаправленных мероприятий относительно системного обеспечения персонала ЗАТ «Фармацевтическая фирма «Дарница» как неотъемлемая составная подсистема в моделировании альтернативных технологий стратегии и тактики ускоренного реформирования отрасли на основе современных реинжиниринг-реимбурсационных процессов, ориентированных на решение локальных и государственных социально-ориентированных проблем.

G.V. Zagoriy, PhD. of Pharmacy. Science

ALTERNATIVE TECHNOLOGY, STRATEGY AND ARRANGEMENTS TO STATE, PRIVATE, PUBLIC PROCESS AND Reengineering REIMBURSATSII in addressing socio-ORIENTATION PROBLEMS

Key words: noofarmatsiya, reimbursatsiya, price, actuarial, medicines management strategy, reengineering, the emergence of

S U M M A R Y

Developed a local block diagram of the algorithm regarding the system of targeted activities to ensure staff of Closed Joint Stock Association «Pharmaceutical company» Darnitsa «as a component neotemlemaya subsystem in the simulation of alternative technologies strategy and tactics of the accelerated sector reform based on current re-engineering processes reimbursatsionnyh-oriented solution of local and state social-oriented problems.

ЕКСТЕМПОРАЛЬНЕ ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

УДК 615.012:614.27](477.83)614.88

Є.Є.ЄВСТРАТЬЄВ, канд. фармац. наук, Т.Г.КАЛИНЮК, д-р фармац. наук, проф.,
О.П.БОЙКО, провізор

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОСТЕЙ АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДІВ МІСТА ЛЬВОВА З ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УМОВАХ НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ

Ключові слова: аптечні заклади, екстемпоральне виготовлення, надзвичайні ситуації, лікарські засоби

Актуальність теми. Досвід ліквідації наслідків відомих надзвичайних ситуацій (НС) техногенного і природного походження свідчить про те, що для проведення ефективного фармацевтичного обслуговування постраждалого населення, медичних формувань і лікувальних закладів необхідно бути готовим виготовляти велику кількість і значний асортимент екстемпоральних лікарських засобів (ЛЗ) [11, 14, 15]. Аналіз ліквідації наслідків НС в Україні і за кордоном свідчить, що гострою проблемою є забезпечення населення ЛЗ екстемпорального виготовлення, організація яких потребує достатньої кількості сучасних технічних засобів та підготовленого персоналу [2]. У зв'язку з цим актуальним є питання дослідження можливостей лікарняних та міжлікарняних аптек з екстемпорального виготовлення ЛЗ в умовах НС.

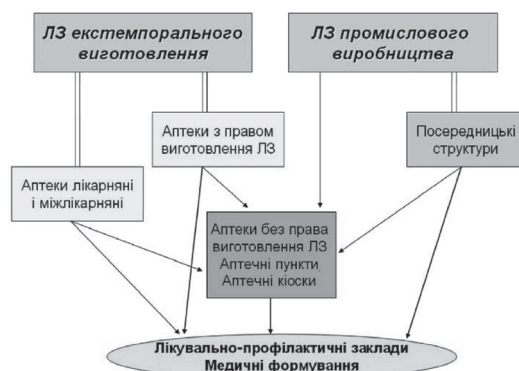
Мета. На основі власних досліджень вивчити сучасний стан забезпечення аптечних закладів м. Львова технічними засобами і субстанціями для екстемпорального виготовлення ЛЗ в умовах ліквідації наслідків НС. Дослідити стан забезпечення аптечних закладів м. Львова фармацевтичним персоналом і його підготовленість до роботи в умовах ліквідації наслідків НС.

Матеріали та методи дослідження

У процесі дослідження використовували методи спостереження й узагальнення, аналізу, синтезу та формалізації. Об'єктами досліджень були лікарняні та міжлікарняні аптеки м. Львова, аптеки з правом екстемпорального виготовлення ЛЗ.

Результати дослідження та їх обговорення

Система фармацевтичного обслуговування населення (СФОН) за своїми цілями, завданнями, функціями, організаційними принципами перебуває у прямій залежності від рівня економічного та соціального розвитку і суспільно-політичної структури суспільства та поряд із соціальною проблемою вирішує економічні питання, зумовлені виробництвом і реалізацією ЛЗ та виробів медичного призначення [5, 9, 10]. Для оцінки можливостей СФОН із забезпечення населення ЛЗ в умовах ліквідації наслідків НС на першому етапі дослідження ми вивчили її організаційну структуру і виділили зв'язки елементів з іншими елементами системи. Шляхи надходження ЛЗ у лікувальні заклади і медичні формування зображено на рисунку.



Шляхи надходження ЛЗ у лікувальні заклади і медичні формування

Виробництво ЛЗ здійснюють промислові підприємства і аптечні заклади, які мають ліцензію на право їх виготовлення. Проте постачання ЛЗ у лікувальні заклади здійснюють не тільки безпосередні виробники, а також інші суб'єкти господарювання, учасники фармацевтичного ринку. Як видно зі схеми, основними постачальниками ЛЗ до лікувальних закладів і медичних формувань є аптечні заклади: лікарняні і міжлікарняні аптеки; аптеки, які мають право на екстемпоральне виготовлення ЛЗ, та аптеки, які такого права не мають і забезпечують лікувальні заклади та медичні формування ЛЗ промислового виробництва від торгових представництв промислових підприємств та інших посередницьких структур. У зв'язку з цим метою наступного етапу дослідження було вивчення матеріально-технічного стану, наявності виробничих приміщень, рівня підготовленості персоналу до роботи в умовах НС лікарняних та міжлікарняних аптек м. Львова, які є однією з важливих ланок СФОН.

Стан і рівень матеріально-технічної бази лікарняних та міжлікарняних аптек у Львівській області на початку 1990-х рр. були одними із найвищих серед інших областей України [7]. Однак відсутність державних асигнувань на модернізацію матеріально-технічної бази аптечних закладів, впровадження ліцензування і різке підвищення вимог ліцензійних умов до екстемпорального виготовлення ЛЗ призвели до конкурентної неспроможності більшості аптечних закладів і зменшення обсягів екстемпорального виготовлення ЛЗ.

Згідно з даними, одержаними нами у Державній інспекції з контролю якості лікарських засобів Львівської області, на території Львівщини функціонує 190 лікувально-профілактичних закладів. За станом на кінець 2010 р. залишилось тільки 67 аптек з правом екстемпорального виробництва. З них 44 аптеки розташовані у м. Львові та 23 аптеки – в районних центрах.

Нині у Львівській області залишилась тільки 21 аптека з правом асептичного виробництва, включаючи 12 лікарняних та міжлікарняних аптек, 9 з яких розташовані у м. Львові.

Вивчення стану матеріально-технічної бази ми проводили методом безпосереднього обстеження лікарняних та міжлікарняних аптечних закладів м. Львова та інших аптек з правом асептичного виготовлення за спеціально складеною нами програмою і вкопюванням необхідних даних з паспортів аптечних закладів, технічних паспортів обладнання і звітно-облікових документів. Дані аптечні заклади стали об'єктом дослідження, оскільки саме для асептичного виготовлення ЛЗ матеріально-технічний стан є найбільш пріоритетним. У результаті проведеного дослідження нами виявлено, що всі аптечні заклади забезпечені виробничими приміщеннями для екстемпорального виготовлення ЛЗ. Проте, окремі виробничі приміщення не відповідають вимогам ліцензійних умов. В усіх обстежених аптеках фасувальні кімнати не обладнані шлюзами. Лише 71,3 % аптечних закладів мають окремі контрольні-маркувальні кімнати, в 28,7 % аптек вони суміщені з іншими виробничими приміщеннями. Практично в усіх аптеках (95,2 %) асептичні блоки обладнані шлюзами і лише в 1 аптеці такий шлюз відсутній. Приміщення для отримання води для ін'єкцій та стерилізації ЛЗ суміщені в 85,7 % обстежених аптек. Лише 28,7 % аптек обладнані окремим кабінетом провізора-аналітика, в усіх інших аптеках він суміщений з іншими виробничими приміщеннями. Наявність виробничих приміщень в обстежених аптечних закладах наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Наявність виробничих приміщень лікарняних та міжлікарняних аптек м. Львова

| Найменування приміщень | К-сть аптек з наявними приміщеннями | |
|---|-------------------------------------|------|
| | абс. | % |
| Асистентська асептична (зі шлюзом) | 20 | 95,2 |
| Асистентська асептична (без шлюзу) | 1 | 4,8 |
| Фасувальна кімната (зі шлюзом) | - | 0 |
| Фасувальна кімната (без шлюзу) | 21 | 100 |
| Контрольно-маркувальна кімната (окрема) | 15 | 71,3 |
| Контрольно-маркувальна кімната (суміщена) | 6 | 28,7 |
| Стерилізаційна для інфузійних розчинів та інших ЛЗ (окрема) | 10 | 47,6 |
| Стерилізаційна для інфузійних розчинів та інших ЛЗ (суміщена) | 11 | 52,4 |
| Приміщення для отримання води для ін'єкцій (окреме) | 3 | 14,3 |
| Приміщення для отримання води для ін'єкцій (суміщене) | 18 | 85,7 |

| | | |
|---|----|------|
| Кабінет провізора-аналітика (окремий) | 6 | 28,7 |
| Кабінет провізора-аналітика (суміщений) | 15 | 71,3 |
| Матеріальна лікарських засобів | 21 | 100 |
| Кімната персоналу і гардеробна | 21 | 100 |
| Кладова для зберігання інвентаря для прибирання | 21 | 100 |
| Туалет | 21 | 100 |

У результаті обстеження основних технічних засобів нами виявлено, що переважна більшість аптек використовує для екстемпорального виготовлення ЛЗ значну кількість апаратів, приладів і пристроїв, які виступили встановлені терміни експлуатації і підлягають списанню з обліку.

Так, для отримання води для ін'єкцій аптечні заклади використовують аквадистиллятори різних марок, переважно Д-25, Д-10, А-10 та ін. З них 33,3% оснащені аквадистилляторами до 1980 р. випуску, 57,1% - до 1990 р., і лише 9,6% - після 2000 р. випуску. Одна аптека оснащена паровим стерилізатором до 1980 р. випуску (4,8%), переважна більшість аптек (80,9%) використовує парові стерилізатори 1980-1990 рр. випуску, лише 2 аптеки (14,3%) оснащені паровими стерилізаторами після 1990 р. випуску. Обладнанням для контролю якості ЛЗ (рН-метрами, рефрактометрами) оснащені усі аптечні заклади. Фотоколориметри є в наявності тільки в 4 аптечних закладах. Наявність основних предметів технічного оснащення аптек за роками випуску наведена нами в табл. 2. Таблиця 2

Наявність основних предметів технічного оснащення аптек за роками випуску

| Найменування предметів технічного оснащення | Кількість аптек, в яких наявні предмети технічного оснащення за роками випуску | | | | | | | |
|---|--|------|---------------|------|---------------|------|--------|------|
| | До 1980 р. | | 1980–1990 рр. | | 1991–2000 рр. | | Всього | |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Аквадистиллятори | 7 | 33,3 | 12 | 57,1 | 2 | 9,6 | 21 | 100 |
| Машини для миття посуду | - | - | - | - | 2 | 9,6 | 2 | 9,6 |
| Шафи сушильні | 5 | 23,8 | 15 | 71,4 | 1 | 4,8 | 21 | 100 |
| Парові стерилізатори | 1 | 4,8 | 17 | 80,9 | 3 | 14,3 | 21 | 100 |
| Термостати | - | - | 3 | 14,3 | - | - | 3 | 14,3 |
| Станки закаточні | 7 | 33,3 | 13 | 61,9 | 1 | 4,8 | 21 | 100 |
| Рефрактометри | - | - | 18 | 85,7 | 3 | 14,3 | 21 | 100 |
| Фотоколориметри | - | - | 4 | 19,1 | - | - | 4 | 19,1 |
| Дозатори рідин автомат. | - | - | - | - | 3 | 14,3 | 3 | 14,3 |
| Рн- метри | - | - | 18 | 85,7 | 3 | 14,3 | 21 | 100 |
| Гігрометри | - | - | 1 | 4,8 | - | - | 1 | 4,8 |
| Фотоелектроколориметри | - | - | - | - | 1 | 4,8 | 1 | 4,8 |
| Спектрофотометри | - | - | - | - | 3 | 14,3 | 3 | 14,3 |
| Фільтрувальні установки | - | - | 18 | 85,7 | 3 | 14,3 | 21 | 100 |
| Холодильники | - | - | 14 | 66,7 | 7 | 33,3 | 21 | 100 |

В умовах ліквідації наслідків НС важливе значення матиме наявність в аптечних закладах автономних джерел водо-, тепло- і електропостачання [3, 4, 6]. Результати нашого безпосереднього обстеження свідчать, що жоден аптечний заклад не оснащений автономними джерелами водопостачання (артезіанським колодязем, цистерною або баками відповідної місткості з арматурою приєднання до системи очищення води), підтримування оптимальної температури у виробничих і допоміжних приміщеннях (автономна котельня, зовнішній обігрівач на рідкому паливі та ін.) та електропостачання (переносний електрогенератор з двигуном внутрішнього згорання).

На заключному етапі ми проводили вивчення забезпеченості аптечних закладів фармацевтичним персоналом і його підготовленості до роботи в умовах ліквідації наслідків НС.

За даними Державного комітету статистики України у Львівській області кількість про-

візорів та фармацевтів у районах і містах обласного підпорядкування становить 2530 осіб. З них провізорів – 1625 осіб, або 64,2 % і фармацевтів 905 осіб, або 35,8 % [1]. В аптечних закладах області, розміщених у сільській місцевості, працює лише 462 провізори (28,4%) і 384 фармацевти (42,4%). У м. Львові і містах обласного підпорядкування зосереджено основну кількість провізорів – 1163 особи (71,6 %), фармацевтів – 521 особа (57,6 %). Причому в місті Львові зосереджено 57,1 % усіх провізорів і 38,4 % фармацевтів, що становить 50,4 % усього фармацевтичного персоналу області. Як наслідок такої концентрації фармацевтичного персоналу в місті Львові та містах обласного підпорядкування існує ймовірність втрати його значної частини в числі втрат населення через уражаючі чинники НС.

Організація стійкого функціонування аптечних закладів і виготовлення значної кількості ЛЗ у стислі терміни в екстремальних умовах ліквідації наслідків НС вимагає від фармацевтичного персоналу певної морально-психологічної і професійної підготовки. Досвід ліквідації наслідків НС свідчить, що від 25 % до 30 % медичного персоналу через індивідуальні особливості і стан нервово-психічної сфери не зможуть ефективно працювати в екстремальних умовах НС [12, 13, 17, 18]. Програмою навчання для провізорів на передатестаційних циклах факультетів післядипломної освіти, які проводяться 1 раз на 5 років, передбачено лише 6 год теоретичної підготовки з навчальної дисципліни “Медицина катастроф” [16]. Згідно з даними Головного управління охорони здоров’я Львівської обласної Державної адміністрації польові тренування медичної служби Львівської області з розгортання лікувальних закладів і лікарняних аптек у пристосованих приміщеннях заміської зони, із залученням незначної кількості фармацевтичного персоналу Буського і Бродівського районів, були проведені останній раз у 1989 р. Наведені дані свідчать про те, що фармацевтичний персонал Львівської області не має практичних навичок і лише теоретично ознайомлений з організацією роботи аптек у пристосованих приміщеннях з екстемпоральним виготовленням ЛЗ в умовах ліквідації наслідків НС.

Відомо, що протягом року значна частина фармацевтичного персоналу перебуває у черговій або декретній відпустці, у відпустці для догляду за дитиною, на лікуванні, у відрядженні або просто відсутня на робочому місці з інших причин, що впливає на ступінь забезпеченості аптечних закладів фармацевтичним персоналом на момент виникнення НС. Крім того, існує ряд чинників, які можуть завадити залученню певних категорій фармацевтичного персоналу до виконання функціональних обов’язків у період ліквідації наслідків НС. До них належать такі: вік і стать працівників, кількість дітей та їхній вік, стаж роботи та кваліфікаційна категорія.

Враховуючи, що для ліквідації наслідків НС залучатимуть фармацевтичні кадри не тільки з лікарняних та міжлікарняних аптек, або аптек, які мають право на асептичне виготовлення ЛЗ, а й з усіх аптечних закладів, та для більшої репрезентативності вибірки, об’єктом подальшого дослідження також стали аптеки з правом екстемпорального виготовлення ЛЗ.

Тому, для вивчення забезпеченості аптечних закладів фармацевтичним персоналом на момент виникнення НС було використано метод одномоментного статистичного спостереження, що дало можливість провести відносно велику кількість спостережень за темою дослідження [8]. Для цього проводили опитування завідувачів і заступників завідувачів аптек м. Львова і Львівської області з правом екстемпорального виготовлення ЛЗ про присутність фармацевтичного персоналу на робочому місці і причини відсутності окремих працівників на певну, заздалегідь визначену дату. В результаті проведених досліджень встановлено, що у 30 аптеках загальна кількість персоналу становить 510 осіб, з них провізорів – 202 особи, або 40 %; фармацевтів – 106 осіб, допоміжного персоналу – 199 осіб, що становить відповідно – 21 % та 39 %. Серед провізорів вищу кваліфікаційну категорію мають 52 особи (25 %), першу кваліфікаційну категорію – 75 осіб (37 %), другу кваліфікаційну категорію – 34 особи (17 %).

Оскільки серед осіб, ознайомих з порядком розгортання і організації роботи аптек в умовах НС, переважають провізори, то для подальшої обробки даних дослідження брали до уваги саме цю категорію працівників. З досвіду ліквідації наслідків НС відомо, що до організації роботи аптечних закладів у першу чергу залучатимуть фармацевтичний персонал чоловічої статі і жінок, які не мають малолітніх дітей [13]. Проведені дослідження свідчать, що в 30 аптечних закладах з правом екстемпорального виготовлення ЛЗ кількість провізорів – 202 особи, з яких чоловіків лише – 29 осіб (14 %) і жінок – 176 осіб (86 %). Майже 48 % (84 особи) провізорів-жінок виховують дітей віком від 1 до 10 років. З них мають дітей віком від 1 до 3 років – 14 осіб (8,0 %); від 3 до 5 років – 22 особи (12,5 %); від 5 до 10 років – 48 осіб (27,3 %). Відсутність провізорів на роботі з різних причин у день одномоментного статистичного об-

стеження сягає 19 %, що становить 39 осіб.

Як свідчать результати проведених досліджень, загальна забезпеченість аптечних закладів Львівської області фармацевтичним персоналом на період ліквідації наслідків НС може становити до 70 % від його кількості на момент виникнення НС. Забезпеченість фармацевтичним персоналом аптечних закладів м. Львова та інших міст обласного підпорядкування, урахувавши можливі санітарні втрати, відсутність на роботі жінок з малолітніми дітьми та відсутність працівників з інших причин, може становити до 50 % від його кількості на момент виникнення НС.

В и с н о в к и

Досліджено, що за станом на кінець 2010-го року залишилось тільки 67 аптек з правом екстемпорального виробництва. З них 44 аптеки розташовані у м. Львові та 23 аптеки – в районних центрах. Нині у Львівській області залишилась тільки 21 аптека з правом асептичного виробництва, включаючи 12 лікарняних та міжлікарняних аптек, 9 з яких розташовані у м. Львові.

Вивчено стан і рівень матеріально-технічної бази аптек з правом екстемпорального виготовлення ЛЗ у Львівській області. Виявлено, що жоден аптечний заклад не оснащений автономними джерелами водопостачання, підтримування оптимальної температури у виробничих і допоміжних приміщеннях, електропостачання і не зможе функціонувати в умовах ліквідації наслідків НС до відновлення комунальних мереж життєзабезпечення.

Фармацевтичний персонал Львівської області не має практичних навичок і лише теоретично ознайомлений з організацією роботи аптек у пристосованих приміщеннях і екстемпоральним виготовленням ЛЗ в умовах ліквідації наслідків НС. Встановлено, що загальна забезпеченість аптечних закладів Львівської області фармацевтичним персоналом на період ліквідації наслідків НС, враховуючи можливі санітарні втрати, відсутність працівників з різних причин, є недостатньою для екстемпорального виготовлення ЛЗ в умовах НС.

1. Аналіз динаміки фармацевтичних кадрів в Україні за 1993–2004 роки. *М.В.Слабий, Б.Л.Парновський, О.М.Заліська* // Фармац. журн. – 2005. – № 2.

2. *Васіна Ю.В.* Фармацевтичне право: вивчення й узагальнення екстемпоральної рецептури в Україні як заходу протидії нераціонального вживання лікарських засобів // Фармація України. Погляд у майбутнє: Матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України. (15–17 вересня 2010 р., Харків). – Харків, 2010. – Т. 2. – С. 468.

3. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек. Метод. рекомендації / За ред. *О.І.Тихонова і Т.Г.Ярних*. – К.: МОЗ України, 2005. – 98 с.

4. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек. Методичні рекомендації / За ред. *О.І.Тихонова і Т.Г.Ярних*. – К.: МОЗ України, 2005. – 76 с.

5. Дацко А.Й. Исследования по совершенствованию процесса управления фармацевтическим обеспечением антибиотиками: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Львов, 1981. – 21 с.

6. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

7. *Дружбляк Н.* Підсумки діяльності аптечних закладів Львівської області у 2005 році». Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/zvit_bud2005.html

8. *Євстратьєв Є.Є., Питусяк М.О.* Кадровий склад аптечних закладів Львівської області // Матеріали VIII міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 28–56.

9. *Журавель В.І., Дейкун М.П., Деміда Е.П.* Проблеми та перспективні напрями організації діяльності системи медичної допомоги населенню // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2000. – № 1. – С. 58–63.

10. *Коротко О.Ш.* До питання реформування системи охорони здоров'я // Фармац. журн. – 2000. – № 2. – С. 3–9.

11. *Кочін І.В., Акулова О.М., Гайволя О.О., Трошин Д.О.* Об'єктивна оцінка діяльності лікарів як компонент управління державною службою медицини катастроф при наданні екстреної шпитальної хірургічної допомоги за умов надзвичайних ситуацій // Запорозький медичний журнал, 2011. – Т. 13. – № 1. – С. 126–130.

12. Левшанков А.И., Косачев И.Д., Нефедов В.Н. и др. Актуальные задачи анестезиологической и реаниматологической помощи при катастрофах // Военно-мед. журн. – 1991. – № 7. – С. 47–52.

13. *Мазур А.Ф.* Особенности организации снабжения медицинским имуществом в

экстремальных ситуациях // Военно-медицинский журнал. – 1989. – № 9. – С. 15–17.

14. *Мачулин Е.Г.* Организация оказания медицинской помощи пострадавшим с травмами в чрезвычайной ситуации: Курс лекций / *Мачулин Е.Г.* – Минск: Харвест, 2000. – 256 с.

15. *Н.Н.Винничук, В.В.Давыдов, А.В.Дергунов и др.* Основы организации медицинского обеспечения населения в чрезвычайных ситуациях (экстремальная медицина, основы медицины катастроф): Учебник / Под ред. *Н.Н.Винничука, В.В.Давыдова.* – СПб.: СПХФА, 2003. – 189 с.

16. Програма навчання студентів медичних ВНЗ III–IV рівня акредитації з військово-медичної підготовки // Наказ МОЗ, МО, МОН України № 61/53/68 від 2 лютого 2003 р. – К., 2006. – 352 с.

17. *Решетников М.М. Баранов Ю.А. Мухин А.П.* Психофизиологические аспекты состояния, поведения и деятельности людей в очагах стихийных бедствий и катастроф // Военно-мед. журн. – 1991. – № 9. – С. 11–16.

18. *Strambi E.* Organization of medical assistance for possible radiation accidents in Itali // 3-rd international sympos. of the soc. for radiological protection. – Inverness. – Scotland. – 1982. – June 6–11. – P. 124.

Надійшла до редакції 10.10.2011.

Е.Е.Евстратьев, Т.Г.Калынюк, О.П.Бойко

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ГОРОДА ЛЬВОВА ПО ЭКСТЕМПОРАЛЬНОМУ ИЗГОТОВЛЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УСЛОВИЯХ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЙ

Ключевые слова: аптечные учреждения, экстемпоральное изготовление, чрезвычайные ситуации, лекарственные средства

Изучена организационная структура системы фармацевтического обслуживания населения и определена связь ее элементов с другими элементами системы. Выявлены пути поступления лекарственных средств в лечебные учреждения и медицинские формирования. Определено количество аптек с правом экстемпорального производства и аптек с правом асептического изготовления, которые функционируют на территории Львовской области. Изучено состояние материально-технической базы больничных и межбольничных аптечных учреждений г. Львова и аптек с правом асептического изготовления. Исследовано состояние обеспечения аптечных учреждений г. Львова техническими средствами и субстанциями для экстемпорального изготовления лекарственных средств в условиях ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций. Изучено состояние обеспечения аптечных учреждений г. Львова фармацевтическим персоналом и его подготовленность к работе в условиях ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций.

Ye. Ye. Yevstratjev, T. G. Kalynyuk, O. P. Bojko

THE CAPABILITY OF L'VIV PHARMACEUTICAL INSTITUTIONS TO PRODUCE EXTEMPORANEOUS COMPOUNDING IN CASES OF EMERGENCY RECOVERY

Key words: pharmaceutical institutions, extemporaneous compounding, cases of emergency, medications

S U M M A R Y

The structure of the pharmaceutical service system has been studied and the connection of its elements with the other elements of the system has been identified. The ways of providing hospitals and medical centers with medications have been found. The number of pharmacies authorized to extemporaneous compounding and to aseptic production on the territory of L'viv oblas't' has been defined. The material and technical facilities of the hospital and interhospital pharmaceutical institutions and the pharmacies authorized to aseptic production in L'viv have been studied. The level of providing pharmaceutical institutions with technical equipment and substances for extemporaneous compounding in cases of emergency recovery has been researched. The staffing level of pharmaceutical institutions of L'viv and their ability to work under the conditions of emergency recovery have been examined.

АНАЛІЗ РИЗИКІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ

УДК 658.511.8; 658.5.012.7

С.А.ШКЛЯЄВ, канд. фармацевт. наук

Державна лабораторія з контролю якості лікарських засобів ДУ «ІФТ» АМН України

ПІДХІД ДО ОБҐРУНТУВАННЯ МЕЖ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ТРИВОГИ ДЛЯ ПРОЦЕСІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ

Ключові слова: межі попередження та тривоги, довірчий інтервал

Межі або рівні попередження та тривоги є тим інструментом, який здатен запобігти виходу процесу з-під контролю та надати резерв часу для усунення невідповідності, що наближається. Тому питання встановлення цих рівнів є актуальними.

Загальноприйнятим підходом до встановлення меж або допусків для кліматичних умов виробництва та зберігання лікарських засобів (ЛЗ) є посилення вимог, тобто межі, які встановлені нормуючою документацією, мають бути звужені [1]. Існують два способи звуження меж, які досить широко застосовуються на фармацевтичних підприємствах: на підставі будь-яких цілих (кратних) величин або використання σ -критерію. Використання того або іншого способу ґрунтується в першу чергу на рівні підготовленості підприємства для сучасних вимог виробництва, розуміння та обсягу проведеної валідації процесів, а також бажання більш раціонально використовувати задіяні ресурси. Перший спосіб є дуже суб'єктивним і не може бути рекомендованим до використання. Другий використовує результати проведених робіт з валідації та більш ґрунтовно здатен встановити межі попередження та тривоги, але діапазон σ -критерію розраховується від номінальної або проектної величини, що обмежує можливості його використання, бо не враховуються встановлені нормативною документацією певні критичні межі допусків до процесів [2].

Таким чином, метою даного дослідження було встановлення раціонального підходу до встановлення меж попередження та тривоги на підставі використання довірчого інтервалу (Δ -критерію) [3].

Експериментальна частина

Об'єкти дослідження та обладнання

Об'єктом дослідження було фармацевтичне підприємство, яке виробляє таблетки, таблетки, вкриті оболонкою, капсули та порошки на дільниці нестерильних лікарських засобів. Підприємство обладнане устаткуванням, яке безпосередньо впливає на температуру в приміщеннях (системи опалення та кондиціонування, захисні споруди та ін.). Вплив на вологість повітря здійснюється непрямим шляхом. Вологість у приміщенні може бути знижена при підвищенні температури за рахунок введення в дію системи опалення або припинення роботи системи охолодження та навпаки. При цьому необхідно стежити за температурним станом приміщень. Приймається за неминуче тимчасова зміна температури за рахунок відкриття дверей, переміщення персоналу та ін.

Процес, який розглядався – температурні межі мікрокліматичних умов при виробництві та зберіганні ЛЗ.

Теоретичне обґрунтування використання Δ -критерію

Будь-яка зміна температури характеризується випадковою похибкою, яка зумовлена як похибкою вимірювання, так і нерівномірним розподіленням температури повітря в приміщенні. Таким чином, розподілення виміряної температури навколо середнього значення матиме форму кривої (рис. 1), яка свідчить, що половина значень перебуває за межею прийнятності (T_{max}), що є неприпустимим.

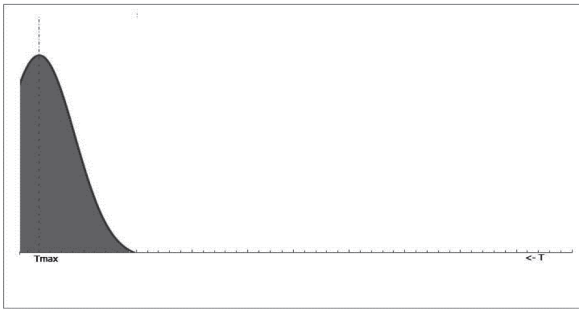


Рис. 1. Розподіл температури навколо середнього значення. Випадок 1: 50 % значень перевищує межу тривоги

Якщо в якості вимоги встановити, що не менше ніж 95 % значень вимірної температури не мають перевищувати вимоги прийнятності (T_{max}), то середнє значення температури має бути не ближче до межі на величину довірчого інтервалу Δ . Цей підхід наведено на рис. 2. Таким чином, межу ($T_{max} - \Delta$) можна прийняти за рівень тривоги, вихід за межі якого може створити ризик для якості. Але існує вірогідність перевищення цієї межі у 5 % випадків.

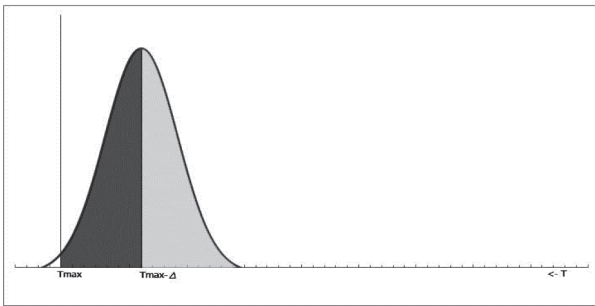


Рис. 2. Розподіл температури навколо середнього значення. Випадок 2: 5 % значень перевищує межу тривоги, 50 % – межу попередження

Слід також зауважити, що в 50 % випадків при середньому значенні температури, яка не виходить за межі рівня тривоги, індивідуальні значення температури можуть її перевищувати. Тому середнє значення температури має бути ще зміщено на величину Δ для рівня попередження та становити ($T_{max} - 2\Delta$). Цей підхід наведено на рис. 3.

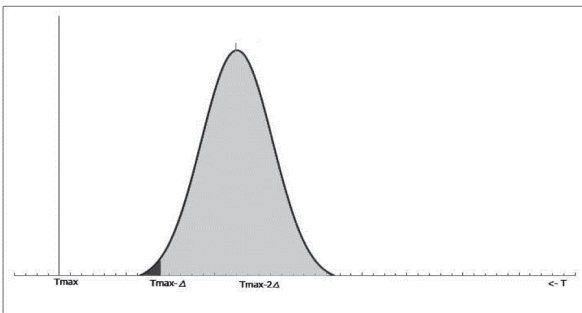


Рис. 3. Розподіл температури навколо середнього значення. Випадок 3: 5 % значень перевищує межу попередження

Результати дослідження та їх обговорення

Вимоги до виробництва та зберігання ЛІЗ на підприємстві та межі попередження та тривоги з використанням Δ -критерію наведено в таблиці.

Т а б л и ц я

| Параметр, що контролюється | Допустиме значення параметра | Рівні | |
|---------------------------------------|------------------------------|--------------|---------|
| | | попередження | тривоги |
| Температура приміщень цеху (MT) | $MT_{max} = 25^{\circ}C$ | -2Δ | -Δ |
| | $MT_{min} = 18^{\circ}C$ | +2Δ | +Δ |
| Температура складських приміщень (ST) | ST_{max} | -2Δ | -Δ |
| | ST_{min} | +2Δ | +Δ |

Процедура, яка дає змогу встановити та застосовувати підхід на підставі Δ-критерію, така:

1. Начальник відділу валідації розробляє Протокол кваліфікації приміщень для визначення Δ-критерію.

2. На підставі моніторингу температури в цеху та складських приміщеннях встановлюється довірчий інтервал. Для зменшення впливу сезонних коливань необхідно звертати увагу на зв'язок температури повітря з роботою існуючих систем кондиціонування.

3. Витяг з Протоколу кваліфікації з розрахованими рівнями попередження та тривоги та блок-схема дій персоналу у разі досягнення вказаних рівнів має бути розповсюдженим в кожному приміщенні.

Висновки

1. На підставі статистичного аналізу розроблено новий підхід до встановлення рівнів попередження та тривоги на фармацевтичному підприємстві.

2. Розроблено блок-схему дій персоналу в разі досягнення вказаних рівнів.

3. Розроблений підхід став основою для розробки стандартної операційної процедури.

1. «Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2010». – К. – 2010.

2. Чистые помещения / Под ред. А.Е. Федотова. Второе изд., перераб. и доп. – М.: АСИНКОМ, 2003. – 576 с.

3. К.Дёрффель. Статистика в аналитической химии / Пер. с нем. – М.: Мир. – 1994.

С.А.Шкляев

ПОДХОД К ОБОСНОВАНИЮ ПРЕДЕЛОВ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ТРЕВОГИ ДЛЯ ПРОЦЕССОВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ

Ключевые слова: пределы предупреждения и тревоги, доверительный интервал

На основании статистического анализа разработан новый подход к установлению уровней предупреждения и тревоги на фармацевтическом предприятии. Этот подход отражает требования нормативной документации и позволяет рационально использовать ресурсы предприятия. Разработана блок-схема действий персонала при достижении указанных уровней. Разработана и введена в действие стандартная операционная процедура.

S.A.Shklyayev

THE WAY TO THE JUSTIFICATION OF WARNING AND ALARM LIMITS FOR PROCESSES AT THE PHARMACEUTICAL ENTERPRISE

Key words: warning and alarm limits, confidence interval

S U M M A R Y

Based on statistical analysis, a new way to establishing warning and alarm levels in the pharmaceutical enterprise is developed. This way reflects the requirements of regulatory documents, and allows efficient use of company resources. The block diagram of the actions of staff in achieving these levels is introduced. The standard operating procedure is developed and deployed.

УДК 615.12:336.144.2

*О.В.КРИВОВ'ЯЗ, канд. фармацев. наук, асистент, А.С.ГОЛОД, асистент
Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова*

ФІНАНСОВЕ ПЛАНУВАННЯ ЯК ОСНОВНА ФУНКЦІЯ МЕНЕДЖМЕНТУ АПТЕЧНОГО ПІДПРИЄМСТВА

Ключові слова: фінансове планування, аптека, аналіз фінансової документації, балансовий метод планування

У процесі планової управлінської діяльності у фармацевції розрізняють три основні напрями: розвиток теорії планування; планування роботи всієї системи охорони здоров'я на регіональному та національному рівнях; планування роботи окремого фармацевтичного закладу та його структурних підрозділів [11].

Якщо перші два напрями сьогодні розвиваються разом із прогресивним розвитком фармакоекономіки, то пересічний підприємець досі не зрозумів важливості планування та моделювання діяльності окремого фармацевтичного закладу [9, 10].

Теорія планування визначає зміст процесу планування та системи прийняття управлінських рішень щодо розвитку та використання необхідних ресурсів. Вона включає принципи, методи, технологію та організацію планування, а також систематизацію різновидів планів [1, 5].

Процес планування діяльності окремого фармацевтичного підприємства складається з таких етапів: визначення та аналіз проблем; визначення альтернативних варіантів рішень; вибір найбільш оптимального рішення; вибір технічних методів виконання; визначення цілей та програм дій, які містять конкретні заходи їх реалізації. Для досягнення різних цілей призначені певні види і типи планів [3, 8, 12].

Сукупність способів та прийомів, які забезпечують розробку планових документів і розрахунок відповідних показників, формують методи планування. Основними методами планування, що використовують у фармацевції, є балансовий, нормативний, розрахунково-аналітичний та програмно-цільовий [7, 13].

Сьогодні у фармацевтичній галузі існує потреба у фінансовому плануванні, для якого найчастіше використовують балансовий та розрахунково-аналітичний методи [4].

Фінансове планування сприяє виявленню внутрішніх резервів для потреб аптеки. Це забезпечується за рахунок того, що:

- фінансове планування базується на необхідності найефективнішого використання активів, передових маркетингових технологій, поліпшення якості обслуговування;
- виконання планів з прибутку та інших фінансових ресурсів потребує дотримання планових норм витрат праці і матеріальних ресурсів;
- обсяг фінансових ресурсів, що визначається при плануванні, не дає змоги підприємству створювати надмірні запаси товару та інших активів, робити позапланові капітальні вкладення [4, 11].

У процесі фінансового планування забезпечується необхідний попередній контроль за створенням і раціональним використанням фінансових ресурсів. Об'єктами планування є доходи аптеки та накопичення, взаємовідносини з державним бюджетом і державними позабюджетними фондами, обсяг довготермінових кредитів банків на інвестиційні заходи, потреба у власних оборотних коштах і джерелах їх покриття [2].

Наявність у аптеки прибутку та надійних партнерів дає їй змогу розширюватись, рости, відкривати філіали, завойовувати нові ринки збуту, впроваджуючи широку горизонтальну та вертикальну ринкову інтеграцію. Але для цього необхідно чітко сформулювати хід своїх дій, планувати фінансові витрати та доходи від запланованої діяльності [6].

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження стала аптека №1 м. Вінниці (назву аптечної мережі не зазначено з метою збереження конфіденційності наданої інформації). Для прогнозування окремих статей активів і пасивів було проведено побудову трендів з використанням даних звіту про фінансово-господарську діяльність аптеки за останні три роки.

На основі фінансової документації було проведено аналіз основних фінансових показників аптечної мережі. Діяльність підприємства у 2009 р. порівняно з 2008 р. характеризується гіршими показниками: знизився обсяг товарної продукції, виручка від реалізації, і, хоча діяльність підприємства за цей період і є прибутковою, спостерігається зниження чистого прибутку. Внаслідок цього величина коштів, які підприємство могло би спрямувати на свій подальший розвиток, знизилась майже вдвічі. Проте уже в 2010 р. порівняно з 2009 р. спостерігається значне поліпшення показників: збільшення обсягу товарної продукції, виручки від реалізації та чистого прибутку. Крім того на підприємстві продовжується підвищення середньорічної вартості основних фондів, що може свідчити про подальше оновлення матеріально-технічної бази підприємства. Спостерігається і підвищення показників ефективної роботи – продуктивності праці, фондівіддачі, рентабельності продажу, коефіцієнта оборотності та фондоозброєності праці. Така ситуація свідчить про поліпшення ситуації на підприємстві та збільшення його прибутковості.

Результати дослідження та їх обговорення

Власний капітал підприємства з 2008 до 2010 р. збільшився на 38,4% за рахунок збільшення частки обігових коштів у результаті підвищення цін на лікарські засоби та виробу медичного призначення. Проте питома вага його зменшилась на 7,34%, що свідчить про збільшення темпів росту позикового капіталу порівняно із власним. Це зумовило підвищення коефіцієнта фінансового ризику до 17%, а отже збільшення фінансової залежності підприємства від зовнішніх інвесторів і зниження його ринкової врівноваженості.

Проте вже на кінець 2010 р. частка власного капіталу підвищилася на 21,2% порівняно з 2008 р., що свідчить про зменшення фінансової нестійкості і є позитивним фактором, адже зростання власного капіталу відбулося за рахунок збільшення активів підприємства.

Структура активів за 2010 р. порівняно з 2008 р. також змінилась: зменшилась частка основного капіталу і відповідно підвищилася частка оборотного на 14,6%. У зв'язку з цим відношення оборотного капіталу до основного змінилось з 11,8% до 34,5%, що є ознакою прискорення оборотності, та безумовно, позитивною тенденцією.

З розрахованих коефіцієнтів ліквідності видно, що в 2010 році дане підприємство є більш ліквідним, ніж у 2008 р., про що свідчить перевищення нормативу коефіцієнта проміжної ліквідності на 0,5, і наближення до нормативу коефіцієнта загальної ліквідності, який, хоч і менший за норматив на 0,3, але на 0,4 більший ніж у 2008р. Зниження ж коефіцієнта абсолютної ліквідності у досліджуваному періоді є негативною тенденцією, оскільки свідчить про нездатність підприємства виконати хоча б 20% своїх зобов'язань перед кредиторами негайно.

Аналіз показників дає можливість спостерігати, що підприємство не лише стабільно функціонує, а й з кожним роком збільшує свій прибуток, який вкладає у свою подальшу діяльність та поліпшує фінансовий стан.

Наявність у підприємства прибутку та надійних партнерів дає йому змогу розширюватись, рости, завойовувати нові ринки збуту. Але для цього підприємству необхідно чітко сформулювати хід своїх дій, планувати фінансові витрати та доходи від запланованої діяльності.

Розглядаючи основні аспекти діяльності підприємства варто відмітити, що замало уваги приділяється рекламній політиці. А вона, певним чином, також є частиною фінансового планування, оскільки реально розроблений план впровадження нової реклами дасть змогу підприємству відкрити нових споживачів, нові ринки збуту, нових партнерів, а відповідно і збільшити свій обсяг реалізації та прибутку.

Результати проведеного аналізу дали змогу визначити фінансове планування як важливий елемент забезпечення успішної діяльності аптечного підприємства. Система раціонального фінансового планування має складатися з системи комплексного бюджетного планування, найважливішою частиною якого є прогнозування фінансових показників на основі прогнозу виручки від реалізації ліків та виробів медичного призначення, виготовлення медикаментів

чи надання профільних послуг населенню.

При здійсненні прогнозу фінансових показників необхідно дотримуватись таких етапів: прогноз звіту про прибуток, прогнозування балансу, утворення додатково необхідних фондів.

Для прогнозування окремих статей активів і пасивів було проведено побудову трендів з використанням даних звіту про фінансово-господарську діяльність аптеки за останні три роки.

При проведенні розрахунків за визначеною схемою було спрогнозовано різні статті активів на 2011 рік. У нашому випадку всі активи підвищуються разом з продажем, тому, як тільки буде закінчено прогнозування окремих статей активів, ці статті можуть бути сумовані для отримання прогнозованої величини сукупних активів у балансі підприємства.

Прогноз сукупних активів встановлено на рівні 1,63 млн грн., який свідчить, що підприємство має додати ще 0,04 млн грн. нових активів для підтримки вищого рівня продажу. Однак валові прогнози статей пасивів та акціонерного капіталу, який планується збільшити на 0,32 млн грн., дорівнюють 1,57 млн грн. Через те, що баланс має збігатись, підприємство має отримати додаткові 0,06 млн грн. Цю суму можна визначити як додаткові необхідні фонди. Останні можуть бути отримані за рахунок позик банку.

В и с н о в к и

Таким чином, можна зробити висновок, що при фінансовому плануванні необхідно розробляти попередній прогноз, ґрунтуючись на продовженні попередніх трендів і видів політики у майбутньому, що дає можливість аптечному підприємству досягти:

1. Поліпшення оперативного управління, зокрема збалансованості надходжень і витрат.
2. Підвищення продажу та оптимізації витрат за рахунок маневрування ресурсами.
3. Поліпшення управління борговими ресурсами та зобов'язаннями.
4. Оптимізації структури кредиторської заборгованості.
5. Створення надійної бази для оцінки ефективності роботи кожного з підрозділів, а також його фінансового стану вцілому.
6. Швидкого реагування на зміни як у зовнішньому, так і у внутрішньому середовищах.

1. Біла О. Г. Фінансове планування і прогнозування. Навч.-метод. посіб. — Л.: Видавництво «Львів. комерційна академія», 2008. — 104 с.

2. Герасимчук В. Г. Стратегічне управління підприємством. Графічне моделювання. Навч. посібник. — К.: КНЕУ, 2007. — 360 с.

3. Громовик Б. П. Організація роботи аптек: Навчальний посібник. — Вінниця: Нова книга, 2003. — 240 с.

4. Жовновач Р. І. Планування діяльності підприємства // Фінанси України. — 2006. — № 1. — С. 21–27.

5. Зінь Е. А., Турченко М. О. Планування діяльності підприємства: Підручник. — К.: ВД «Професіонал», 2007. — 320 с.

6. Коробов М. Я. Фінансово-економічний аналіз діяльності підприємств: Навч. Посіб. — К.: Т-во «Знання», КОО, 2008. — 378 с.

7. Крамаренко Г. О. Фінансовий аналіз і планування: Навчальний посібник. — К.: ЦУЛ, 2008.

8. Мойсеєнко І. Фінансове планування на підприємстві // Фінанси України. — 2000. — № 9. — С. 155–158.

9. Музиченко С. А. Про необхідність фінансового планування діяльності малих підприємств // Менеджер. Вісник Донецької державної академії управління. — 2003. — № 3. — С. 108–112.

9. Онищенко С. Удосконалення фінансового планування на підприємствах // Ринок цінних паперів України. — 2003. — № 3–4. — С. 55–59.

10. Основи економіки та системи обліку у фармації: Навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / А. С. Немченко, Г. Л. Панфілова, В. М. Чернуха та ін.; За ред. А. С. Немченко. — Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2005. — 504 с.

11. Теличко Р. К. Фінансове планування в малих та середніх підприємствах // Зовнішня торгівля: право та економіка. — 2009. — № 4. — С. 77–80.

12. Управління фармацією: Підручник для студентів вищ. навч. закладів / За ред. В. М. Толочка. — Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2004. — 388 с.

Е. В. Кривовяз, А. С. Голод

ФИНАНСОВОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ КАК ОСНОВНАЯ ФУНКЦИЯ МЕНЕДЖМЕНТА АПТЕЧНОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Ключевые слова: финансовое планирование, аптека, анализ финансовой документации, балансовый метод планирования

В работе был приведен анализ финансовых показателей деятельности аптеки за последние три года, на основе которых было проведено финансовое планирование предприятия балансовым методом. Полученные результаты показали необходимость и актуальность финансового планирования аптечных предприятий как компонента научно-обоснованного менеджмента.

Е. В. Kryvoviaz, A. S. Golod

FINANCIAL PLANNING AS MAIN MANAGEMENT FUNCTION OF PHARMACY ENTERPRISE

Key words: financial planning, pharmacy, analysis of financial documentation, balance method of planning

SUMMARY

Analysis of financial indicators of pharmacy enterprise during last three years was shown. Financial planning by balance method was provided on its base. The results of it showed necessity and actuality of financial planning in pharmacy enterprise as the component of scientifically-based management.

РОЗЧИНИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

УДК 615.456.07

Л.Г.АЛМАКАЄВА, д-р фармац. наук, В.Г.ДОЛЯ, канд. фармац. наук

Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (ДП «ДНЦЛЗ»)

МЕМБРАННО-МІКРОСКОПІЧНИЙ КОНТРОЛЬ МЕХАНІЧНИХ ВКЛЮЧЕНЬ У ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

Ключові слова: тіоктацид, лікарський засіб, тіоктова кислота, трометамол, розчин, парентеральний, склад, технологія

Підвищення вимог до ефективності та безпеки лікарських засобів, що проводиться в рамках ВООЗ, останніми роками привело до необхідності розробки та впровадження більш надійних методів контролю якості фармацевтичної продукції і, особливо, лікарських засобів парентерального застосування. До важливих специфічних показників безпеки лікарських засобів для ін'єкцій відноситься мінімально-припустимий вміст сторонніх механічних включень (МВ). МВ негативно впливають на організм хворого. В результаті введення ін'єкцій або інфузій частки, що перебувають у них, можуть спричинити різну патологію органів, змінюючи структуру їхніх тканин [1, 2, 3].

Відповідно до ДФУ 1 контроль механічних включень на фармвиробництві можна проводити візуальним та двома інструментальними методами, а саме, лічильно-фотометричним (блокування світла) та мембранно-мікроскопічним. Узагалі, на виробництві парентеральних лікарських засобів візуальний метод використовують для 100 % контролю продукції, що виробляється, а інструментальні методи використовують для вибіркового контролю невидимих часток та у разі унеможливлення використання візуального контролю (непрозоре первинне пакування та ін.)

Тобто, методи інструментального і візуального контролю доповнюють один одного і можуть дати повну характеристику наявності механічних включень як видимого, так і невидимого діапазону, а іноді дають змогу встановити причину забрудненості на різних стадіях технологічного процесу.

Об'єкти і методи дослідження

Мета дослідження – перевірка на відповідність вимогам мембранно-мікроскопічного методу ДФУ 1, доп. 2.[4] деяких зразків, розроблених нами препаратів для парентерального застосування малого та великого об'ємів, що виробляються на підприємствах України та Росії в первинному пакуванні з різних матеріалів (скло, поліпропілен, поліетилен, полівінілхлорид (ПВХ), що відповідають вимогам ДФУ. Попередньо зразки були обстежені та відповідали вимогам візуального методу контролю.

Мембранно-мікроскопічним методом були вибірково проаналізовані зразки п'яти серій препаратів малого об'єму: Кардіоаргінін[®], 5 мл (сер. 1), Глутакам[®], 5 мл (сер. 4), Глутакам[®], 5 мл (сер.5), Кальцію глюконат з таурином, 5 мл (сер. 8), Тівортін[®], 4,2 %, 100 мл (сер. 11). Для аналізу використовували по одній вибірці в кількості 10 контейнерів. Усього було проаналізовано 50 (10x5) зразків і зразки трьох серій препаратів великого об'єму: Таурикам[®], 500 мл (сер. II), Таурикам[®], 500 мл (сер. IV), Глутарсол[®], 500 мл (сер. X). Для аналізу використовували по одній вибірці в кількості трьох контейнерів. Всього було проаналізовано 9 (3x3) зразків. Зразки були вибрані з метою порівняння різних видів пакування.

Результати досліджень та їх обговорення

Для дослідження механічних включень (МВ) у зразках мембранно-мікроскопічним методом використовували таке устаткування та прилади:

- ламінарбокс ЛБ-Г (виробник Росія);
- бінокулярний мікроскоп «ОРТОН» з додатковим бічним освітлювачем (Німеччина);
- фільтраційна установка «Millipore» типу «Пістолет» (складається з напірного бачка

місткістю 20 л, наповненого водою очищеною; компресора; напірного і повітряного рукавів; пістолета з фільтруючою насадкою під мембранні фільтри діаметром 25 мм);

- скляні фільтротримачі «Millipore» для вакуумного фільтрування (для мембрани діаметром 25 мм та 47 мм);

- фільтруючі мембрани «Millipore» з рейтингом 0,22 мкм (діаметр мембрани 25 мм та 47 мм);

- фільтруючі мембрани «Sartorius», сірого або чорного кольору з рейтингом 0,45 мкм або 0,8 мкм з нанесеною сіткою 3 мм (діаметр мембрани – 25 мм та 47 мм);

Методика інструментального мембранно-мікроскопічного контролю. Відповідно до методики ДФУ 1 вид., доп. 2, 2008 р. [4], всі операції мають проводитися в приміщенні класу чистоти D, на «чистому столі» (ламінарбокс). У наших умовах робота проводилася в ламинарбоксі ЛБ-Г, що створює ламінарний потік фільтрованого повітря відповідно класу А за вмістом часток у функціонуючому стані згідно з настановою 42-01-2001 [5].

Вміст кожного зразка окремо піддавали фільтрації, для чого використовували фільтраційний пристрій «Millipore» для мембран діаметром 25 мм або 47 мм зі скляною лійкою і мембрани «Sartorius» з нанесеною сіткою на поверхні.

Лійку і предметне скло готували у такий спосіб: мили теплою водою з мийним засобом, потім послідовно обполіскували кілька разів теплою проточною водою і водою, вільною від часток, Р.

Мембранні фільтри перед використанням ретельно промивали струменем води, вільної від часток, Р з обох боків і поміщали на фільтротримач.

Вміст досліджуваних зразків після збовтування переливали в лійку і фільтрували за допомогою слабого вакууму. Наприкінці фільтрування промивали внутрішні стінки лійки порцією води, вільної від часток, Р, знімали лійку, видаляли мембрану і поміщали її на попередньо підготовлене чисте предметне скло або чашку Петрі з нанесеним на його поверхню тонким шаром силіконової емульсії КЭ-10-16 для надійного фіксування мембрани. Предметне скло з мембраною поміщали в чашку Петрі для підсушування мембрани в зоні фільтрованого повітря ламинарбоксу.

Для контролю мембран використовували бінокулярний мікроскоп «ОПТОН» із загальним збільшенням у 118 разів (окуляр-мікромір 15х, об'єктив – 6,3х, бінокуляр – 1,25х). Освітлювач встановлювали збоку таким чином, щоб промінь світла падав на поверхню мембрани під кутом 10–20°. Підрахунок часток і визначення їхніх розмірів проводили по всій поверхні мембран, рухаючи столик мікроскопу праворуч або ліворуч та від себе або на себе під об'єктивом мікроскопу. Як розмір частки фіксували максимальний лінійний діаметр або найбільшу довжину волокон. Реєстрацію часток проводили за такими розмірними діапазонами: 10-25 мкм та ≥ 25 мкм. Оцінювання контролю вели відповідно до вимог табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Вимоги до лікарських засобів великого та малого об'ємів для інструментального мембранно-мікроскопічного методу контролю відповідно до ДФУ 1 вид. 2 доповнення 2008 р.[5]

| Нормативний документ | Малі об'єми | | Великі об'єми | |
|----------------------|---|-----------|---|-----------|
| | кількість часток в середньому в 1 контейнері лікарського засобу розміром, мкм | | кількість часток в середньому в 1 мл розчину лікарського засобу розміром, мкм | |
| | ≥ 10 | ≥ 25 | ≥ 10 | ≥ 25 |
| ДФУ 1.2, 2008 р. | 3000 | 300 | 12 | 2 |

Щоразу перед початком досліджень проводили «холостий» тест для контролю операції підготовки мембран, лійки та води очищеної. Для цього на фільтротримач поміщали підготовлену мембрану, установлювали лійку і наливали в лійку близько 50 мл води, вільної від часток, Р. Після фільтрації води переглядали мембрану під мікроскопом. Умови проведення аналізу вважали задовільними, якщо при цьому виявляли не більше ніж 20 часток розміром ≥ 10 мкм або 5 часток розміром ≥ 25 мкм. У протилежному випадку повторювали операції підготовки лійки і води Р до одержання відповідного результату.

Аналіз проводили відповідно до описаної вище методики, визначаючи розмір та морфологію часток.

Результати аналізу препаратів малого об'єму представлені в табл. 2, результати аналізу препаратів великого об'єму – в табл. 3.

Т а б л и ц я 2

Результати аналізу мембранно-мікроскопічним методом препаратів малого об'єму

| Найменування, № серії | № контейнера | Кількість МВ в 1 контейнері розміром | |
|---|------------------------|--------------------------------------|----------|
| | | ≥ 10 мкм | ≥ 25 мкм |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Кардіоаргінін [®] , 5 мл (ампули, скло) 1 | 1 | 12 | 1 |
| | 2 | 14 | 2 |
| | 3 | 16 | 1 |
| | 4 | 11 | 2 |
| | 5 | 12 | 1 |
| | 6 | 13 | 2 |
| | 7 | 17 | 3 |
| | 8 | 15 | 3 |
| | 9 | 11 | 1 |
| | 10 | 11 | 2 |
| | $\bar{X} \pm S\bar{X}$ | 13,2±0,7 | 1,8±0,24 |
| Глутакам [®] , 5 мл (ампули, скло) 4 | 1 | 50 | 5 |
| | 2 | 41 | 2 |
| | 3 | 55 | 4 |
| | 4 | 49 | 3 |
| | 5 | 51 | 2 |
| | 6 | 56 | 3 |
| | 7 | 62 | 4 |
| | 8 | 46 | 2 |
| | 9 | 56 | 2 |
| | 10 | 63 | 4 |
| | $\bar{X} \pm S\bar{X}$ | 52,9±2,2 | 3,1±0,35 |
| Глутакам [®] , 5 мл (ампули, поліпропілен) 5 | 1 | 2 | 0 |
| | 2 | 3 | 1 |
| | 3 | 2 | 0 |
| | 4 | 4 | 1 |
| | 5 | 2 | 0 |
| | 6 | 5 | 1 |
| | 7 | 4 | 0 |
| | 8 | 3 | 0 |
| | 9 | 3 | 0 |
| | 10 | 3 | 0 |
| | $\bar{X} \pm S\bar{X}$ | 3,1±0,31 | 0,3±0,15 |

| | | | |
|---|--|---------------------------|------------|
| Кальцію глюконат з таурином, 5 мл (ампули, поліетилен) 8 | 1 | 4 | 0 |
| | 2 | 1 | 1 |
| | 3 | 2 | 1 |
| | 4 | 1 | 0 |
| | 5 | 2 | 1 |
| | 6 | 1 | 0 |
| | 7 | 3 | 0 |
| | 8 | 2 | 1 |
| | 9 | 1 | 0 |
| | 10 | 3 | 0 |
| | | $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ | 2±0,3 |
| Тівортін [®] , 4,2 %, 100 мл (пляшки, скло) 11 | 1 | 150 | 3 |
| | 2 | 78 | 2 |
| | 3 | 95 | 4 |
| | 4 | 162 | 3 |
| | 5 | 220 | 2 |
| | 6 | 216 | 3 |
| | 7 | 274 | 4 |
| | 8 | 166 | 2 |
| | 9 | 183 | 3 |
| | 10 | 193 | 5 |
| | | $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ | 173,7±18,4 |
| Позначки: | \bar{X} - середнє значення; $S_{\bar{X}}$ - стандартна помилка середнього значення. | | |

Кількість часток розміром ≥ 10 мкм у середньому на контейнер серед вибірок препаратів малого об'єму – від 2 до 174, що становить від 0,1 % до 5,8 % допуску. Для часток розміром ≥ 25 мкм серед вибірок їх кількість у межах – від 0,3 до 3 часток, що становить від 0,1 % до 1,0 % допуску.

Т а б л и ц я 3

Результати аналізу мембранно-мікроскопічним методом препаратів великого об'єму

| Найменування, № серії | № контейнера | Кількість МВ в 1 мл розміром | |
|---|-----------------|------------------------------|---------------|
| | | ≥ 10 мкм | ≥ 25 мкм |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Таурикам [®] , 500 мл (пакети, ПВХ) II | 1 | 2 | 0 |
| | 2 | 1 | 0 |
| | 3 | 2 | 1 |
| | | $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ | 1,67±0,33 |

| | | | |
|--|---|-----------|-----------|
| Таурикам [®] , 500 мл (пляшки, скло) IV | 1 | 6 | 1 |
| | 2 | 8 | 0 |
| | 3 | 7 | 1 |
| | $\bar{X} \pm S\bar{X}$ | 7,0±0,58 | 0,67±0,33 |
| Глутарсол [®] , 500 мл (пакети, поліпропілен) X | 1 | 1 | 0 |
| | 2 | 2 | 1 |
| | 3 | 2 | 0 |
| | $\bar{X} \pm S\bar{X}$ | 1,67±0,33 | 0,33±0,33 |
| Позначки: | \bar{X} – середнє значення; $S\bar{X}$ – стандартна помилка середнього значення. | | |

Серед вибірок препаратів великого об'єму виявлено частки розміром ≥ 10 мкм у середньому на 1 мл в межах від 2 до 7, що становить від 16,7 % до 58,3 % допуску. Серед вибірок часток розміром ≥ 25 мкм їх кількість – у межах від 0,3 до 0,7, що становить від 15,0 % до 35,0 % допуску.

Результати мембранно-мікроскопічного контролю, наведені на рисунках 1 та 2, підтверджують меншу наявність механічних включень у зразках лікарських засобів у полімерній упаковці у порівнянні зі склом.

Усі зразки, контрольовані мембранно-мікроскопічним методом, відповідають вимогам ДФУ 1 вид., доп. 2. Взагалі, цей метод контролю відрізняється значною трудомісткістю і тривалістю проведення аналізу, але за його допомогою можна об'єктивно оцінити натуральний

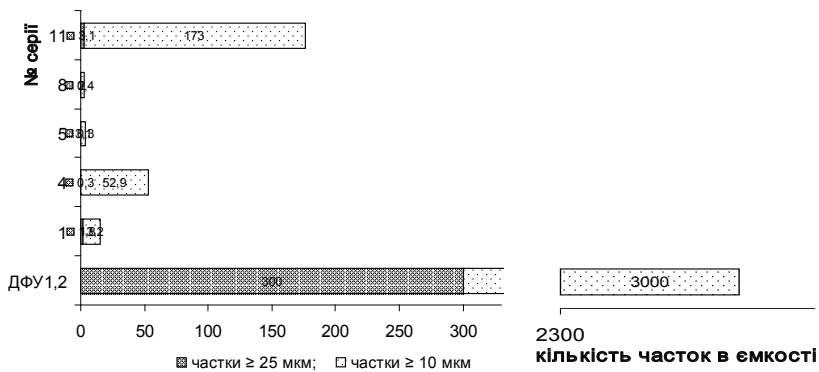


Рис. 1. Діаграма вмісту часток з розрахунку на контейнер розчину для препаратів малого об'єму у порівнянні з вимогами ДФУ 1 вид., доп. 2 (мембранно-мікроскопічний метод)

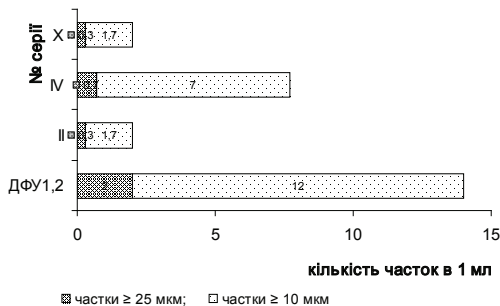


Рис. 2. Діаграма вмісту часток з розрахунку на 1 мл розчину для препаратів великого об'єму у порівнянні з вимогами ДФУ 1 вид., доп. 2 (мембранно-мікроскопічний метод)

лінійний розмір часток та структуру, а іноді і можливу причину забруднення, що є дуже важливим у технології виробництва парентеральних лікарських засобів.

Результати контролю МВ мембранно-мікроскопічним методом свідчать, що технологічне обладнання та параметри миття контейнерів зі скла та фільтруючі матеріали на стадії фільтрації розчинів у виробництві лікарських засобів, описаних вище, відповідають сучасним вимогам нормативної документації з контролю МВ.

В и с н о в к и

1. Усі досліджені препарати як малого, так і великого об'ємів, у первинному пакуванні із різних матеріалів задовольняли вимогам Державної Фармакопеї України 1 вид., 2 доп. за вмістом механічних включень.

2. Результати контролю свідчать, що методи інструментального і візуального контролю доповнюють один одного і дають змогу дати повну характеристику наявності механічних включень як видимого, так і невидимого діапазону, а іноді дозволяють встановити причину забрудненості на різних стадіях технологічного процесу.

3. Проведено аналіз вмісту механічних включень мембранно-мікроскопічним методом на зразках, що відносяться до промислових серій препаратів, впроваджених нами на підприємствах України та Росії, що дало підставу для перегляду КД 42У-001-93, гармонізації вимог її відповідно до ДФУ 1 вид., доп. 2, 2008 р. та розробки нового нормативного документа.

1. Доля В.Г. // Фармаком 2002. – № 1. – С. 62–64.

2. Алмакаєва Л.Г., Доля В.Г., Буднікова Т.М. // Фармац. журн. – 2006. – № 5. – С. 67–72.

3. Моисеева Е.В., Валєвко С.А., Шилова С.В. // Фармація. – 2002. – № 4. – С. 44–47.

4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., Доп. 2. – Харків, 2008. – 620 с.

5. Настанова 42-01-2001 «Лікарські засоби». Належна виробнича практика. – К., 2001. – 82 с.

6. European Pharmacopoeia. – 6th ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2007. – 2957 p.

7. The United States Pharmacopeia / The National Formulary/ USP 30/NF 25. – Rockville: United States Pharmacopoeial Convention Inc., 2007. – 3553 p.

Надійшла до редакції 22.06.2011.

Л.Г.Алмакаєва, В.Г.Доля

МЕМБРАННО-МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ МЕХАНИЧЕСКИХ ВКЛЮЧЕНИЙ В ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ

Ключевые слова: тиоктацид, лекарственное средство, тиоктовая кислота, трометамол, раствор, парентеральный, состав, технология

Проведен анализ содержания механических включений мембранно-микроскопическим методом на образцах, которые относятся к промышленным сериям препаратов, внедренных нами на предприятиях Украины и России.

L.G.Almakaeva, V.G.Dolya

MEMBRANE-MICROSCOPIC CONTROL of MECHANICAL INCLUDING is In PARENTERALLY DRAGS

Key words: tioktacid, medication, tioktovaya acid, trometamol, solution, parenterally, composition, technology

S U M M A R Y

The analysis of content of the mechanical including is conducted by a membrane-microscopic method on standards which behave to the industrial series of the drags inculcated by us on the enterprises of Ukraine and Russia.

УДК 615.21

В.В.ШАПОВАЛОВ (мол.), канд. фармацевт. наук, І.В.ЛІНСЬКИЙ, д-р мед. наук
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, м. Харків
ДУ «Інститут неврології, психіатрії і наркології АМН України», м. Харків

ВПЛИВ ГЕНЕТИЧНИХ ТА СЕРЕДОВИЩНИХ КОМПОНЕНТ НА РОЗВИТОК АДИКТИВНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ У НАРКОПАЦІЄНТІВ З ДЕВІАНТНОЮ ПОВЕДІНКОЮ (СУДОВО-ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ)

Ключові слова: судова фармація, адиктивна залежність, схильність, наркопацієнти, девіантна поведінка

Вступ. Продовжуючи дослідження з узагальнення судово-фармацевтичних і судово-наркологічних маркерів схильності до психічних і поведінкових розладів здоров'я внаслідок зловживання психоактивними речовинами (ПАР), становило інтерес визначити можливість впливу генетичних та середовищних компонент на розвиток адиктивної залежності від ПАР в популяції наркопацієнтів із девіантною поведінкою з різним рівнем прогресивності, що і стало метою даної роботи.

Напрями досліджень

Існуючі методи визначення рівня прогресивності адиктивної залежності від ПАР достатньо довільні, а оцінки спадкової схильності мають в основному описовий характер [2, 3], що вплинуло на користь проведення досліджень за напрямками: 1) аналіз груп з різним рівнем прогресивності у наркопацієнтів з опійною наркоманією і девіантною поведінкою в популяції; 2) визначення балансу генетичних і середовищних компонент у розвитку адиктивної залежності в групах з різним рівнем прогресивності.

Матеріали і методи дослідження

Визначення балансу генетичних і середовищних компонент адиктивної залежності проводили після узагальнення випадків із судово-фармацевтичної практики на прикладі опійної наркоманії. На підтвердження вищезазначеного наводимо типові випадки із судово-фармацевтичної практики.

Випадок 1. Відповідно до вироку Балаклійського районного суду Харківської області (20.02.2009) розглянуто у відкритому судовому засіданні кримінальну справу за обвинуваченням гр. Д., 1962 р.н., що має професійно-технічну освіту, одруженого, непрацюючого, раніше незасудженого, на обліку у лікарів нарколога та психіатра не перебуває, який скоїв умисний злочин, передбачений ознаками ст. 317 ч. 2 Кримінального кодексу України (ККУ) за таких обставин: 26.11.2008 р. о 17.00 гр. Д., діючи з умислом, незаконно, з корисливих мотивів надав приміщення кухні, розташованої по вул. Некрасова у м. Балаклея, де він мешкає, для незаконного виготовлення та споживання опію екстракційного, який за висновком судово-фармацевтичної експертизи відноситься до класифікаційно-правової групи «особливо небезпечний наркотичний засіб», який гр. Ш. та гр. А. незаконно виготовили та застосували шляхом внутрішньовенних ін'єкцій, за що гр. Д. отримав гроші в сумі 20 грн. Суд, керуючись статтями 323, 324 Кримінально-процесуального кодексу України (КПКУ), визнав гр. Д. винним у вчиненні злочину, передбаченого ч. 2 ст. 317 ККУ, та призначив йому покарання у вигляді 4 років позбавлення волі.

Випадок 2. Відповідно до вироку Чугуївського міського суду Харківської області (30.03.2009) розглянуто у відкритому судовому засіданні кримінальну справу за обвинуваченням гр. С., 1984 р.н., що має середню освіту, неодруженого, раніше незасудженого, на обліку у лікарів нарколога та психіатра не перебуває, який вчинив злочин, передбачений ознаками ст. 309 ч. 1 ККУ за таких обставин: 10.01.2009 р. удень гр. С., перебуваючи на полі сел.

Юрченко, Чугуївського району, незаконно придбав шляхом збирання до полімерного пакету макової соломи, яку перевіз та сховав на стадіоні сел. Чкаловське. Продовжуючи свої злочинні дії, 13.01.2009 р. удень, гр. С. забрав пакет з маковою соломою, яку він раніше сховав на стадіоні, переніс її у залишену споруду біля стадіону, де незаконно виготовив опій ацетилований. Того самого дня, о 21.15 гр. С., перебуваючи на платформі «Пролісний» Південної залізниці, що розташована в Чугуївському районі, був затриманий співробітниками міліції, які в присутності понятих, у ході особистого огляду гр. С. знайшли та вилучили медичний шприц місткістю 10 мл з рідиною (2,0 мл), що за висновком судово-фармацевтичної експертизи відноситься до класифікаційно-правової групи «особливо небезпечний наркотичний засіб» – опій ацетилований, масою 0,135 г, тобто особливо небезпечним наркотичним засобом, який він незаконно придбав, виготовив, зберігав та перевозив без мети збуту, для особистого застосування. Суд, керуючись статтями 323, 324 КПКУ, визнав гр. С. винним у скоєнні злочину, передбаченого ч. 1 ст. 309 ККУ, та призначив йому покарання у вигляді обмеження волі строком на 2 роки.

Об'єктом вивчення стали: популяція наркопацієнтів із девіантною поведінкою з різним рівнем прогресивності (вік понад 18 років), що становила 38,7 млн осіб; 500 наркопацієнтів з девіантною поведінкою, які були розподілені на дві групи з урахуванням рівня прогресивності: група 1 – наркопацієнти з девіантною поведінкою з високим рівнем прогресивності і група 2 – наркопацієнти з девіантною поведінкою з низьким рівнем прогресивності. Відбір наркопацієнтів з девіантною поведінкою для дослідження проводили із таким урахуванням: на офіційному обліку наркопацієнтів-злочинців (правопорушників) віком 6–12 років практично немає; залучення до зловживання ПАР (алкоголь, тютюн, наркотичні та одурманювальні засоби, прекурсори, сильнодіючі, психотропні та інші речовини) починається у віці 14–17 років; наркопацієнти-злочинці потрапляють у поле зору лікарів, провізорів, співробітників служб БНОН, УКР, ДІМ, УБОЗ, СКМСД, СУ МВС України та беруться на диспансерний облік у віці 18–25 років. На думку автора, особи у віці до 18 років виводяться за рамки судово-фармацевтичного та судово-наркологічного дослідження, оскільки вони ще не досягли віку проявлення відповідних генетичних схильностей [1].

Проведений генетичний аналіз включав компонентний розклад загальної фенотипічної дисперсії (ЗФД) на загальну генетичну компонентну (ЗГК) та середовищну компонентну (СК) [5]. Коефіцієнти кореляції у парах батьки-діти ($r_{\text{бд}}$) та сібси ($r_{\text{сб}}$) обчислювали за D. S. Falconer [9] та N. R. Mendell [10]. Також враховано позитивну шлюбну асортативність (невипадковість підбору одружених пар) за алкоголізмом, оскільки здебільшого адиктивна залежність від ПАР у батьків наркопацієнтів з опійною наркоманією і девіантною поведінкою була виражена у вигляді захворюваності на алкоголізм. При цьому коефіцієнт кореляції між батьками (подружжям), $r_{\text{бб}}$, за алкоголізмом у популяції на прикладі Харківської області становить $r_{\text{бб}} = 0,35$ [4]. Розкладення загальної фенотипічної дисперсії на генетичну та середовищну складові здійснювали за формулами:

Загальна фенотипічна дисперсія (ЗФД) = Загальна генетична компонента (ЗГК) + Середовищна компонента (СК).

Загальна генетична компонентна (ЗГК) = Адиктивна складова генетичної компоненти (АК) + Домінантна складова генетичної компоненти (ДК).

$$\begin{aligned} AK(G_a) &= 2r_{\text{бб}} / (1 + r_{\text{бб}}), \\ DK(G_d) &= 4(r_{\text{сб}} - r_{\text{бб}}), \\ ЗГК(G) &= АК(G_a) + ДК(G_d), \\ СК(E) &= 1 - ЗГК(G), \end{aligned}$$

де $r_{\text{сб}}$ – коефіцієнт кореляції між сібсами; $r_{\text{бб}}$ – коефіцієнт кореляції між батьками та дітьми; $r_{\text{бд}}$ – коефіцієнти кореляції між батьками (подружжям); АК (G_a) – адиктивна складова генетичної компоненти; ДК (G_d) – доміантна складова генетичної компоненти; ЗГК (G) – загальна генетична компонента; СК (E) – середовищна компонента. Вірогідність різностей оцінювали за критерієм Ст'юдента–Фішера [6].

Результати дослідження та їх обговорення

За даними наукової літератури серед критеріїв прогредієнтності можна використовувати стаж адиктивної залежності від ПАР у наркопацієнтів з девіантною поведінкою: чим більше стаж адиктивної залежності від ПАР на момент виявлення наркопацієнта-злочинця, тим менше прогредієнтність і навпаки [11]. У ході досліджень встановлено труднощі у вивченні рівня прогредієнтності адиктивної залежності в популяції наркопацієнтів-злочинців: а) наркопацієнти-злочинці не завжди можуть назвати час прояву основних ознак адиктивної залежності від ПАР; б) оцінка строків розвитку фізичної залежності у наркопацієнтів-злочинців рідко буває точною, як правило, збільшена, оскільки при регулярному застосуванні ПАР абстинентного синдрому немає навіть тоді, коли потенції для його розвитку вже сформувалися. Лише вимушена перерва в наркотизації виявляє всю міру фізичної залежності пацієнта-злочинця від цієї класифікаційно-правової групи ПАР, що є об'єктом зловживання; в) на момент спілкування з наркопацієнтом-злочинцем згадані вище негативні соціально-економічні, медико-фармацевтичні та психолого-педагогічні наслідки адиктивної залежності від ПАР можуть бути виражені недостатньо повно для впевненої оцінки.

Встановлено два максимуми: перший «А» – загальний (абсолютний) та другий «В» – додатковий (локальний). Загальний максимум «А» виражений у віковій групі 19–21 рік із стажем наркотизації 1–2 роки; а локальний максимум «В» виражений у вікових групах понад 27 років зі стажем наркотизації 4–5 років і більше. Отже, стаж наркотизації на момент дослідження може бути критерієм рівня прогредієнтності: до групи з високим рівнем прогредієнтності віднесено досліджуваних наркопацієнтів із стажем наркотизації менше за 4 роки, а до групи з низьким рівнем прогредієнтності – наркопацієнти із стажем наркотизації понад 4 роки.

У подальшому наркопацієнтів із опійною залежністю та девіантною поведінкою розподілено на дві групи з високим (76,8 %) та низьким (23,2 %) рівнями прогредієнтності, досліджували на генетичну та середовищну компоненти адиктивної залежності. Необхідні для компонентного аналізу початкові дані про родичів наркопацієнтів з девіантною поведінкою представлені у таблицях 1, 2.

Т а б л и ц я 1

Характеристика наркопацієнтів з девіантною поведінкою у групі з високим рівнем прогредієнтності

| Контингент | Усього осіб, % | У т.ч. з адиктивною залежністю від ПАР, % |
|---|----------------|---|
| Батьки наркопацієнтів-злочинців (опіоманів) | 80,61 | 79,26 |
| Сібси наркопацієнтів-злочинців (опіоманів) | 19,39 | 20,74 |
| Усі родичі I ступеня споріднення | 100,00 | 100,00 |

Т а б л и ц я 2

Характеристика наркопацієнтів з девіантною поведінкою у групі з низьким рівнем прогредієнтності

| Контингент | Усього осіб, % | У т.ч. з адиктивною залежністю від ПАР, % |
|---|----------------|---|
| Батьки наркопацієнтів-злочинців (опіоманів) | 70,99 | 68,18 |
| Сібси наркопацієнтів-злочинців (опіоманів) | 29,01 | 31,82 |
| Усі родичі I ступеня споріднення | 100,00 | 100,00 |

Дані таблиць 1 і 2 свідчать про те, що родичі I ступеня споріднення наркопацієнтів з девіантною поведінкою та високим рівнем прогредієнтності опійної залежності (родичі I ступеня споріднення) страждають на хвороби наркологічного профілю (МКХ-10) частіше, ніж родичі наркопацієнтів-злочинців з низьким рівнем прогредієнтності опійної залежності (родичі I ступеня споріднення).

Компонентне розкладення загальної фенотипічної дисперсії (ЗФД) серед родичів наркопацієнтів-злочинців, що належать до груп з високою та низькою прогредієнтністю опійної залежності свідчить, що вплив генетичної компоненти є максимальним серед родичів наркопацієнтів з девіантною поведінкою, що увійшли до групи з високим рівнем прогредієнтності опіоманів ($G_i = 40,7\%$), та мінімальним серед родичів наркопацієнтів-злочинців з групи з

низькою прогредієнтністю опіоманій ($G_t = 14,4\%$). При цьому середовищна компонента (E) також впливає на розвиток адиктивної залежності й у перелічених групах становить 59,3 % та 85,6 % відповідно. Тому, в рамках дослідження існує пряма залежність між схильністю до адиктивної залежності (опіоманії), стажем наркотизації, рівнем прогредієнтності адиктивної залежності та генетичною і середовищною компонентами, тобто генетична та середовищна компоненти впливають на розвиток адиктивної залежності, що особливо виявляється у наркопацієнтів з девіантною поведінкою.

В и с н о в к и

1. Визначено баланс генетичних і середовищних компонент у розвитку адиктивної залежності в групах з різним рівнем прогредієнтності наркопацієнтів з девіантною поведінкою на прикладі опійної наркоманії за результатами судово-фармацевтичних досліджень.

2. Встановлено, що стаж наркотизації впливає на рівень прогредієнтності адиктивної залежності на підставі аналізу 9 вікових груп наркопацієнтів з різним стажем наркотизації. До групи з високим рівнем прогредієнтності віднесено досліджуваних наркопацієнтів із стажем наркотизації менше за 4 роки, а до групи з низьким рівнем прогредієнтності – наркопацієнтів зі стажем наркотизації понад 4 роки.

3. Доведено, що генетична та середовищна компоненти впливають на розвиток адиктивної залежності наркопацієнтів з девіантною поведінкою, що вимагає продовження подальших поглиблених судово-фармацевтичних досліджень.

1. *Лінський І.В., Голубчиков М.В., Мінко О.І.* та ін. Актуальні тенденції поширення залежності від психоактивних речовин в Україні: Щорічний аналітичний огляд (вип. IV). – Х., 2007. – 52 с.

2. *Анохина И.П.* Биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ: Лекции по наркологии / Под ред. Н.Н.Иванца. – М.: Нолидж, 2000. – С. 16–41.

3. *Анохина И.П.* // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – № 3. – С. 76–79.

4. *Атраментова Л.А.* // Цитология и генетика. – 1991. – Т. 25, № 6. – С. 26–29.

5. *Вальд И.* // Проблемы медицинской генетики. – М.: Медицина, 1970. – С. 130–153.

6. *Линский И. В.* // Український вісник психоневрології. – 1999. – Т. 7, вип. 4. – С. 41–45.

7. Судова фармація, доказова фармація та фармацевтичне законодавство, як складові фармацевтичного права у програмі реалізації державної політики в сфері боротьби із злочинністю та порушеннями правил обігу психоактивних речовин на 2011–2017 рр.: матеріали VII Міжнар. наук.-практ. конф. (19–20 листопада 2010 р., м. Харків) / За ред. *В.В.Шаповалова, В.В.Шаповалова (мл.), В.О.Шаповалової.* – Х., 2010. – 190 с.

8. *Шаповалов В.В. (мл.), Сосін І.К.* // Український вісник психоневрології. – 2010. – Т. 18, вип. 4. – С. 106–109.

9. *Falconer D.S.* // Ann. Klum. Genet. – 1965. – Vol. 29. – P. 51–71.

10. *Mendell N.R., Elston R.C.* // Biometrics. – 1974. – Vol. 30. – P. 41–57.

11. *Pervomajsky E.B., Linsky I.V.* // Materials of the 41st ICAA International Institute on the Prevention and Treatment of Dependencies «New Developments – New Opportunities». – Cairo, 1997. – P. 1–150.

Надійшла до редакції 04.05.2011.

В.В.Шаповалов (мл.), И.В.Линский

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И СРЕДОВЫХ КОМПОНЕНТ НА РАЗВИТИЕ АДДИКТИВНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У НАРКОПАЦИЕНТОВ С ДЕВИАНТНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ (СУДЕБНО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

Ключевые слова: судебная фармация, аддиктивная зависимость, предрасположенность, наркопациенты, девиантное поведение

Определён баланс генетических и средовых компонент в развитии аддиктивной зависимости в группах с различным уровнем прогредієнтности наркопациентов с девиантным

поведением на примере опиумной наркомании. Установлено, что стаж наркотизации влияет на уровень прогрессивности аддиктивной зависимости на основании анализа 9 возрастных групп наркопациентов с различным стажем наркотизации. К группе с высоким уровнем прогрессивности отнесены обследуемые наркопациенты со стажем наркотизации меньше 4 лет, а к группе с низким уровнем прогрессивности – наркопациенты со стажем наркотизации больше 4 лет. Показано, что генетическая и средовая компоненты влияют на развитие аддиктивной зависимости наркопациентов с девиантным поведением.

V.V. Shapovalov (Jr.), I.V. Linsky

INFLUENCE OF THE GENETIC AND ENVIRONMENTAL COMPONENTS
ON THE ADDICTIVE DEPENDENCE DEVELOPMENT OF THE DRUG ADDICTED
PATIENTS WITH DEVIANT BEHAVIOR (FORENSIC AND PHARMACEUTICAL ASPECTS)

Key words: forensic pharmacy, addict dependence, predisposition, drug addicted patients, deviant behavior

S U M M A R Y

The balance of genetic and environmental components in the development of addictive dependencies in groups with different levels of the drug addicted patients with the deviant behavior progression on example of opium addiction was determined. It was found, that experience influences the level of narcotization of drug addicted patients depending on the analysis of nine age groups with varying experience of narcotization. The group with high progression classified investigated of the drug addicted patients with narcotization experience less than 4 years, and the group with low progression – drug addicted patients with narcotization experienced more than 4 years. Genetic and environmental components affecting the development of addictive dependencies of the drug addicted patients with deviant behavior was proved.

ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ПРАВО: СУДОВО-ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ВИЯВЛЕННЯ РИЗИКІВ ВІД ВЖИВАННЯ ПСИХОАКТИВНИХ РЕЧОВИН У СКЛАДІ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ СХУДНЕННЯ

Ключові слова: фармацевтичне право, судова фармація, психоактивна речовина, препарати для схуднення, розлади здоров'я, сибутрамін

Вступ. Захист життя і здоров'я громадян гарантовано ст. 3 Конституції України. Так, державою на Міністерство охорони здоров'я України покладено забезпечення здоров'я громадян, на Міністерство внутрішніх справ України – боротьбу із злочинністю, на суб'єктів господарської фармацевтичної діяльності – виконання фармацевтичного законодавства України [4]. Тому, запобіжні заходи поширення основних соціально значущих неінфекційних захворювань (нерациональне вживання або зловживання психоактивними речовинами) та інфекційних захворювань (наркоманія, ВІЛ/СНІД) є основним фактором первинної профілактики серед громадян при формуванні здорового способу життя у вигляді фізичної та гігієнічної активності, раціонального харчування, антинаркотичного, антитютюнового та антиалкогольного виховання тощо.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України серед різних вікових груп населення користуються попитом дієтичні добавки (ДД) для швидкого схуднення, що містять у своєму складі психоактивні речовини (ПАР). Проте споживачі ДД не здогадуються, що вживання ДД без контролю з боку лікаря може стати ризиком для здоров'я у вигляді виникнення залежності від ДД, особливо якщо у складі ДД є ПАР сибутрамін, і в подальшому спричинити розвиток адиктивних розладів здоров'я [1, 6]. Так, зокрема, з огляду літератури встановлено, що останніми роками у світі зафіксовано понад 34 випадки летальних наслідків у пацієнтів під час вживання ДД, що містили у своєму складі ПАР сибутрамін [3].

Метою роботи стало судово-фармацевтичне виявлення ризиків для здоров'я споживачів унаслідок нерационального вживання ПАР сибутрамін, що входить до складу ДД – препаратів для схуднення.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети було вивчено: інструкції на ДД, що містять у своєму складі сибутрамін; нормативно-правову базу, що забезпечує функціонування контрольно-дозвільної системи обігу ДД; сайти з мережі Інтернет; приклади із судово-фармацевтичної практики щодо нерационального вживання ДД, які містять у своєму складі сибутрамін. Для проведення дослідження використано такі **методи аналізу:** нормативно-правового, статистичного, документального, системного та судово-фармацевтичного моніторингу.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами проведеного дослідження центром споживчих експертиз «Тест» визначено 9 ДД, що містять у своєму складі ПАР сибутрамін (таблиця 1) та виявлено порушення щодо складу ДД. Так, одна капсула ДД «Меридіа» має містити 15 мг сибутраміну, а містила 40 мг і навіть понад 50 мг, що перевищує рекомендовану дозу сибутраміну в кілька разів. Проте при вивченні інструкції на вищенаведені ДД з'ясовано, що в жодній інструкції у складі ДД не задекларовано ПАР сибутрамін. Також встановлено, що китайські виробники ДД навмисно не вказували в інструкції для медичного застосування у складі сибутрамін, щоби ДД без перешкоди потрапили на фармацевтичний ринок України. Доведено, що за 6 міс. 2010 р. із аптечних закладів ДД реалізовано на суму понад 30 млн грн. На першому місці – ДД «Li Da» (18 млн грн.); на другому місці – ДД «Чарівний лотос» (11 млн грн.); на третьому місці – ДД «Da Li» та ДД «Жуйдемен» (1 млн грн.); на четвертому місці – ДД «Золота куля» (207 тис. грн.) [5].

Т а б л и ц я

Список ДД, що містять у своєму складі психоактивну речовину сибутрамін

| № п/п | Назва ДД | Виробник ДД |
|-------|--------------------|--|
| 1. | «Чарівний лотос» | «Kunming Lingcao Biotechnology Co», Китай |
| 2. | «Жуйдемен» | Холдинг «Шень ЧФ-Чудовий час», Китай |
| 3. | «Da Li» | Торговельно-промислова компанія «Далі», Китай |
| 4. | «Li Da» | Торговельно-промислова компанія «Далі», Китай |
| 5. | «Золота куля» | Гуандунська акціонерна компанія, Китай |
| 6. | «Зелікс®» | «Biofarm Sp. z.o.o.», Польща |
| 7. | «Линдакса®» 10, 15 | «Zentiva a.s.», Чеська Республіка |
| 8. | «Меридіа» | «Abbott GmbH & Co KG», Німеччина |
| 9. | «Галія» | «Actavis group HF», Ісландія; «Emcure Pharmaceuticals Ltd.», Індія |

Далі в якості прикладів із судово-фармацевтичної практики щодо нераціонального вживання ДД, які вміщують у своєму складі сибутрамін, приведено відгуки від споживачів ДД [2].

Приклад 1. Гр-ка О., 45 років. Після прийому одного курсу препарату «Li Da» схудла на 8 кг. Наслідки прийому: випадіння волосся, безсоння, загальна слабкість.

Приклад 2. Гр-ка М., 25 років. На другий день вживання «Li Da» з'явилися запаморочення і сплутаність свідомості, шаткість ходи, безсоння, прилив енергії, сухість у роті (споживачі вимушені пити воду літрами).

Приклад 3. Гр-ка П., 56 років. Після курсу «Li Da» не схудла, з'явився біль у нирках.

Приклад 4. Гр-ка В., 48 років. Уживання капсул для схуднення супроводжувалося зникненням апетиту, безсонням.

Приклад 5. Гр-ка Л., 35 років. У перший тиждень вживання капсул зник апетит, підвищився верхній артеріальний тиск до 180 мм рт.ст., з'явилися симптоми тахікардії, неврозу, безсоння та дратівливості. У перший місяць схуднула на 10 кг, на другий – 4 кг, на третій – 2 кг. Проте після 3 місячної перерви вживання ДД гр-ка Л. набрала швидко 7 кг маси тіла.

Аналізуючи вищенаведені приклади, з'ясовано, що при довготривалому та безконтрольному з боку лікарів вживанні ДД із сибутраміном виникають тяжкі нервово-психічні розлади здоров'я, які викликають шизофренічні психози, що при подальшому їх вживанні може стати «спусковим крЮчком» переходу до адиктивних розладів здоров'я.

В и с н о в к и

З позиції фармацевтичного права проведено судово-фармацевтичне виявлення ризиків від уживання психоактивної речовини сибутраміну у складі препаратів для схуднення.

1. Циттлау Й., Саберски А. Выгодно только фармацевтическим фирмам // Ешь или умри! Как индустрия питания делает из нас наркоманов. – СПб.: Питер, 2010. – С. 166–168.

2. Електронний ресурс. – Режим доступу до документа: <http://www.vechirka.pl.ua>.

3. Циттлау Й., Саберски А. Как благодаря тахикардии быстро похудеть // Ешь или умри! Как индустрия питания делает из нас наркоманов. – СПб.: Питер, 2010. – С. 155–156.

4. Конституція України // Фармацевтичне право і доказова фармація в системі правовідносин держава – закон – виробник – оптовик – менеджер – лікар – контролюючі та правоохоронні органи: матеріали науково-практичної конференції (16 листопада 2007 р., м. Харків) / За ред. В.О.Шаповалової, В.П.Черних, В.В.Шаповалова, В.М.Коваленко, В.В.Шаповалова (мол.). – С. 195–214.

5. Приходько О. // Еженедельник Аптека. – 2010. – № 32. – С. 6.

6. Циттлау Й., Саберски А. Свидетельство только для лекарств // Ешь или умри! Как индустрия питания делает из нас наркоманов. – СПб.: Питер, 2010. – С. 163–165.

Надійшла до редакції 01.07.2011.

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

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРАВО: СУДЕБНО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ
ОБНАРУЖЕНИЕ РИСКОВ ОТ УПОТРЕБЛЕНИЯ ПСИХОАКТИВНЫХ
ВЕЩЕСТВ В СОСТАВЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПОХУДЕНИЯ

Ключевые слова: фармацевтическое право, судебная фармация, психоактивное вещество, препараты для похудения, расстройства здоровья, сибутрамин

На основе фармацевтического права изучены риски для здоровья потребителей вследствие нерационального употребления диетических добавок для похудения, в состав которых входит психоактивное вещество сибутрамин.

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

PHARMACEUTICAL LAW: FORENSIC AND PHARMACEUTICAL IDENTIFIED RISKS
USE PSYCHOTROPIC SUBSTANCES IN STOCK OF DRUGS FOR WEIGHT LOSS

Key words: pharmaceutical law, forensic pharmacy, psychotropic substances, drugs for weight loss, health problems, sibutramine

S U M M A R Y

On the basis of the pharmaceutical law investigated the risks to consumer health due to inefficient use of dietary supplements for weight loss, which include the psychoactive substance sibutramine.

УДК 615.15.92 (Фурса)

Ю.І.КОРНІЄВСЬКИЙ, доцент

Запорізький державний медичний університет

З НАГОДИ ЮВІЛЕЮ ОДНОКУРСНИКА ТА КОЛЕГИ ПРОФЕСОРА МИКОЛИ СЕРГІЙОВИЧА ФУРСИ

3 грудня 2011 року виповнюється 70 років доктору фармацевтичних наук, професору, дійсному члену АН технологічної кібернетики України, Російської екологічної академії, Міжнародної академії інформатизації, завідувачу кафедри фармакогнозії та фармацевтичної технології Ярославської державної медичної академії Миколі Сергійовичу Фурсі. З ювіляром я познайомився восени 1963 року, коли він прибув до Запоріжжя на п'ятий курс у зв'язку з розформуванням фармацевтичного факультету у м. Дніпропетровську, з того часу між нами склалися теплі, дружні відносини. На той час це був допитливий, старанний студент, котрий прагнув до науки. Він народився в с. Новий Стародуб на Кіровоградщині, де закінчив середню школу зі срібною медаллю. У студентські роки Микола Сергійович захоплювався фармакологією і особливо ліками рослинного походження, що, можливо, було викликано тим, що він хворів на ревмокардит. Тому за порадою відомого фармаколога професора Г.Є. Батрака восени 1966 року Микола Сергійович вступив до аспірантури у Запорізькому медичному інституті. Дисертацію він виконав у планові строки. Після закінчення аспірантури Микола Сергійович працював асистентом на кафедрі фармакогнозії ЗДМІ під керівництвом завідувача кафедри, вимогливого педагога – психолога, доцента К.Є.Корещук, котра першою розпізнала в ньому самобутнього дослідника та майбутнього вченого-фармакогноста.

М.С.Фурса – людина незвичайної працездатності та відповідальності.

Мабуть, саме ці риси характеру лежать в основі його формування як науковця та викладача. Ми в деканаті завжди були упевнені, якщо за справу брався Микола Сергійович, то її буде добротно виконано.

У ті незабутні роки на факультеті Микола Сергійович, авторитетний науковець, особливо при дослідженні флавоноїдів та іридоїдів. Він допомагав доценту П.А.Гнедкову у виконанні докторської дисертації, кандидатських дисертацій В.С.Долі, А.В.Дьогтя, К.О.Чайки, Л.В.Гуменюка, С.Д.Тржецинського, А.С.Рибальченко, редагував мою дисертацію та автореферат.

Повною несподіванкою стало те, що восени 1984 року Миколу Сергійовича було переведено до Ярославського державного медичного інституту, де він виконав кропітку роботу зі створення кафедри фармакогнозії, більшість працівників якої становлять його учні.

Діапазон науково-педагогічної діяльності М.С. Фурси широкий. Її результати він узагальнив у численних публікаціях, кількість яких перевищує 1500. Найулюбленишим його об'єктом, «дамою» серця протягом понад 40 років є валеріана, якій присвячено більшість дисертацій та дипломних робіт, виконаних під його керівництвом у Запоріжжі та Ярославлі. Інколи при зустрічі ми можемо багато годин дискутувати: валеріана лікарська – одна рослина чи кілька, якщо кілька, то якій з них віддати перевагу при використанні в клінічній практиці. Останнє досить переконливо трактується ювіляром у наукових працях і монографіях.

Професор М.С.Фурса протягом тривалого часу – активний член дисертаційних рад у НДІФ (Москва), Рязанського державного медичного університету ім. акад. І.П.Павлова, Пермської державної фармацевтичної академії, а також редакційних рад журналів «Практическая фитотерапия» (Москва), «Вестник фармации» (м. Вітебськ), «Новости медицины и фармации» (м. Ярославль). Ми знаємо його не лише як науковця високого рівня, талановитого педагога та прекрасного організатора, а також як людину різноманітних захоплень, він непогано малює, співає, пише вірші, любить порибалити.

Майже щорічно М.С. Фурса буває у м Запоріжжі. У нас не тільки на папері, а й на ділі

договір про творче співробітництво між Запорізьким ДМУ та Ярославською ДМА, згідно з яким захистили дисертації В.Г. Корнієвська, П.Ю. Шкроботько і виконується дисертація С.В. Панченко.

У повсякденному житті М.С. Фурса – скромна, щира, чуйна людина. Він уважний батько та дідусь. Його донька працює лікарем, радує внучка. Від усієї душі бажаю однокурснику, колезі та другу добра, благополуччя, земних благ, довгих років плідних творчих пошуків та нових досягнень.

*Ю.І. Корнієвський,
доцент, завідувач курсу фармацевтичної ботаніки,
заступник декана фармацевтичного факультету
ЗДМУ протягом 1973 – 1998 років*

ШАМРАЙ ЄВГЕНІЙ ФЕДОРОВИЧ
(14.07.1911–04.07.1980)
ДО 100-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ



Доктор біологічних наук, професор, заслужений діяч науки УРСР, завідувач кафедри біохімії (1954–1976), декан лікувального факультету (1954–1957), виконував обов'язків ректора Київського медичного інституту (1956–1958), Євгеній Федорович Шамрай народився 14 липня 1911 року в селі Велика Новоселиця Хмельницької області, неподалік від районного центру Полонне в багатодітній (п'ятеро дітей) хліборобській сім'ї, де панували любов, повага, велика шана до батьків, свого роду і до праці, задля якої і жили, маючи сікарню, пару волів, пару коней і найдорожче багатство – землю.

Батько був суворим і вимогливим, але любив і пишався своїми синами: Костянтином, Павлом, Євгеном – брав з собою на поле, привчав до роботи. По-особливому він ставився до найменшого сина Євгена: саджав на свої широкі плечі та йшов з ним у поле, даючи малому Євгену вбирати поцятковані квітами смарагдові луки, високе блакитне небо, ніжну прозорість річки Хомори. Вуха ловили щебет птахів, шепіт високих трав, мукання корів, гомін людей. Старші заздрили меншому. А вечорами, особливо в неділю, коли батьки дозволяли собі трохи більше відпочити, як сідало рожеве сонечко, запалюючи обрій і на оксамитове небо одна по одній з'являлися великі зірки, виносили у двір на пахучий моріжок рядно і вся родина сідала вечеряти. Мати чисто та ясно заводила пісню "Що в городі верба рясна", батько за хвилику басом підтримував її. Діти сиділи заворожені цим співом. У такій родині і виростав майбутній вчений. Не раз Є.Ф.Шамрай згадуватиме ті часи з любов'ю і ніжністю, пронесе їх крізь все своє життя.

Освіту здобував спочатку в сільській церковно-приходській школі, потім в Полонській семирічній школі № 1 (10 км від села), яка пізніше стала середньою, а далі в Полонському агрономічному технікумі, який відмінно закінчує в 1930 році і одержує свідоцтво: «Пред'явник цього громадянин Шамрай Євген Федорович, що народився липня 3 дня 1911 року, що дійсно скінчив 1-го грудня 1930 року повний курс Зіновіївський с-г технікуму захисту рослин. Громадянин Шамрай Є.Ф. кваліфікується технік захисту рослин». Свій трудовий шлях Євгеній

Федорович розпочав у 1925 році (в 14 років!) робітником «бронеслесарної майстерні Новосілівського цукрового заводу», а в 1930 році він працює агрономом Новосілівського цукрового заводу, приймаючи участь у новобудовах молоді республіки.

Людина сама своєю працею творить свою історію. Ці слова повністю відносяться до Є.Ф.Шамрая. Як одного з кращих активістів його посилають на навчання до Києва і Євгеній у 1933 році вступає до Київського університету імені Т.Г.Шевченка на біологічний факультет, який закінчує у 1938 році. В цьому ж році він влаштовується асистентом кафедри біохімії першого Київського медичного інституту, а в 1939 році в чині офіцера був призваний до лав Радянської Армії, де працював лаборантом 339-го медсанбату (м.Канів, Київської області).

Війна застала Є. Ф.Шамрая під Києвом. Військову частину, в якій був Є.Ф.Шамрай, було знищено і він попадає у полон (1941 рік, табір військовополонених м. Кременчуг, Полтавської обл.). Товариші виносять його на носилках як мертвого за проволоку табору, а там через ліс він разом з друзями йде до партизан. У партизанському загоні с. Тетерево він був комісаром, секретарем парткому Бородянського райкому партії, про що свідчать фото в музеї Великої Вітчизняної війни м. Києва. Після звільнення столиці Євгеній Федорович працює на партійній роботі: другий секретар партійного осередку в Броварах (1943–1944), потім голова Барішевського Райвиконкому (1944–1945), але не пориває зв'язків з медичним інститутом, своїми колегами по роботі, допомагаючи їм. І.Трахтенберг у своїх роздумах і спогадах "Запоздалые заметки" (2002) згадує один життєвий епізод, як Є.Ф.Шамрай доставив професору С.І.Винокурову дві бочки квашеної капусти, якою користувалися всі, хто проживав по вул. Інститутській, 13. Партійна робота скоро закінчується: Є.Ф.Шамрая звільняють за роздачу людям зерна з посівного матеріалу і він в 1945 році починає працювати на кафедрі біохімії, якою керував проф. С.І.Винокуров, і не змінює її вже ніколи, до кінця життя.

Перші наукові праці Є.Шамрая побачили світ в 1939 році в «Біохімічному журналі», т. 14: «До методики кількісного визначення дигідроаскорбінової кислоти», «Кількісне визначення жирів у харчових продуктах за допомогою рефрактометричного методу» – КДУ, 1939, № 4. В 1941 році в журналі «Вопросы питания», № 10 виходить його стаття: «Механизм стабилизации аскорбиновой кислоты тростниковым сахаром».

У 1946 році, працюючи на кафедрі КМІ, асистент Євген Федорович Шамрай захищає кандидатську дисертацію, над якою працював ще до війни "Физические и химические факторы стабилизации аскорбиновой кислоты в растворах", (науковий керівник д.м.н., проф., зав. каф.біохімії (1938–1941, 1944–1955) С.І.Винокуров. З 1947 по 1953 роки Є.Шамрай за наказом партії їде піднімати освіту на Західну Україну – Станіславський (Івано-Франківський) медичний інститут, а з 1 серпня 1948 року за наказом міністра охорони здоров'я УРСР був призначений завідувачем кафедри біохімії Станіславського медичного інституту. Організація кафедри, удосконалення лекційного матеріалу (оскільки досвіду в читанні лекцій ще не було), проведення ряду наукових досліджень щодо аскорбінової, галової кислот, вивчення ролі поліфенолів рослин – все це вперше наштовхнуло Є.Ф.Шамрая на створення штучного препарату, який разом з вітаміном С мав би ті самі, а можливо і кращі властивості, що й картопляний сік: на війні не раз він використовував цю «суміш» для лікування ран, опіків пораненим бійцям – результати були хороші. Створення нового препарату стало базовим завданням і темою докторської дисертації Є. Шамрая, метою якої було виявлення форм існування аскорбінової кислоти в рослинних і тваринних тканинах, вивчення хімічної взаємодії аскорбінової кислоти з поліфенолами рослин. Серед рослин найбільше вивчали плоди шипшини, солодкий і гіркий червоний перець, зелене листя рослин. Час минув даремно. Ним вперше було встановлено, що хроматограми екстрактів дозрілих плодів шипшини нічим не відрізняються від хроматограми кристалічної аскорбінової кислоти, а хроматограми зеленого листя не такі. Є.Ф.Шамрай вперше теоретично, а потім експериментально доводить, що аскорбінова кислота в екстрактах рослин утворює рихлий комплекс з вітаміном С і міститься виключно у зв'язаній формі. Поліфеноли рослин здатні вступати в хімічну взаємодію з аскорбіновою кислотою і вони дійсно є тими сполуками, які гальмують окиснення аскорбінової кислоти, утворюючи комплексні сполуки. Досліди Шамрая Є.Ф. вперше показали, що між кількісними змінами оксигруп поліфенолів і кількісними змінами аскорбінової кислоти існує певний паралелізм: з наростанням (зменшенням) кількості аскорбінової кислоти в зелених

рослинах спостерігається збільшення чи зменшення кількості оксигруп поліфенолів. Дійсно, в середньому ярусі рослин відбуваються максимальні процеси біосинтезу, а отже збільшується і вміст аскорбінової кислоти, і оксигруп поліфенолів. І як звітом в його роботі в 1949 році виходить збірник наукових праць Станіславського медінституту "Препарат „галаскорбин", его химические и биологические свойства", а в 1952 році Є.Ф.Шамрай захищає докторську дисертацію на тему: "Химическое взаимодействие и биологическая взаимосвязь аскорбиновой кислоты и некоторых полифенолов". Його першими помічниками були студенти, науковці, медики міста, серед яких З.Ж. Гуде, яка пізніше стала відомим біохіміком, професором, працювала завідувачем кафедри біохімії Тернопільського медінституту. Є.Ф.Шамрай широко використовував у своїх дослідженнях один із поліфенолів рослин – галову кислоту, бо вона міститься майже у всіх рослинах разом з вітаміном С у зв'язаному стані. Ним вперше було вивчено і доведено біологічну дію аскорбін-галового препарату на ріст, рівень вітаміну С, стан капілярів, міцність кісток, швидкість загоювання ран. Цей препарат був використаний спочатку на морських свинках, а потім в клініках Станіславського медінституту. Чудові результати були одержані уже в перші дні лікування опіків, тріщин сосків у жінок-породіль: у хворих підвищувався рівень нуклеопротейдного фосфору, прискорюючи процеси регенерації шкіри, швидше перебігала епітелізація шкіри, язви швидше очищались від гнійного ексудату. Є.Ф.Шамрай включає до свого «препарату» ще й аскорбінову кислоту. Комплекс аскорбінової і галової кислот на відміну від їх складових частин має більшу стійкість до дії кисню, дає можливість накопичуватись вітаміну С у тканинах, зміцнює кістки, стійкість капілярів, стимулює швидке загоєння ран, опіків, посилює синтез нуклеопротейдів. Так закріплюються не тільки теоретично, а й на практиці чудові результати аскорбін-галового препарату: хвора Лаврук М. (міська лікарня м.Станіславська) мала опіки площею, яка перевищує половину площі тіла. Використовуючи розчин галаскорбіну хвора почала швидко одужувати, на обличчі рани загоювалися без рубців!

Повернувшись до м. Києва професор Є.Ф.Шамрай обирається завідувачем кафедри біохімії КМІ (1954–1976), згодом, за сумісництвом, деканом лікувального факультету (1954–1957). В 1956–1957 роках Є.Ф.Шамрай виконував обов'язки ректора Київського медичного інституту. Наукова діяльність доктора біологічних наук, професора Є.Ф.Шамрая в стінах КМІ була присвячена вивченню механізмів біологічної дії поліфенолів рослин, вітамінів С і Р, обґрунтуванню клінічного застосування вітамінів, а також створенню та впровадженню нових вітамінних препаратів. Винайдений ним галаскорбін випускається хіміко-фармацевтичною промисловістю країни, має широке використання в медичній практиці, при опіках, у комплексній терапії, в оперативній і променевої терапії. Його використовують навіть за кордоном (Франція, США, Японія). Серед наукових праць професора Є.Ф.Шамрая, присвячених вітамінам, їх ролі в житті, згадаємо лише деякі: «Р-вітамінная активность ди- и триоксибензолов», (Укр. биохим. журнал, 1956, т. 27, № 2), «Влияние витамина Р на количество витамина С в женском молоке», («Педиатрия, акушерство, гинекология», 1956), «Кількісна зміна нуклеопротейдного фосфору в шкірі морських свинок при термічних опіках» («Украинский Биохимический журнал», 1953, т. 25, № 1), «Сборник научных трудов под редакцией профессора Е.Ф.Шамрая – Галаскорбин, его химические особенности и терапевтические свойства» – К., 1962.

В 1962 році виходить збірник наукових праць зад редакцією професора Є.Ф.Шамрая «К проблеме взаимодействия витаминов С и Р. Галаскорбин, его химические и терапевтические свойства».

Під керівництвом професора Є.Ф.Шамрая виконано 12 докторських (Фетисова Т.В., 1962, Епштейн М.М., 1963, Гуде З.Ж., 1966, Хмелевський Ю.В., 1968) та 65 кандидатських (Стрелева А.Н., Сударикова Л.Г., Губський Ю.І.) дисертацій. Ним опубліковано понад 140 наукових робіт. За заслуги в розвитку медичної науки професору Є.Ф. Шамраю було присвоєно звання «Заслужений діяч науки УРСР». Під керівництвом професора Є.Ф.Шамрая видані «Практикум з органічної та біологічної хімії», навчальний посібник «Клиническая биохимия», збірник наукових праць «К проблеме взаимодействия витаминов С и Р». Його роботи «Влияние галаскорбина на гемодинамику» та «Влияние галаскорбина на энергетический обмен в сердечной мышце при экспериментальном миокардите» були відмічені шостою науковою сесією вітамінологів МЗ СРСР(Москва, 1967).

Велика увага приділяється навчальному процесу, наближенню його до вимог медичної практики. Роботи Є.Ф.Шамрая та його учнів були визнані не тільки в Союзі, а й за його межами. Євгеній Федорович Шамрай, один із небагатьох вчених кафедри біохімії за радянських часів, вільно відвідав у Японію, Францію, США, де розповідав про здобутки кафедри біологічної хімії Київського медичного інституту, про ефективність препарату «галаскорбін»: 10.10.1964 р., Париж, Франція: Міжнародний симпозиум із заживлення ран – доповідь Є.Ф.Шамрая була прийнята стоячи, 60 делегатів з різних країн світу високо оцінили «Галаскорбін» – препарат використовують французькі робітники гарячих цехів – запаяні пробірки з галаскорбіном обов'язково є в аптечці першої невідкладної допомоги при опіках. Всі витрати на дорогу і проживання Є.Ф. Шамрая взяла на себе Французька Академія. 1965 рік – Каліфорнійський університет (США), 1966 рік– Нью-Йорк, Бостон – доповідь Є.Ф.Шамрая про галаскорбін і його шляхи використання в медицині. 1967 рік – Міжнародний конгрес біохіміків, Токіо – доповідь Є.Ф. Шамрая про біологічну активність поліфенолів рослин. Всі ці зустрічі, поїздки Є.Ф. Шамрая, його доповіді та досягнення лише дають нам підставу говорити, яку одержимість мала ця людина, скільки нового вона несла в собі, заради здоров'я людей в усьому світі!

Професор Є.Ф.Шамрай співпрацював з Інститутом фізхімії імені Л.В.Писаржевського Академії наук УРСР, з Київським рентгено-радіологічним і онкологічним інститутом, де Є.Ф.Шамрай використовував свій препарат для лікування в променевої терапії онкологічних хворих. В 1974 році разом з Т.А. Карасьовою, В.С. Куць видає до друку «Структури галаскорбіну методом ядерного магнітного резонансу (ЯМР)», де на основі одержаних спектрів ЯМР було підтверджено, що галаскорбін є складним ефіром тіаміну і аскорбінової кислоти. Вказаний висновок підтверджено у незалежних дослідженнях продуктів взаємодії аскорбінової і галоїдної кислот.

У 1968 році Є.Ф.Шамрай досліджує тканинне дихання і окисне фосфорилювання з участю аскорбінової кислоти і поліфенолів вівса. Результатом цього стала публікація «Влияние аскорбиновой кислоты и полифенолов овса на дыхание и окислительное фосфорилирование в митохондриях ткани печени при аллоксановом диабете у крыс», де експериментально було доведено, що комплексний С і Р-вітамінний препарат «Галаскорбін» на фоні різного виду патологій нормалізує процеси тканинного дихання і окисного фосфорилювання, а використання окремо аскорбінової кислоти і поліфенолів дає значно менший ефект: у тварин з аллоксановим діабетом інтенсивність поглинання неорганічного фосфору знижувалась на 6-, 12-, 24-й день відповідно на 29,3, 32,5, 34,4 %, а у тварин, які одержували аскорбінову кислоту з поліфенолами вівса, практично залишалась без змін.

Весь свій життєвий шлях Євгеній Федорович Шамрай пройшов сам, чесно, без покровителів, своєю самовідданою працею і вмінням працювати. І високі посадовці, і партійці, державні керівники, особливо кафедра, колеги, лікарі цінували його риси характеру: безмежну відданість дорученій справі, щире прагнення зробити добро, невідому людську ширість, сердечність. Учні і послідовники Є.Ф.Шамрая свідчать, що він був людиною високопрофесійною, дуже вимогливою до себе і до своїх співробітників, хоча в допомозі ніколи нікому не відмовляв. Пізнавши поневіряння, він не озлобився, не зачерствів душею, а згодом, ставши на ноги, всі свої сили віддав добротворчості: щоб його діяльність допомагала жити людям, виборювати життя! Справжній вчений, інтелігент, чудовий співрозмовник, дуже спостережливий, він бачив те, на що інші не звертали уваги. Разом з тим це була людина романтична, бадьора, весела, щира, яка добре знала народну творчість, красиво співала, любила землю, сама працювала на ній, випромінювала своє тепло для людей. Серце відомого вченого – біохіміка України перестало битися 04.07.1980 року. Це був унікальний, справжній син свого народу, українець з дідів-прадів, який любив свою землю, мову, свій край!

*І.В.Ніженковська, д-р мед. наук, професор, зав.каф.біоорганічної,
біологічної та фармацевтичної хімії,
О.Ф.Мисник, канд. біол. наук, асистент кафедри*

УДК 614.27.003.1: 614.21.2:614.21.2.003.001.57

Н.Л.ЗАЯРНЮК, асистент, О.М.ЧЕРПАК, д-р фармац. наук, А.М.КРИЧКОВСЬКА, канд. фармац. наук, Ж.Д.ПАРАЩИН, канд.хім.наук, доц., О.В.ФЕДОРОВА, канд. хім. наук, Б.Г.СОБЕТОВ** канд. фармац. наук, президент Української асоціації з проблем наркоманії та алкоголізму, член Всесвітньої організації «САА», В.П. НОВІКОВ д-р хім. наук, проф.*

Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів,

**ТзВО «Фарма Лайф»*

***ПП «Собетик»*

КОМБІНОВАНА ІН'ЕКЦІЙНА ЕМУЛЬСІЯ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ НАЛТРЕКСОНУ ТА ДИСУЛЬФІРАМУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З НАРКОТИЧНОЮ ТА АЛКОГОЛЬНОЮ ЗАЛЕЖНОСТЯМИ

Ключові слова: алкогольна та наркотична залежності, комбінований пролонг (комбінований препарат пролонгованої дії), емульсія для ін'єкції, налтрексон, дисульфірам, біологічно активні полімери, неіоногенні поверхнево-активні речовини

Постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок з важливими науковими чи практичними завданнями. Актуальним завданням терапії залежності від наркотичних речовин є профілактика рецидивів, зокрема на ранніх етапах лікування, що передбачає систематичне щоденне вживання відповідної дози лікарського препарату впродовж усього довготривалого періоду лікування. Особливостями фармакотерапії зумовлено вибір лікарської форми для лікування алкогольної та наркотичної залежностей [4, 6]. Внаслідок виражених змін особистості пацієнта і відсутності мотивації до довготривалого вживання лікарського засобу використання традиційних таблетованих лікарських форм недоцільне. Безперервність лікувального процесу та профілактику ранніх рецидивів захворювання забезпечує використання пролонгованих форм. Внутрішньом'язові ін'єкції та імпланти використовують для створення в підшкірній жировій клітковині або м'язовій тканині депо активної речовини. Ін'єкційні пролонги мають ряд переваг: вони зручніші у застосуванні і менш травмівні для пацієнта [10, 14].

Одним із шляхів вдосконалення традиційних лікарських засобів є створення комбінованих препаратів, які завдяки комплексу речовин різної векторної дії здатні впливати на окремі ланцюги патогенезу захворювання і досягати лікувального ефекта, який охоплює всі групи пацієнтів. Використання комбінації кількох компонентів з потенційованим синергізмом дії дає змогу зменшити сумарну дозу діючих речовин, що полегшує побічні ефекти лікування. Застосування ін'єкційної пролонгованої комбінованої лікарської форми препарату антиалкогольної та антинаркотичної дії зумовить надходження необхідної дози лікарської речовини протягом тривалого часу.

Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор. З аналізу літературних даних серед відомих (апробованих) та дозволених ДФ діючих речовин для створення комбінованого ін'єкційного препарату пролонгованої дії для лікування пацієнтів з алкоголізмом та наркоманією вибрано налтрексон і дисульфірам [3, 12]. Відомо, що останніми роками кожному з цих речовин індивідуально (окремо) широко використовують у сучасній фармакотерапії хворих з різними варіантами залежностей, перспективним є також одночасне використання їх комбінацій у програмах комплексного лікування пацієнтів з різними варіантами залежностей [4, 12, 15–21]. Оскільки ці препарати різної дії, то при використанні їх комбінацій можна очікувати високий лікувальний ефект як при хронічному алкоголізмі, так і при опійній наркоманії внаслідок потенційованого синергізму дії [11]. Дисульфірам та налтрексон мають різні фізико-хімічні властивості, які необхідно враховувати при створенні комбінованого препарату. Дисульфірам є важкорозчинною речовиною, одержання ін'єкційного препарату на його основі потребує використання спеціальних розчинників або допоміжних речо-

вин. Налтрексон легко розчиняється у воді і в ряді органічних розчинників, отже для створення його ін'єкційного пролонгованого препарату необхідне використання пролонгаторів. Створення парентеральних пролонгованих ліків базується на введенні до їх складу високомолекулярних сполук, використання неводних розчинників (пропіленгліколю, олій тощо) [14]. Використання синтетичних та природних біологічно активних полімерів дає змогу зменшити дози діючих речовин, час досягнення рівноважної концентрації та усунути побічні ефекти, запобігти передчасному руйнуванню лікарської речовини, транспортувати біологічно активну речовину до органу-мішені, подовжити час дії та забезпечити максимальний терапевтичний ефект («препарати направленої та пролонгованої дії» і «терапевтичні системи») [1, 2, 5]. В ін'єкційних лікарських препаратах біологічно активні полімери виконують також функції емульгаторів і допоміжних розчинників. Ці поверхнево-активні речовини забезпечують утворення стійких емульсій та суспензій, а також дають змогу одержати водні лікарські препарати шляхом солюбілізації частково або зовсім нерозчинних у воді лікарських речовин з визначеним гідрофільно-ліпофільним балансом [2].

Виділення нерозв'язаних частин загальної проблеми, яким присвячено цю статтю.

Мета – дослідити можливість одержання комбінованого препарату пролонгованої дії налтрексону та дисульфіраму у гетерогенній лікарській формі (емульсії) для ін'єкції та можливості застосування у комплексному лікуванні пацієнтів з різними варіантами залежностей.

Виклад основного матеріалу дослідження та аналіз одержаних результатів. Одним із методів створення комбінованого пролонгованого ін'єкційного препарату може бути одержання його у вигляді емульсії типу О/В. Аналіз літературних джерел свідчить про можливість застосування дисульфіраму у вигляді олійного розчину [7]. Тому завдання виготовити агрегативно стійку емульсію зводилось до пошуку найефективнішого емульгатора для даної комбінації компонентів. Ми обрали неіоногенні поверхнево-активні речовини, які хімічно індиферентні, стабільні, малочутливі до змін рН середовища, не розкладаються при термічній стерилізації, не акумулюються в організмі та нетоксичні [2]. Перспективними представниками цієї групи є полімери і кополімери поліетиленоксиду та їхні похідні – твіни та плуроніки. Твіни застосовують як стабілізатори суспензій при будь-яких значеннях рН і високих концентраціях електролітів. Так, наприклад, введення 15 % солей алюмінію зумовлює розшарування майже всіх емульсій, за винятком тих, які були стабілізовані твінами [2,13]. Твіни характеризуються високим значенням гідрофільно-ліпофільного балансу, який становить 15–16 од., що надає їм властивостей солюбілізаторів [10,13]. Отже, необхідно було ввести до складу лікарського препарату діючі речовини з різними фізико-хімічними властивостями у таких кількостях в одній дозі, які відповідали би діючим терапевтичним концентраціям налтрексону та дисульфіраму. Для визначення оптимальної технології зразки емульсій були виготовлені за англійським і континентальним методами та за допомогою ультразвукового диспергування.

Склад зразків емульсій та методи виготовлення наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Кількісний склад зразків емульсій та методи виготовлення

| № зразка | Дисульфірам (г) | Налтрексон (г) | Олія оливкова (г) | Твін- 80 (г) | Твін-60 (г) | Вода очищена (г) | Метод виготовлення та результати |
|----------|-----------------|----------------|-------------------|--------------|-------------|------------------|----------------------------------|
| 1 | 0,25 | 0,20 | 1,00 | 0,25 | - | 8,75 | Англійський (-) |
| 2 | 0,25 | 0,20 | 1,00 | 0,25 | - | 8,75 | Континентальний (-) |
| 3 | 0,25 | 0,20 | 1,00 | 0,25 | - | 8,75 | УЗ-диспергування (±) |
| 4 | 0,25 | 0,20 | 3,60 | 0,90 | - | 5,50 | Континентальний (-) |
| 5 | 0,25 | 0,20 | 3,60 | 0,90 | - | 5,50 | УЗ-диспергування (+) |
| 6 | 0,25 | 0,20 | 3,60 | 1,80 | - | 4,60 | Англійський (-) |
| 7 | 0,25 | 0,20 | 3,60 | 1,80 | - | 4,60 | Континентальний (+) |
| 8 | 0,25 | 0,20 | 3,60 | 1,80 | - | 4,60 | УЗ-диспергування (+) |

| | | | | | | | |
|----|------|------|------|---|------|------|----------------------|
| 9 | 0,25 | 0,20 | 1,00 | - | 0,25 | 8,75 | Континентальний (-) |
| 10 | 0,25 | 0,20 | 1,00 | - | 0,25 | 8,75 | УЗ-диспергування (±) |
| 11 | 0,25 | 0,20 | 3,60 | - | 0,90 | 5,50 | Континентальний (-) |
| 12 | 0,25 | 0,20 | 3,60 | - | 0,90 | 5,50 | УЗ-диспергування (+) |
| 13 | 0,25 | 0,20 | 3,60 | - | 1,80 | 4,60 | Континентальний (+) |
| 14 | 0,25 | 0,20 | 3,60 | - | 1,80 | 4,60 | УЗ-диспергування (+) |

Позначення:

- розшарування відбулося в процесі виготовлення емульсії;
- ± у процесі виготовлення утворилась однорідна емульсія, але перші ознаки розшарування з'явилися протягом першої години;
- + утворилась однорідна емульсія.

Оцінювали зовнішній вигляд готових емульсій за однорідністю кольору та колоїдною стабільністю – відсутність розділення фаз.

Результати експериментальних досліджень свідчать, що використання емульгаторів у стандартній кількості у зразках № 1–4, 9, 10 не дало змоги отримати однорідні емульсії, навіть при використанні УЗ-диспергування. При зовнішньому однорідному вигляді емульсії спостерігалось виділення суспендованих частинок і на поверхні емульсії з'являлись краплі олії. Розшарування систем відразу після приготування на водну та олійну фази вказувало на необхідність подальшого підбору концентрації емульгаторів експериментальним шляхом.

Виділення твердої суспендованої фази свідчило про недостатню кількість олії для розчинення дисульфіраму, тому кількість олійної фази було збільшено до 30 %.

Збільшення вмісту емульгаторів було обґрунтоване тим, що в даному разі використовуються всі властивості твінів: як емульгаторів для олії (солюбілізатори для малорозчинної речовини) та як стабілізаторів дисперсної фази у розчині слабкого електроліту. Збільшення кількості твінів дало змогу одержати однорідні емульсії континентальним методом та методом УЗ-диспергування [10,14].

Використання англійського методу не дало позитивного результату, очевидно через наявність діючої речовини (дисульфіраму) в олійній фазі.

Таким чином, можна дійти висновку, що вміст емульгатора має бути не менше за 2,5 г з розрахунку на 10 г олії для одержання 30 % емульсії типу О/В.

Оцінку якості емульсій проводили відповідно до методик ДФУ [3].

Зразки емульсій для вивчення стабільності зберігали при кімнатній температурі (15–25 °С) протягом 30 днів. У зразках емульсій препаратів № 1–4, 9–11 розшарування відбулось через 10 хв після виготовлення. Залежність стабільності емульсійних препаратів № 5, 12–14 від вмісту емульгатора та методу виготовлення наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Залежність стабільності емульсійних препаратів від вмісту емульгатора та методу виготовлення

| № п/п | Емульгатор (г), метод виготовлення | Розшарування /однорідність емульсії протягом терміну спостереження | | | | |
|-------|--|--|-------------|--------------|--------------|--------------|
| | | через 10 хв | через 5 діб | через 15 діб | через 20 діб | через 30 діб |
| 1 | Твін-80, 0,90; зр.№5 УЗ-диспергування | Однорідна | Однорідна | Однорідна | Відстоюана | Відстоюана |
| 2 | Твін-60, 0,90; зр.№12 УЗ-диспергування | Однорідна | Однорідна | Однорідна | Розшарована | Розшарована |
| 3 | Твін-80, 1,80; зр.№7 континентальний | Однорідна | Однорідна | Однорідна | Однорідна | Розшарована |
| 4 | Твін-80, 1,80; зр.№8 УЗ-диспергування | Однорідна | Однорідна | Однорідна | Однорідна | Однорідна |
| 5 | Твін-60, 1,80; зр.№13 континентальний | Однорідна | Однорідна | Однорідна | Розшарована | Розшарована |
| 6 | Твін-60, 1,80; зр.№14 УЗ-диспергування | Однорідна | Однорідна | Однорідна | Однорідна | Однорідна |

Результати візуальних спостережень після 30 днів зберігання зразків емульсій з різним вмістом твіну-60, виготовлених методом УЗ-диспергування, наведено на рис. 1.

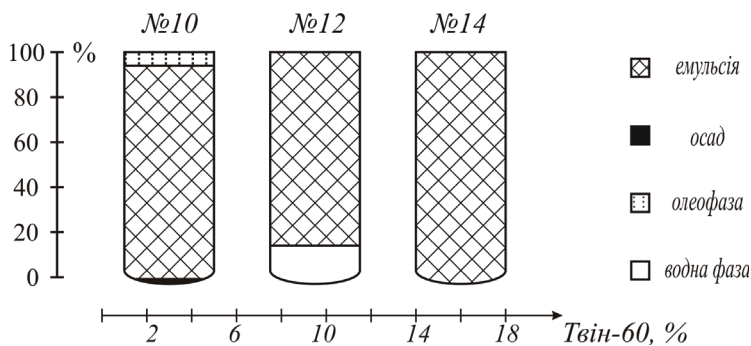


Рис. 1. Вплив концентрації твіну на стабільність емульсії

Час розшарування емульсій визначали також за допомогою центрифугування. Розшарування дисперсної системи зразка №14 не спостерігалось при центрифугуванні протягом 10 хв з числом обертів 1,5 тис./хв.

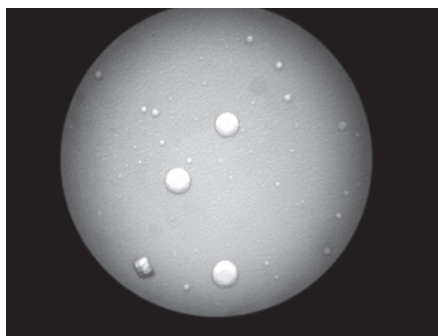


Рис 2. Зразок №14 після 30 днів зберігання



Рис. 3. Зразок №5 після 30 днів зберігання

Оскільки найбільш повно структуру дисперсної системи можна встановити мікроскопічним методом, то вивчення форми та розмірів часток дисперсної фази проводили на мікроскопі МБІ-15 при кратності збільшення в 15х8. На рисунках 2 і 3 наведено мікрофотографії зразків емульсій після 30 днів зберігання, у структурі зразка №14 візуально однорідної емульсії спостерігаються окремі кристали твердої фази і достатньо великі за розмірами краплі олії, в зразку №5, незважаючи на помітне відстоювання, кульки олії значно менші за розмірами.

В'язкість готових препаратів визначали методом капілярної віскозиметрії [3], для зразків №5 і №14 вона становила 2,2083 і 4,86986 спз відповідно.

Термостійкість зразків визначали нагріванням при температурі 50 °С впродовж 1 год. Зразки емульсії №10 і №14 виявилися термостійкими, в зразку №5 спостерігалось злипання олійних крапель і підняття на поверхню, що можна вважати початком розшарування. Отже, оптимальний з досліджуваних зразків – це комбінований препарат дисульфіраму та налтрексону, який було одержано у вигляді 30 % емульсії типу О/В з додаванням твіну-60 або твіну-80 як емульгатора, солубілізатора та стабілізуючої речовини у кількості 5,0 г з розрахунку на 10 г оливкової олії.

Висновки з даного дослідження та перспективи подальших розвідок у цьому напрямі. Таким чином, створено серію комбінованих препаратів пролонгованої дії на основі дисульфіраму та налтрексону у лікарській формі емульсії для ін'єкції. Проведено фармацевтичні випробування зразків емульсійних препаратів та встановлено оптимальний склад емульсійного препарату та технологічний метод виготовлення. Подальші дослідження стосуються фармакокінетики та фармакодинаміки нового комбінованого препарату.

1. *Валуев Л.И.* Полимерные системы для контролируемого выделения биологически активных соединений / *Л.И.Валуев, Т.А.Валуева, И.Л.Валуев, Н.А.Платэ.* // *Успехи биологической химии.* – 2003. – Т. 43 – С. 307–328.

2. Гришкова И.А. Полимеры в технологии лекарственных препаратов. / Гришкова И.А., Кедик С.А., Януль Н.А. – М.: МИТХТ, 2002. – 168 с.
3. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експериментальний фармакопейний центр» –1-ше видання. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 532 с.
4. Дмитриева Т.Б., Современные возможности медицины в лечении лиц, страдающих наркологическими заболеваниями / Дмитриева Т.Б., Игонин А.Л. // Наркология. – 2006. – № 1. – С. 56–59.
5. Жогло Ф.А. Неводні розчинники. Характеристика, властивості та застосування в технології готових лікарських форм. Довідковий посібник / Жогло Ф.А. – Львів: Афіша, – 2002. – 80 с.
6. Минко А.И. Наркология в вопросах и ответах / Минко А.И., Линский И.В. – Харьков, 2003. – С. 213–216.
7. Розробка вітчизняного комбінованого ін'єкційного пролонга дисульфіраму і налтрексону «два в одному» протинаркотичної та протиалкогольної дії / Собетов Б.Г., Шияненко Е.В., Заярнюк Н.Л., Новіков В.П. // Фармацевтичний часопис. Наук.-практ. журнал Тернопільського державного медичного університету. – Тернопіль, 2010. – № 2(14) – С. 33–34.
8. Створення водорозчинних препаратів нового покоління з використанням поверхнево-активних функціональних олігомерів / Заярнюк Н.Л. Кричковська А.М., Петріна Р.О. та інші // Вісник Фармації. – Харків, 2006. – № 4(48). – С. 72–75.
9. Султанов Ш.Х. Лечение препаратом налтрексон героиновой наркомании / Ш.Х.Султанов // Неврология. – 2005. – №1. – С. 34–38.
10. Тихонов О.І. Аптечна технологія ліків / Тихонов О.І., Ярних Т.Г. – Вінниця: Нова Книга, 2004. – 640 с.
11. Тихонов А.И. Биофармация / Тихонов А.И. – Харків: НФАУ, 2003. – 238 с.
12. Фармакологія: Підручник / І.С.Чекман, Н.О.Горчакова, В.А.Туманов та ін.; за ред. І.С.Чекмана. – К. : Вища шк., 2001. – 598 с.
13. Фармацевтична енциклопедія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharmacycyclopedia.com/ua/article/891/polisorbati>
14. Чуешов В.И. Промышленная технология лекарств, т.1,2. / Чуешов В.И. – Харьков: НФАУ, 2002. – 1272 с.
15. Kiefer F. New achievements and pharmacotherapeutic. approaches in the treatment of alcohol dependence / Kiefer F., Mann K. // European Journal of Pharmacology. – 2005. – V. 526, № 13. – P. 163–171.
16. King A.C. Naltrexone biotransformation and incidence of subjective side effects, a preliminary study / King A.C., Volpicelli J.R., Gunduz M., O'Brien C.P., Kreek M.J. // Alcohol Clin Exp Res. – 1997. – V.21. – P. 906–909.
17. Pettinati H.M. Recent advances in the treatment of alcoholism / Pettinati H.M., Rabinowitz A. // Clinical Neuroscience Research. – 2005. – V, 5, № 2–4. – P. 151–159.
18. Short-term efficacy of Disulfiram or Naltrexone in reducing positive urinalysis for both cocaine and cocaethylene in cocaine abusers / Grassi M., Gioce A., Giudici F., Antonilli L., Nencini P. // A pilot study Pharmacological Research. – 2007. – V. 55, № 2. – P. 117–121.
19. Soyka M. New pharmacological approaches for the treatment of alcoholism / Soyka M., Roesner S. // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2006. – V. 7, № 1. – P. 2341–2353.
20. Svestka J. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. (Naltrexon v legse za alkoholu) / Svestka J. // Psychiatrie. – 2004. – V. 8, №2. – P. 109–116.
21. The status of disulfiram: a half of a century later / Suh J., Pettinati H., Kampman K. [and other] // Journal of Clinical Psychopharmacology. – 2006. – V. 26, № 3. – P. 290–302.

Надійшла до редакції 20.10.2011.

Н.Л.Заярнюк, О.М.Черпак, А.М.Кричковская, Ж.Д.Паращин, О.В.Федорова,
Б.Г.Собетов, В.П.Новіков

КОМБИНИРОВАННАЯ ИНЪЕКЦИОННАЯ ЭМУЛЬСИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО
ДЕЙСТВИЯ НАЛТРЕКСОНА И ДИСУЛЬФИРАМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С НАРКОТИЧЕСКОЙ И АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЯМИ

Ключевые слова: алкогольная и наркотическая зависимости, комбинированный пролонг (комбинированный препарат пролонгированного действия), эмульсия для инъекции, налтрексон, дисульфирам, биологически активные полимеры, неионогенные поверхностно-активные вещества

Показана возможность получения комбинированного препарата пролонгированного действия налтрексона и дисульфирама для использования в комплексном лечении пациентов с различными вариантами наркотической и алкогольной зависимостей в лекарственной форме эмульсии для инъекции. Создана серия комбинированных эмульсионных препаратов. Проведены фармацевтические испытания образцов препаратов и определены оптимальный состав и технологический метод получения. Дальнейшие исследования касаются фармакокинетики и фармакодинамики нового комбинированного препарата.

*N.L.Zajarnjuk, O.M.Cherpak, A.M.Krichkovs'ka, ZH.D.Paraschin,
O.V.Fedopova, B.G.Sobetov, V.P.Novikov*

COMBINED INJECTABLE LONG-ACTING EMULSION OF NALTREXONE AND DISULFIRAM FOR THE TREATMENT OF SUBSTANCE ABUSE

Key words: alcohol and drug dependency, combined prolong (long-acting drug combination), an emulsion for injection, naltrexone, disulfram, biologically active polymers, nonionic surfactants

SUMMARY

The possibility of obtaining a combined preparation of prolonged action of disulfram and naltrexone for use in treatment of patients with different variants of drug and alcohol dependency in the dosage form an emulsion for injection has been shown. Series of combined emulsion preparations created. Conducted drug tests on samples of drugs and determined the optimal composition and technological process of obtaining. Further studies related to pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new combination product.

ДОСЛІДЖЕННЯ МІЖНАРОДНОГО ДОСВІДУ ВПРОВАДЖЕННЯ ОЦІНКИ ТЕХНОЛОГІЙ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

Ключові слова: охорона здоров'я, оцінка технологій, національна фармацевтична політика, національні програми

Постановка проблеми в загальному вигляді. Сучасне поширення нових технологій охорони здоров'я (ОЗ) зумовило суттєве поліпшення стану здоров'я та якості життя людей. Водночас з'явилися труднощі, пов'язані з отриманням вірогідної інформації щодо споживчої цінності медичних і фармацевтичних послуг у порівнянні з витратами, ресурсами платників у системі ОЗ. У цьому плані оцінка технологій ОЗ (ОТОЗ) представляє собою інструмент, який дедалі ширше застосовується країнами зарубіжжя для досягнення максимальної ефективності ОЗ в умовах обмежених ресурсів [1–3]. Відповідно до рішень асамблеї ВООЗ доступ до безпечних і прийнятних за вартістю технологій ОЗ має особливо важливе значення для забезпечення справедливості у розподілі фінансових ресурсів країн [4]. Поряд з цим зазначається, що у багатьох країнах, у тому числі й в Україні, відсутні системи ОТОЗ, що значно знижує ефективність систем ОЗ у реалізації основних принципів національної фармацевтичної політики (НФП) – якості, доступності медичної і фармацевтичної допомоги і раціонального використання ресурсів.

Формулювання цілей статті. З огляду на вищезгадане метою нашого дослідження було дослідження міжнародного досвіду впровадження систем ОТОЗ. Основними завданнями роботи визначено:

- аналіз впровадження систем ОТОЗ у світовій практиці в історичному аспекті;
- дослідження загальних підходів до застосування систем ОТОЗ різними країнами;
- визначення відмінностей національних систем ОТОЗ.

У дослідженні було використано метод системного аналізу, у т.ч. документальний, економіко-статистичний, зокрема, узагальнення та групування даних.

Виклад основного матеріалу. Відповідно до завдань дослідження встановлено, що вперше термін «оцінка технологій» (ОТ) було введено у 1965 р. під час обговорень у комітеті з питань науки й астронавтики в Палаті представників США. Було підкреслено, що головним завданням цієї оцінки є надання повної та неупередженої інформації щодо економічних, соціальних, правових та етичних наслідків впровадження та використання технологій для прийняття політичних рішень. Перші дослідження з ОТ були проведені Національним науковим фондом США, за їх результатами відбулися слухання у Конгресі США, а у 1973 р. було засновано Бюро технічної оцінки (БТО). У 1975 р. створено національну програму системи ОТОЗ. На нашу думку, в процесі впровадження ОТОЗ у міжнародну практику можна визначити шість історичних періодів (табл. 1) [1–8].

Т а б л и ц я 1

Історичні періоди впровадження ОТОЗ у міжнародну практику

| Періоди (роки) | Характеристика періоду |
|--------------------------|---|
| I період (1975) | Заснування БТО при Конгресі США; впровадження Національної програми з ОТОЗ |
| II період (1987) | Впровадження ОТОЗ в Європі. Створення шведської ради з ОТОЗ |
| III період (1990 – 2000) | Поширення ОТОЗ практично по всіх європейських країнах та визнання з боку міжнародних організацій |
| IV період (2003) | ОТОЗ визнано важливим інструментом у політиці ЄС у галузі ОЗ |
| V період (2008 – 2010) | Прийняття Таллінської хартії. Її основним завданням було визначено необхідність впровадження ОТОЗ в країнах світу з метою підвищення ефективності управлінських рішень у сфері ОЗ |
| Сучасний період | Уніфікація методів ОТОЗ у країнах ЄС. Розробка національних програм ОТОЗ на пострадянському просторі |

Основним фактором стрімкого розвитку ОТОЗ у країнах Європи є значне подорожчання послуг у сфері ОЗ. За даними Організації економічного співробітництва та розвитку (Organisation for Economic Cooperation and Development — OECD) (рис. 1.) для чотирнадцяти країн Західної Європи, а також США та Японії показник приросту частки ВВП, що витрачалась на ОЗ за період з 1970 по 2009 рр., у середньому був 105 %. Для окремих країн, таких як Іспанія, Люксембург та Португалія, цей показник перевищив 200 % [9].

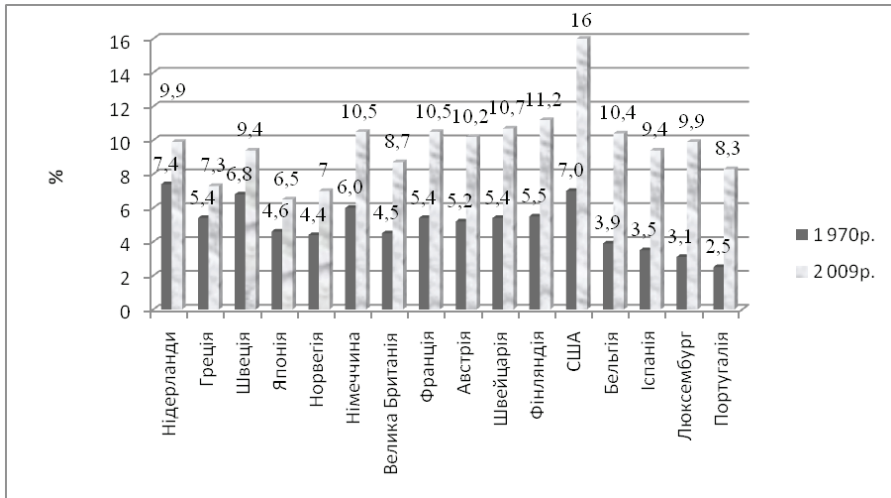


Рис. 1. Динаміка витрат на ОЗ країнами зарубіжжя як відсоток від ВВП (за даними OECD)

На думку зарубіжних фахівців, лівову частку цього зростання складають витрати на медичні технології та ЛЗ [1–3]. Отже з позицій НФП, впровадження ОТОЗ є сьогодні необхідним інструментом забезпечення доступності ЛЗ, у першу чергу в межах систем ціноутворення і реімбурсації їх вартості. Проте методи проведення ОТОЗ і форми використання її результатів суттєво різняться в різних країнах, це породжує ряд проблем, що стосуються використання результатів ОТОЗ для прийняття рішень.

Тому наступним етапом нашого дослідження став аналіз основних підходів до впровадження систем ОТОЗ в країнах з розвиненими системами зазначеної оцінки, але з відмінностями у системах ціноутворення на ЛЗ та реімбурсації їх вартості. Такими країнами обрано Данію, Швецію, Францію, Німеччину та Нідерланди [1–8]. За результатами аналізу нами визначено рівні впровадження систем ОТОЗ, джерела фінансування, а також основні напрями діяльності зазначених систем (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Аналіз основних підходів до впровадження систем ОТОЗ у країнах зарубіжжя

| Країна | Данія | Швеція | Франція | Німеччина | Нідерланди |
|---|---|--|--|---------------------|---------------------|
| Основні підходи до впровадження систем ОТОЗ | | | | | |
| Рівень впровадження (рік впровадження) | Національний (1997) Регіональний (1999) Рівень ЛПЗ (2001) | Регіональний (1984) Національний (1987) | Регіональний (1982) Національний (2005) | Національний (2000) | Національний (2001) |
| Джерела фінансування | Бюджет ОЗ | Бюджет ОЗ | Бюджет ОЗ | Бюджет ОЗ | Бюджет ОЗ |
| Напрями діяльності систем ОТОЗ: 1. Виявлення новітніх технологій на внутрішньому ринку країн | – | * | * | – | – |

| | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| 2. Дослідження медичних послуг, формування їх реєстрів | – | – | – | * | * |
| 3. Розробка клінічних керівництв, організація тематичних конференцій | – | – | – | – | * |
| 4. Формування інформаційних повідомлень для хворих | – | * | – | * | – |
| 5. Навчально-освітня діяльність | * | * | – | – | – |
| 6. Формування звітів з ОТ | * | * | * | * | * |

Відповідно до результатів аналізу проведення ОТ фінансується виключно з бюджетів ОЗ, що унеможливує лобювання інтересів окремих операторів медичного та фармацевтичного ринку. Напрями діяльності систем ОТОЗ суттєво різняться, але всі країни формують звіти за результатами проведених оцінок.



Рис. 2. Загальний порядок проведення ОТОЗ у країнах зарубіжжя

Далі нами було сформульовано чотири етапи впровадження систем ОТОЗ (рис. 2). Першим етапом є підготовчий. Він складається з виявлення необхідності оцінки технологій ОЗ, формулювання пріоритетів, зазвичай це рівень цін на ЛЗ та/або обсяг реімбурсації їх вартості, формування робочих груп та інші підготовчі заходи.

На другому етапі (технологічному) проводиться пошук та аналіз літературних джерел, збирання власних даних; безпосередньо ОТ за затвердженими методиками.

Нами встановлено, що основні напрями впровадження ОТОЗ є спільними для країн аналізу і містять такі аспекти:

- ✓ технічну безпеку та ефективність;
- ✓ клінічну безпеку;
- ✓ клінічну ефективність і дієвість;
- ✓ вартість і ефективність;
- ✓ організаційні аспекти;
- ✓ соціальні, правові, етичні та культурні аспекти.

На наступному етапі ОТОЗ (результативному) оприлюднюються загальні висновки оцінки, як правило, у вигляді звітів або методичних рекомендацій.

Заключний (постоціночний) етап ОТОЗ включає систематичний моніторинг стану здоров'я населення та технологій в галузі ОЗ. За результатами моніторингу формулюються напрями удосконалення оцінки та вносяться зміни до статусу технологій.

Поряд зі спільними підходами до впровадження ОТОЗ нами виявлено ряд відмінностей проведення оцінювання. Найбільші розбіжності мають місце у методиках оцінювання, а саме у:

- визначенні системи індикаторів позитивного ефекту для систем ОЗ. У переважній більшості країн це показники захворюваності, смертності, показники впливу на бюджети ОЗ;
- критеріях визначення статусу технології. Основним критерієм є сьогодні фармакотерапевтичні характеристики. Однак у Данії, Нідерландах використовують економічні (цінові) критерії; у Німеччині – ступінь іноваційності технології;
- методах визначення статусу технології. Всі країни застосовують фармакоеконімічні методи оцінки. Переважно це метод витрати / ефективність. Окремі країни (Данія, Швеція, Франція) в якості основного методу оцінки використовують метод витрати / корисність з обчисленням індексу QALYs;
- рівнях впровадження рішень з ОТ. Це залежить від адміністративно-територіального устрою країн, а також від структури управління систем ОЗ та розподілу ресурсів. Рішення з ОТ можуть бути впроваджені виключно на державному рівні (Велика Британія, Німеччина, Нідерланди), державному та регіональному (Франція, Швеція), а також додатково на рівні ЛПЗ (Данія);
- термінах впровадження ОТ. Загалом цей термін становить від 6 місяців до двох років. Найкоротші мають Велика Британія (10 міс.) та Нідерланди (близько 6 міс.) за рахунок обмеження найменувань ЛЗ (тільки нові), що потребують оцінки.

Таким чином, зазначені розбіжності унеможливають застосування уніфікованих результатів ОТ для різних країн. Це зумовлює необхідність впровадження національних програм ОТОЗ.

Висновки та перспективи подальших розвідок

1. За результатами історичного аналізу зарубіжного досвіду визначено шість історичних періодів формування та застосування ОТОЗ та з'ясовано, що на сучасному етапі формування національних програм з ОТОЗ є пріоритетним завданням національної політики країн у сфері ОЗ.

2. На підставі результатів аналізу загальних підходів до впровадження ОТОЗ країнами Європи визначено рівні їх впровадження, джерела фінансування, а також основні напрями діяльності зазначених систем.

3. Визначено порядок проведення ОТ, він містить чотири етапи – підготовчий, технологічний, результативний та постоціночний, а також сформульовано змістовну частину етапів ОТОЗ.

4. Встановлено, що найбільш суттєві відмінності у системах ОТОЗ містять методики проведення оцінювання. Ці відмінності полягають у рівнях прийняття соціально-політичних рішень, критеріях та методах визначення статусу технологій, термінах проведення оцінювання.

1. *Банта Д.* Оценка медицинских технологий / Д. Банта // The Health Policy Bulletin of the European Observatory on Health Systems and Policies. – 2009. – Vol. 13. (№ 1). – 15 p.

2. *Инвестиции в здоровье: ключевое условие успешного экономического развития Восточной Европы / M.Suhrcke, M.McKee, L.Rocco* // European Observatory on Health Systems and

- Policies. – 2008. – 55 p. Режим доступа: <http://www.euro.who.int/pubrequest>. – Назва з екрану.
3. Оценка медицинских технологий и формирование политики здравоохранения в странах Европы Современное состояние, проблемы и перспективы / *M.Velasco, G.Finn, B.Kristensen, C.Palmh, N.Busse* // European Observatory on Health Systems and Policies. – 2010. – 45 p. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int/pubrequest>. – Назва з екрану.
4. Системы здравоохранения для здоровья и благосостояния. Таллиннская хартия ВООЗ. от 27.06.2008 г.: Режим доступа: <http://www.euro.who.int>. – Назва з екрану.
5. Как добиться большей практической значимости оценок технологий здравоохранения? / *C.Sorenson, M.Drummond, R.Busse, F.Kristensen* // European Observatory on Health Systems and Policies. – 2008. – 33 p. –
Режим доступа: <http://www.euro.who.int/pubrequest?language=Russian>. – Назва з екрану.
6. *Hutton J. et al.* // International Journal of Technology Assessment in HealthCare. – 2006. – Vol. 22. – P. 10–18.
7. *Martelli F.* // International Journal of Technology Assessment in Health Care. – 2007. – Vol. 23. – P. 414–424.
8. *Sorenson C.* // The Health Policy Bulletin of the European Observatory on Health Systems and Policies. – 2009. – Vol. 11. (№ 1). – 12 p.
9. Organisation for Economic Cooperation and Development. Statistics Portal – Режим доступа: http://www.oecd.org/home/0,2987,en_2649_201185_1_1_1_1_1,00. Html. – Назва з екрану.
Надійшла до редакції 06.07.2011.

A.S.Nemchenko, K.L.Kosyachenko

ИССЛЕДОВАНИЯ МЕЖДУНАРОДНОГО ОПЫТА ВНЕДРЕНИЯ ОЦЕНКИ ТЕХНОЛОГИЙ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Ключевые слова. Здравоохранение, оценка технологий, национальная фармацевтическая политика, национальные программы

В статье приведены результаты научного обобщения международного опыта внедрения системы оценки технологий в здравоохранении (ОТЗ). Определены шесть исторических периодов формирования систем ОТЗ в странах зарубежья. Установлен порядок проведения ОТЗ в странах Европы, содержащий четыре этапа: подготовительный, технологический, результативный и посточеночный, а также сформулирована содержательная часть этапов ОТЗ. Проанализированы общие подходы к внедрению ОТЗ странами Европы и определены уровни их внедрения, источники финансирования, основные направления деятельности указанных систем.

A.S.Nemchenko, K.L.Kosyachenko

INTERNATIONAL RESEARCH OF THE IMPLEMENTATION OF HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT EXPERIENCE

Key words. Health care, technology assessment, national pharmaceutical policy, national programs

S U M M A R Y

The results of a scientific generalization of the international experience in the implementation of Health Technology Assessment (HTA) have been shown in article. It was identified six historical periods of the formation of HTA systems in foreign countries. The order of HTA in Europe contains four phases - preparatory, technological, productive and post assessed. The content of the stages of HTA has been formulated. Common approaches to the implementation of HTA in Europe have been analyzed and levels of their implementation, funding sources, the main activities of these systems have been identified.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ДИПІРИДАМОЛУ МЕТОДОМ ХЕМІЛЮМІНЕСЦЕНЦІЇ

Ключові слова: хемілюмінесценція, дипіридамол, гемін

Дипіридамол (*курантил*) (2,2',2'',2'''-[[4,8-ди (піперидин-1-іл) піримідин-2,6-дііл] динітрило] тетраетанол) (*D*) за хімічною будовою належить до конденсованих похідних піримідину і отримує широке застосування в медичній практиці як антиангінальний та антиагрегантний засіб для лікування серцево-судинних захворювань. Його продукують у вигляді субстанцій солей гідрохлориду та сульфату, а також готових лікарських форм (таблетки, капеули та розчин для ін'єкцій).

Для кількісного визначення вмісту основної речовини у субстанції *D* ВРФ (2009) рекомендують використовувати метод ацидиметричного потенціометричного титрування в середовищі метанолу, а в таблетках – метод прямої УФ СФМ у середовищі хлоридної кислоти при 283 нм [2]. У науковій літературі також описані методики кількісного визначення препарату методами флуориметрії [7], вольтамперометрії [4], потенціометрії з використанням ІСЕ [5], а також ВЕРХ [9, 10] та ТШХ [1]. Крім того, відомі методики високочутливого кінетичного визначення *D* з використанням хемілюмінесцентної (ХЛ) системи люмінол (H_2L) – калій гексаціаноферат (III) з $C_{\min} = 3$ нг/мл ($RSD = 2,7\%$ при визначенні 100 нг/мл) [6] та потоково-ін'єкційного ХЛ визначення *D*, заснованого на посиленні ХЛ-реакції в системі *D* – калій перманганат за наявності родаміну В як сенсibilізатора в організованому середовищі Tween-80, $C_{\min} = 17$ нг/мл, $RSD = 1,1\%$ ($n = 11$) [8].

Для кількісного визначення *D* у лікарських препаратах методом ХЛ нами запропоновано нову аналітичну систему H_2L - гідроген пероксид (H_2O_2) - гемін (*Hem*) – (*D*), в якій препарат є інгібітором виникаючої ХЛ. Виникаючий у ХЛ системі оксо-ферум (IV) порфірин катіон-радикал $Por-Fe(IV)^{+}=O$ діє як активний окисник H_2L , що призводить до посилення ХЛ. Інгібіторна дія *D* полягає, ймовірно, у конкурентній взаємодії як з $Por-Fe(IV)^{+}=O$, так і з активними формами кисню, що відповідальні за виникнення випромінювача у ХЛ-реакції.

Експериментальна частина

Для досліджень використовували субстанцію дипіридамолу фармакопейної чистоти, лікарські форми, що містять дипіридамол: «Дипіридамол», табл. виробництва ТОВ «ДЗ ДНЦЛЗ» (Україна) складу: дипіридамолу – 25 мг, серія 30809 та розчин дипіридамолу 5 мг/мл – 2 мл для ін'єкцій виробництва ТОВ «ДЗ ДНЦЛЗ» (Україна), серія 50809.

Вихідний 0,001 М розчин люмінолу (H_2L) готували з очищеного комерційного препарату кваліфікації х.ч. виробництва фірми «Хемапол» (Чехія) перекристалізацією з льодової кислоти ацетатної за наявності активованого вугілля, а відтак – з насиченого розчину луку за точною наважкою у 0,01 М у розчині натрію гідроксиду. В роботі використовували розчини луку без карбонатів.

Для створення та підтримки необхідної кислотності середовища використовували 0,1 М розчин натрію гідроксиду, величину рН розчинів контролювали за допомогою лабораторного потенціометра «Иономер И-130» зі скляним електродом ЭСЛ-43-07 у парі з хлоридосрібним (ЭВЛ-1), заповненим насиченим розчином калію хлориду.

Розчин гідрогену пероксиду (H_2O_2) 5 % концентрації готували із 50 % препарату о.с.ч. розбавленням його двічі дистильованою водою з наступним контролем вмісту гідрогену пероксиду перманганатометрично [2].

Вихідний розчин геміну (*Hem*) 0,1 мг/мл (фірма «Fluka») готували розчиненням 10 мг геміну у 75 мл 0,5 % розчину калію гідрофосфату при нагріванні до температури 323 °К. Об'єм доводили до 100 мл двічі дистильованою водою при температурі 293 °К і перемішували. Ро-

бочий розчин з концентрацією геміну 1,0 мкг/мл готували розбавленням вихідного розчину двічі дистильованою водою. Розчин придатний до використання протягом доби.

Приготування стандартного розчину (PC3) дипіридамолу (D) $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л. Розчиняли 0,0252 г субстанції дипіридамолу у мірній колбі місткістю 50 мл у 25 мл метанолу х.ч. Об'єм розчину доводили до позначки при температурі 293 °К. Розчин придатний до застосування протягом тижня при зберіганні у темному місці. Розчини з меншою концентрацією дипіридамолу готували з основного стандартного розчину відповідним розбавленням метанолом.

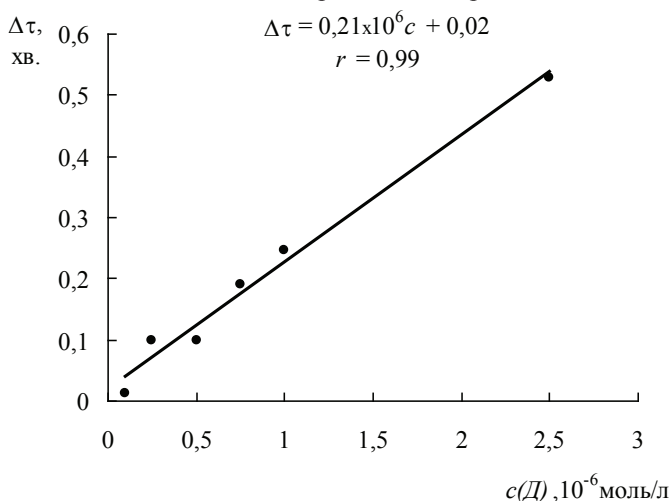
Інтенсивність хемілюмінесценції вимірювали на хемілюмінометрі – 0,1 з фотоелектронним помножувачем ФЭУ-84-А, вимірювачем малих струмів ИМТ-0,5 і швидкодіючим потенціометром-самописцем “LINE RECORDER TZ 4620” (“Laboratorní přístroje”, Чехія). Використовували кварцову кювету циліндричної форми діаметром 30 мм з робочим об'ємом 10 мл. При проведенні дослідів зберігали такий порядок змішування реагентів: до суміші розчину люмінолу та гідрогену пероксиду (з розчином інгібітора або без нього) додавали за допомогою піпеточного дозувача П-1 0,50 мл розчину гемоглобіну *Hb* і реєстрували кінетичну криву: інтенсивність хемілюмінесценції ($I_{\text{хл}}$) – час (x). Дозувач влаштований у зйомний тримач, який ізолює фотокатод фотоелектронного помножувача від стороннього світла, а відтак дає можливість працювати при звичайному освітленні. Усі досліди виконували при температурі 291°...293 °К.

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчали вплив порядку змішування розчинів H_2L , натрію гідроксиду, H_2O_2 , *D* і *Hem* та їх концентрацій на інтенсивність виникаючої ХЛ. Оптимальними концентраціями реактивів у даній ХЛ системі є: $c(NaOH) = 0,06$ моль/л, $c(H_2O_2) = 0,125\%$, $c(H_2L) = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $C(Hem) = 5 \cdot 10^{-2}$ мкг/мл.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що оптимальним є порядок змішування, коли останнім додається розчин *Hem*.

На рисунку наведено залежність часу, за який спостерігається зниження інтенсивності виникаючої хемілюмінесценції в досліджуваній аналітичній системі на 80% від максимальної величини, отриманої в холостому досліді, у хвиликах, від концентрації *D*. Кінетична крива виникнення ХЛ за відсутності інгібітора нагадувала короткочасний спалах з подальшим згасанням ХЛ за експоненціальним законом впродовж кількох хвилин. При додаванні інгібітора максимальна інтенсивність хемілюмінесценції (I_{max}) залишалась практично сталою в інтервалі концентрацій $10^{-7} - 10^{-5}$ моль/л, тоді як швидкість згасання ХЛ різко зростала. За аналітичний сигнал нами було обрано величину, яка є різницею між часом зниження $I_{\text{хл}}$ на 80% від максимальної початкової величини (у холостому досліді) та таким зниженням $I_{\text{хл}}$ у робочому досліді за наявності інгібітора ($\Delta\tau$, хв). Як градууювальну використовували лінійну залежність $\Delta\tau$ (хв) від концентрації *D* (моль/л). Рівняння градууювального графіка має вигляд $\Delta\tau = 0,21 \cdot 10^6 c + 0,02$, $r = 0,99$, де c – концентрація інгібітора, моль/л.



Залежність часу, протягом якого спостерігається зниження інтенсивності хемілюмінесценції в системі $H_2L - H_2O_2 - (Hem) - (D)$ на 80%, від концентрації *D*. $c(NaOH) = 0,06$ моль/л, $c(H_2O_2) = 0,125\%$, $c(H_2L) = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $C(Hem) = 5 \cdot 10^{-2}$ мкг/мл

Методика кількісного визначення дипіридамолу у модельних метанольних розчинах.

У кварцову кювету послідовно приливають 1,00 мл розчину H_2L , 3,00 мл 0,195 моль/л натрію гідроксиду, $(10 - x)$ двічі дистильованої води, де x – загальний об’єм всіх використовуваних реактивів, 0,25 мл 5 % розчину H_2O_2 і випробуваний розчин дипіридамолу (PC3 або модельний розчин). Отриману суміш перемішують і встановлюють кювету у світлозахисну камеру фотометра. Відкривають шторку і вливають за допомогою піпеткового дозувача 0,5 мл розчину *Hem*. У всіх випадках реєструють час, за який спостерігається зниження інтенсивності виникаючої ХЛ на 80% (ум.од.) від початкової максимальної величини, отриманої в холостому досліді. Дані представлені в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Результати кількісного визначення дипіридамолу у модельних розчинах

($n = 5, P = 0,95$)

| Уведено препарату, мкг/мл | Знайдено, мкг/мл | Метрологічні характеристики |
|---------------------------|---|---|
| 0,126 | 0,124 0,136 0,124 0,115 0,132 | $x = 0,126$ $S = 8,1 \cdot 10^{-3}$ $S_{\bar{x}} = 3,6 \cdot 10^{-3}$ $\Delta\bar{x} = 1,0 \cdot 10^{-2}$ $RSD = 6,45 \%$ |
| 0,252 | 0,252 0,250 0,247 0,267 0,244 | $x = 0,252$ $S = 8,9 \cdot 10^{-3}$ $S_{\bar{x}} = 4,0 \cdot 10^{-3}$ $\Delta\bar{x} = 1,1 \cdot 10^{-2}$ $RSD = 3,50 \%$ |
| 0,378 | 0,390 0,375 0,382 0,368 0,373 | $x = 0,378$ $S = 8,7 \cdot 10^{-3}$ $S_{\bar{x}} = 3,9 \cdot 10^{-3}$ $\Delta\bar{x} = 1,1 \cdot 10^{-2}$ $RSD = 2,30 \%$ |

Методика кількісного визначення дипіридамолу в таблетках по 25 мг. Близько 380 мг розтертих таблеток (точна наважка) розчиняють у мірній колбі місткістю 100 мл у метанолі і доводять об’єм до позначки при температурі 20°C. 10,00 мл отриманого розчину вносять у мірну колбу місткістю 100 мл і доводять об’єм до позначки двічі дистильованою водою. Паралельно готують об’ємно-ваговим методом стандартний розчин D з концентрацією 50,0 мкг/мл. У кварцову кювету послідовно приливають 1,00 мл $1 \cdot 10^{-3}$ М розчину H_2L , 3,00 мл 0,195 М розчину натрію гідроксиду, $(10 - x)$ мл двічі дистильованої води, 0,25 мл 5 % розчину H_2O_2 , 0,50 мл розчину таблеток D . Одержану суміш перемішують і встановлюють кювету у світлозахисну камеру. Відкривають шторку, вливають за допомогою піпеткового дозувача 0,5 мл розчину *Hem* і реєструють на самописці зміну інтенсивності ХЛ залежно від часу. Аналогічного порядку додавання розчинів дотримуються при виконанні досліді з розчином PC3. Вміст D у препараті знаходять методом порівняння $\Delta\tau$ розчину препарату з розчином PC3.

Вміст D в г на таблетку (X) розраховують за формулою:

$$X = \frac{\Delta\tau_1 \cdot c_0 \cdot m}{\Delta\tau_0 \cdot m_n},$$

де c_0 – початкова концентрація D , г/мл;

m – середня маса таблетки ($n = 20$), г;

m_n – маса наважки розтертих таблеток однієї серії, г.

Методика кількісного визначення дипіридамолу у розчині для ін’єкцій 5 мг/мл - 2 мл. 1,00 мл досліджуваного ін’єкційного розчину D вносять у мірну колбу місткістю 1 л і доводять об’єм до позначки двічі дистильованою водою при температурі 20°C. Паралельно

готують об'ємно-ваговим методом розчин РСЗД з концентрацією 5,0 мг/мл. Далі виконують аналіз, як при визначенні вмісту Д у таблетках. Результати виражають кількістю грамів Д в 1 мл препарату (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Результати кількісного визначення дипіридамолу в лікарських формах
($n = 5, P = 0,95$)

| Лікарська форма, вміст дипіридамолу | Знайдено Д, мг | Метрологічні характеристики |
|--|----------------|---|
| Таблетки дипіридамолу по 25 мг 24,15 мг* | 24,44 | $\bar{X} = 24,54$ |
| | 24,44 | $S = \pm 0,498$ |
| | 25,00 | $S_{\bar{X}} = \pm 0,223$ |
| | 25,00 | $\Delta \bar{X} = \pm 0,62$ |
| | 23,80 | $RSD = \pm 2,03\%$ $\delta = + 1,60\%$ |
| Розчин дипіридамолу 5 мг/мл – 2 мл 4,78 мг/мл * | 4,93 | $\bar{X} = 4,81$ |
| | 4,76 | $S = \pm 0,14$ |
| | 4,59 | $S_{\bar{X}} = \pm 0,06$ |
| | 4,85 | $\Delta \bar{X} = \pm 0,17$ |
| | 4,9 | $RSD = \pm 2,85\%$ $\delta = + 0,54\%$ |

Примітка.*Вміст дипіридамолу встановлений за методикою ВPh (2009) [3]

В и с н о в к и

1. Вперше вивчено інгібіторний вплив дипіридамолу на хемілюмінесцентну реакцію окиснення люмінолу гідрогену пероксидом у лужному середовищі за наявності геміну як каталізатора.

2. Опрацьовані методики кількісного визначення дипіридамолу у субстанції, модельних метанольних розчинах та лікарських формах методом хемілюмінесценції ($RSD \leq 2,85\%$, $\delta \leq + 1,60\%$)

1. Степанова Э.Ф., Куль И.Я., Глижова Т.Н., Саенко А.Ю. // Науч. обозрение. - 2009. - № 1. - С. 13 - 15.

2. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: PIPEГ, 2001. – 556 с.

3. British Pharmacopoeia. London: The Stationery Office. – 2009. – V. 1,2. – 6481 P.

4. De Toledo Renata Alves, Castilho Marilza, Mazo Luiz Henrique // J. Pharm. and Biomed. Anal. - 2005. – V.36, № 5. - P. 1113 - 1117.

5. Li Dong-hui, Ding Yang-dong, Wang Min et al. // J. Shenyang Pharm. Univ. - 2003. – V. 20, № 4. - P. 280 – 287.

6. Liu Qing-Hui, Lü Jiu-Ru, Feng Na // Chem. J. Chin. Univ. - 2006. – V. 27, № 6. – P. 1036 - 1041.

7. Oshrine B., Malinin A., Pokov A. et al. // Meth. and Find. Exp. and Clin. Pharmacol. - 2005. – V. 27, № 2. - P. 95 - 100.

8. Rao Zhi-ming, Zhang Wang-hua, Li Qiu-zhong et al. // Spectrosc. and Spectral Anal. - 2004. – V. 24, № 3. - P. 278 - 280.

9. Ren Jie, Tang Shu-han, Sun Gui-jin et al. // J. Shenyang Pharm. Univ. - 2005. – V. 22, № 5. – P. 367 - 370.

10. Yang Yan-yun, Li Wen-ping, Liu Qian et al. // West China J. Pharm. Sci. - 2007. – V. 22, № 3. - P. 336 - 338.

Надійшла до редакції 22.06.2011.

Н.Ю. Бондаренко, Н.Е. Блажеевский

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИПИРИДАМОЛА
МЕТОДОМ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ

Ключевые слова: хемилюминесценция, дипиридамола, гемин

Предложены методики количественного определения дипиридамола в субстанции, модельных растворах и лекарственных формах методом ингибирования хемилюминесценции в системе $H_2L - H_2O_2 - (Hem)$. $RSD \leq 2,85\%$, $\delta \leq + 1,60\%$.

N.U. Bondarenko, M.Ye. Blazheevsky

QUANTITATIVE DETERMINATION OF DIPYRIDAMOL
BY CHEMILUMINESCENT METHOD

Key words: chemiluminescens, dipyridamol, hemin

SUMMARY

The method of dipyridamol chemiluminescent determination in substance, model solutions and pharmaceutical preparations based on inhibition of chemiluminescent oxidation of luminol by hydrogen peroxide, catalyzed by hemin reaction have been elaborated. $RSD \leq 2,85\%$, $\delta \leq + 1,60\%$.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ІМУНОТРОПНОЇ, АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЇ ТА АНТИЦИКЛООКСИГЕНАЗНОЇ АКТИВНОСТІ ІНДОТРИЛУ ТА НАТРІЮ ДИКЛОФЕНАКУ

Ключові слова: нестероїдні протизапальні лікарські засоби, індотрил, натрію диклофенак, тіотриазолін, імунітет, біль, запалення

У статті наведено результати експериментальних досліджень імунотропної, анальгетичної та антициклооксигеназної активності нового лікарського засобу індотрил у порівнянні з класичним представником групи нестероїдних протизапальних лікарських засобів – натрію диклофенаком. Виявлено, що індотрил справляє меншу пригнічувальну дію на гуморальний імунітет, ніж натрію диклофенак. Однак, при цьому чинить більш виражену антиноцицептивну дію та значніше знижує активність простагландинсинтетази.

При багатьох захворюваннях існує необхідність довготривалого приймання нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЗ) і перед кожним лікарем постає проблема раціонального вибору препарату та адекватної схеми лікування із застосуванням індивідуального підходу для кожного пацієнта з урахуванням ефективності та безпечності призначеного препарату [1]. Отже тривалість приймання НПЗЗ також може сприяти розвитку побічних ефектів та спричинити розлади у функціонуванні імунної системи.

Розуміння ролі простагландинів (ПГ) та ізоформ циклооксигенази (ЦОГ) у функціонуванні імунної системи сприятиме впровадженню новітніх терапевтичних підходів, спрямованих на оптимізацію можливостей лікування запальних захворювань [2]. Експериментально доведено, що концентрацію ЦОГ-1 можна змінювати у багатьох тканинах, зокрема центральний орган імуногенезу – тимус [3, 4]. ЦОГ-2 навпаки є практично відсутньою у стані спокою, але індукується у макрофагах, фібробластах, ендотелії судин та гладенькою м'язових клітинах під впливом різноманітних цитокінів, ендотоксинів та пухлинних промоутерів [5–8]. ПГ є медіаторами запалення, які впливають як на гуморальний, так і на клітинний імунітет. ЦОГ та ПГ беруть участь у регуляції функцій поліморфно-ядерних лейкоцитів [9, 10], макрофагів, дендритних клітин [11, 12]. Відомо, що ейкозаноїдам належить ключова роль в регуляції клітинного імунітету, вони здатні впливати на Т-клітинну проліферацію та активацію [13, 14]. ПГЕ₂ може непрямим шляхом модулювати гуморальні імунні реакції, зсуваючи баланс імунної відповіді до типу Th₂ у відповідь на продукцію цитокінів, котрі потенціюють В-клітинно-опосередковану гуморальну імунну відповідь [15, 16].

Існує думка, що деякі нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) можуть мати додаткові імуномодулюючі властивості, практично пов'язані із пригніченням синтезу ПГ [17–20]. Відомо, що серед НПЗЗ – натрію диклофенак та індометацин здатні пригнічувати функції імунної системи [21, 22]. Зокрема, вони гальмують міграцію стовбурових клітин, Т- і В-лімфоцитів, перешкоджають передаванню антигенної інформації за рахунок зниження фагоцитарної активності та хемотаксису фагоцитів [17, 23].

Неоднозначність даних експериментальних досліджень стосовно імунотропних ефектів НПЗЗ ускладнюють раціональний вибір протизапального препарату при конкретному захворюванні.

Тому метою нашої роботи було оцінити у порівняльному аспекті вплив на імунну систему «стандарту» протизапальної терапії натрію диклофенаку та нового препарату «Індотрил», розробленого на основі комбінації антиоксиданту тіотриазоліну та відомого протизапального засобу – індометацину. Вивчали вплив досліджуваних засобів на фактори неспецифічного імунітету, а також гуморальну та клітинну імунну відповідь для підвищення ефективності та безпечності фармакотерапії неопіодними анальгетиками.

Матеріали та методи досліджень

Експерименти проведені на білих нелінійних статевозрілих мишах (самцях та самицях),

масою тіла 18–22 г, котрі утримувалися на стандартному раціоні віварію ДДМА. Досліджувані препарати вводили за допомогою зонда внутрішньошлунково (в/ш) протягом 10 діб. Дози порівнюваних препаратів обрані нами згідно з методичними рекомендаціями з доклінічного вивчення імунотоксичної дії лікарських засобів [24]. Так, індоприл (співвідношення індометацину та тіотриазоліну 1:3) вводили дозою 1/10 LD₅₀, а саме 3 мг/кг, натрію диклофенак – у дозі 6 мг/кг (відповідає добовій дозі, яку використовують у клініці). Кожна контрольна група тварин відповідала експериментальній щодо даного лікарського засобу за віком, статтю і масою та отримувала відповідний розчинник (дистильовану воду в кількості 0,1 мл/10 г) шляхом аналогічного введення досліджуваного засобу.

Вивчення впливу досліджуваних засобів на фактори неспецифічного імунітету включало визначення поглинальної здатності нейтрофілів периферичної крові при сумісній інкубації дослідної крові та часток латексу ($d = 0,8$ мкм) *in vitro*. При цьому визначали фагоцитарний індекс, фагоцитарне число та фагоцитарну активність нейтрофілів [25] та перетравлювальну здатність нейтрофілів периферичної крові мишей (НСТ-тест) [26]. Вплив досліджуваних препаратів на гуморальний імунітет вивчали на мишах, імунізованих еритроцитами барана дозою $2 \cdot 10^8$, шляхом визначення кількості антитілоутворювальних клітин (АУК) селезінки методом локального гемолізу в гелі агарози [27] та титрів гемаглютининів та гемолізінів у сироватці крові стандартним методом [28]. Вивчення впливу досліджуваних препаратів на клітинну ланку імунної відповіді проводили на імунізованих мишах, відтворюючи реакцію гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ) [29].

Для оцінювання антиноцицептивної активності досліджуваних речовин обрано модель «hot plate» термічного подразнення кінцівок мишей [30], досліджувані препарати вводили одноразово. Вивчення впливу досліджуваних лікарських засобів на активність простагландинсинтетази у тромбоцитах та тканинах головного мозку мишей проводили після одноразового внутрішньоочеревиного введення неопіодних анальгетиків на момент розвитку максимального анальгетичного потенціалу. Активність ферменту простагландинсинтетази визначали спектрофотометричним методом [31].

Статистичну обробку даних досліджень проводили з використанням ліцензійної програми STATISTICA (версія 6.1). Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень (M), їх похибок ($\pm m$). Для визначення вірогідних відмінностей між середніми величинами використовували критерій Ст'юдента (t).

Результати та їх обговорення

Фагоцитоз виступає одним із показників резистентності організму, здійснює його неспецифічний захист від чужорідних агентів за рахунок діяльності фагоцитуючих клітин. Дефіцит неспецифічних факторів імунітету (фагоцитозу) призводить до порушення механізму природної резистентності, що виявляється у вигляді підвищеної частоти інфекцій, які спричинюють умовно-потогенні мікроорганізми, недостатність ефекторних антимікробних реакцій набутого імунітету, підвищення частоти виникнення пухлин.

Аналіз результатів експериментів свідчить, що порівнювані НПЗЗ пригнічували як поглинальну, так і перетравлювальну здатність нейтрофілів крові мишей (табл. 1). Так, натрію диклофенак (6 мг/кг, в/ш) зменшував фагоцитарний індекс нейтрофілів крові тварин на 21,4 % ($p < 0,05$), при цьому фагоцитарне число знижувалось на 39,1 % ($p < 0,05$), а фагоцитарна активність пригнічувалась на 38,1 % ($p < 0,05$) відповідно. Індоприл також (3 мг/кг, в/ш) викликав зниження фагоцитарного індексу та фагоцитарного числа на 29,3% ($p < 0,05$) та 33,3% ($p < 0,05$), а фагоцитарної активності – на 41,2 % ($p < 0,05$) відносно показників контрольної групи тварин.

Т а б л и ц я 1

Вплив досліджуваних засобів на поглинальну та перетравлювальну здатність нейтрофілів крові у білих нелінійних мишей ($M \pm m$, $n=8$)

| Препарат | Доза, мг/кг | Фагоцитарний індекс, % | Фагоцитарне число, у.о. | Фагоцитарна активність, у.о. | НСТ-тест |
|-------------------|-------------|------------------------|-------------------------|------------------------------|----------|
| Натрію диклофенак | К | 45,8±3,1 | 4,6±0,3 | 2,1±0,3 | 2,3±0,2 |
| | 6 | 36,0±3,6* | 2,8±0,3* | 1,3±0,2* | 1,6±0,1* |
| Індоприл | К | 39,3±2,1 | 4,2±0,2 | 1,7±0,1 | 2,8±0,3 |
| | 3 | 27,8±2,4* | 2,8±0,3* | 1,0±0,1* | 1,7±0,1* |

П р и м і т к и:

* – відхилення показника вірогідно відносно контролю, $p < 0,05$;

n – кількість тварин; К – контрольні тварини.

Перетравлювальна здатність нейтрофілів крові під впливом натрію диклофенаку (6 мг/кг, в/ш) знижувалась на 30,4 % ($p < 0,05$), а при застосуванні індотрилу (3 мг/кг, в/ш) – на 39,3 % ($p < 0,05$) відносно контролю.

Специфічні механізми імунного захисту філогенетично є значно молодшими, ніж неспецифічні. Їх повний розвиток в імунній відповіді вимагає певного часу, вони є високоселективними, вибірковими і реагують з високою точністю до визначеного агресора. До них належать антитіла, синтезовані В-лімфоцитами та Т-лімфоцити з рецепторами, які зв'язують відповідний антиген. При повторному контакті з даним антигеном бурхливо розвивається специфічна вторинна відповідь, оскільки організм «запам'ятав» перший контакт з даним антигеном. Розрізняють два основні типи імунної відповіді: відповідь гуморального типу і відповідь клітинного типу.

Вплив натрію диклофенаку (6 мг/кг, в/ш) на гуморальний імунітет викликало зниження кількості антитіл, утворюючи клітини (АУК) селезінки, у порівнянні з контролем на 66,3 % ($p < 0,05$), а застосування індотрилу – на 48,1 % ($p < 0,05$) відповідно (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Показники стану гуморальної імунної відповіді у білих нелінійних мишей під впливом досліджуваних засобів ($M \pm m, n=8$)

| Препарат | Доза, мг/кг | Кількість лімфоїдних клітин у селезінці, 10^6 | Концентрація АУК у селезінці, 10^6 | Кількість АУК у селезінці, 10^3 | Титр гемолізину, \log_2 | Титр гемаглютинінів, \log_2 |
|-------------------|-------------|---|--------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Натрію диклофенак | К | 186,5±5,4 | 288,4±10,3 | 116,0±2,9 | 9,5±0,7 | 8,2±0,2 |
| | 6 | 130,9±5,4* | 408,4±23,5* | 39,1±1,9* | 2,7±0,4* | 2,3±0,4* |
| Індотрил | К | 181,9±9,1 | 278,9±13,1 | 134,8±6,7 | 9,0±0,4 | 8,5±0,5 |
| | 3 | 126,4±5,6* | 400,4±17,9* | 70,0±5,9* | 7,0±0,3* | 6,8±0,3* |

П р и м і т к и:

* – відхилення показника вірогідно відносно контролю, $p < 0,05$;

n – кількість тварин; К – контрольні тварини.

Порівняльним аналізом впливу досліджуваних препаратів на титри антиеритроцитарних антитіл встановлено, що натрію диклофенак (6 мг/кг, в/ш) чинив інгібуючий вплив на 71,6 % ($p < 0,05$) на титр гемолізину та на 71,9 % ($p < 0,05$) на титр гемаглютинінів. Індотрил (3 мг/кг по індометацину, в/ш) зумовлював зменшення титру гемаглютинінів лише на 20 % ($p < 0,05$) та титру гемолізину на 22,2 % ($p < 0,05$) відповідно.

Реакції гіперчутливості сповільненого типу є захисною формою реагування організму, що забезпечує клітинний протиінфекційний імунітет. За ступенем регуляції реакцій ГСТ в експериментах на мишах можна судити про здатність досліджуваних препаратів впливати на рецептори на Т-ефекторах [32] (табл. 3).

Т а б л и ц я 3

Вплив досліджуваних засобів на реакцію гіперчутливості сповільненого типу у білих нелінійних мишей ($M \pm m, n=8$)

| Препарат | Доза, мг/кг | Різниця у масі лап, мг | Індекс реакції, % |
|-------------------|--------------|------------------------|-------------------|
| Контроль | 0,1 мл/ 10 г | 15,6±0,9 | 11,8±0,7 |
| Натрію диклофенак | 6 | 8,9±0,6* | 6,7±0,5* |
| Індотрил | 3 | 7,5±0,5* | 5,1±0,3* |

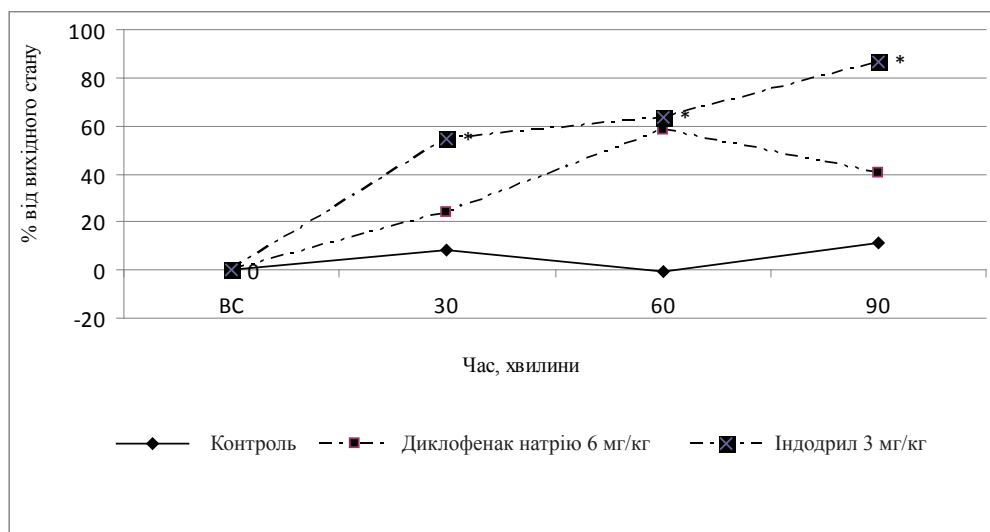
П р и м і т к и:

* – відхилення показника вірогідно відносно до контролю, $p < 0,05$;

n – кількість тварин.

Згідно з даними, отриманими в дослідженнях, встановлено, що натрію диклофенак (6 мг/кг, в/ш) та індотрил знижували індекс реакції ГСТ на 43,4% ($p < 0,05$) та на 56,8% ($p < 0,05$) відповідно у порівнянні з контролем.

Визначення анальгетичної активності на моделі «гарячої пластини» у мишей показало, що досліджувані препарати в дозах, використаних для проведення імунологічних досліджень, мають достатній антиноцицептивний потенціал (рисунок). Зокрема, встановлено таке: натрію диклофенак (6 мг/кг) максимальну антиноцицептивну активність виявив на 60-й хвилині експерименту (58,7 %; $p < 0,05$). У подальшому анальгетичний ефект починав послаблюватися і на 90-й хвилині становив 49,3 % ($p < 0,05$) відповідно.



Анальгетична активність досліджуваних засобів на моделі «hot plate» ($M \pm m$, $n=8$).

П р и м і т к и: * – $p < 0,05$ відносно вихідного стану; n – кількість тварин

Анальгетична активність індотрилу (3 мг/кг) через 30 хв після початку експерименту становила 54,4 % ($p < 0,05$), через годину експерименту підвищилась до 63,3 % ($p < 0,05$). Максимальний антиноцицептивний ефект препарат виявив на 90-й хвилині експерименту, який становив 86,4 % ($p < 0,05$) відповідно.

Протизапальний та анальгетичний ефекти НПЗЗ основним чином зумовлені пригніченням активності ферменту ЦОГ-2, яка відповідальна за продукцію прозапальних простагландинів, однак при нормальному стані організму виявляється у тканинах головного мозку [33, 34]. Згідно з результатами проведених експериментів встановлено, що досліджувані засоби змінюють активність простагландинсинтетази у тканині головного мозку мишей (табл. 4).

Т а б л и ц я 4

Зміни циклооксигеназної активності у білих нелінійних мишей за умов введення досліджуваних знеболювальних засобів ($M \pm m$, $n=8$)

| Досліджувані засоби | Дози, мг/кг | Активність ЦОГ, мкмоль/кг | |
|---------------------|-------------|---------------------------|-----------------|
| | | тромбоцитарна маса | головний мозок |
| Контроль | 0,1мл/10 г | 31,61 \pm 2,4 | 36,56 \pm 4,6 |
| Натрію диклофенак | 6 | 17,61* \pm 2,2 | 9,41* \pm 1,1 |
| Індотрил | 3 | 13,58* \pm 1,1 | 7,38* \pm 1,5 |

П р и м і т к а:

* – $p < 0,05$ у порівнянні з показниками групи контролю; n – кількість тварин.

Відмічено вірогідне зниження активності ЦОГ у тканинах головного мозку на фоні введення натрію диклофенаку в дозі 6 мг/кг у 3,9 разу та індотрилу – у дозі 3 мг/кг у 4,9 разу.

Дослідження імунотропної активності нового лікарського засобу «Індотрил» виявило його перевагу перед натрію диклофенаком за впливом на гуморальну ланку імунної відповіді. Також треба відмітити, що у дозі, обраній для проведення імунологічних досліджень, індотрил має виражену антиноцицептивну та антициклооксигеназну активність і переважає за даними показниками натрію диклофенаку. На даний момент не викликає сумнівів і факт активації про-

цесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) при різноманітних патологічних процесах. Антиоксидант тіотриазолін, що входить до складу препарату «Індотрил», має імуномодельовальну дію [35, 36], наряду з антиноцицептивною та протизапальною активністю [37, 38].

Таким чином, комбіноване застосування потужного НПЗЗ – індометацину та антиоксиданту тіотриазоліну дає змогу підвищити фармакологічну ефективність та знизити токсичність протизапальної терапії.

В и с н о в к и

1. Ступінь вираженості інгібуючого впливу на фактори неспецифічного імунітету при тривалому застосуванні індотрилу не переважає «стандарт» протизапальної терапії натрію диклофенаку.

2. Індотрил має менший пригнічувальний вплив на гуморальну ланку імунної відповіді при курсовому введенні, ніж натрію диклофенак.

3. Визначення антиноцицептивної та антициклооксигеназної активності досліджуваних засобів у дозах, обраних для проведення імунологічних досліджень, свідчить, що індотрил переважає натрію диклофенак та має високу антиноцицептивну та антициклооксигеназну активність.

1. *Викторов А.П.* // Провизор. – 2009. – № 8. – С. 10–13.
2. *Nakajima S., Honda T., Sakata D. [et al.]* // J. Immunol. – 2010. – № 184(10). – P. 5595–5603.
3. *Rocca B., Garret A., FitzGerald G.A.* // International Immunopharmacology. – 2002. – № 2. – P. 603–630.
4. *Smith W.L., Langenbach R.* // J. Clin. Invest. – 2001. – № 107. – P. 1491–1495.
5. *Гилман А.Г.* Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Книга вторая. – М. : Практика, 2006. – 336 с.
6. *Макаренко О., Мамчур В.* // Вісник фармакології та фармації. – 2007. – № 8. – С. 48–54.
7. *Chuang P.C., Lin Y.J., Wu M.H. [et al.]* // Am. J. Pathol. – 2010. – № 176 (2). – P. 850–860.
8. *Yuan X.L., Chen L., Li M.X. [et al.]* // Clin. Immunol. – 2010. – № 134 (3). – P. 277–288.
9. *Goldstein I.M., Malmsten C.L., Kindhal H. [et al.]* // J. Exp. Med. – 1978. – № 148. – P. 787–791.
10. *Zurier R.B., Sayadoff D.M.* – Inflammation. – 1975. – № 1. – P. 93–97.
11. *Kalinski P., Schuitemaker J.H., Hilkens C.M., Kapsenberg M.L.* // J. Immunol. – 1998. – № 161. – P. 2804–2809.
12. *Whittaker D.S., Bahjat K.S., Moldawer L.L., ClareSalzler M.J.* // J. Immunol. – 2000. – № 165. – P. 4298–4304.
13. *Uehara A., Yang S., Fujimoto Y. et al.* // Cellular Microbiology. – 2005. – № 7 (1). – P. 53–61.
14. *Bella S.D., Molteni M., Compasso S. et al.* // Prostaglandins, Leukotrienes Essent. Fatty Acids. – 1997. – № 56. – P. 177.
15. *Harris S.G., Padilla J., Koumas L. et al.* // Trends Immunol. – 2002. – № 23. – P. 144.
16. *Lindner S.C., Köhl U., Maier T.J. et al.* // Journal of Leukocyte Biology. – 2009. – № 86 (2). – P. 389–399.
17. *Трецинский А.И., Усенко Л.В., Зупанец И.А.* – К.: Морион. – 2000. – 63 с.
18. *Kozak W., Wrotek S., Kozak A.* // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2006. – № 290. – P. 871–880.
19. *Weiss A., Littman D.R.* // Cell. – 1994. – № 76. – P. 263.
20. *Jiang C., Ting T., Seed B.* // Mature. – 1998. – № 391. – P. 82.
21. *Кресюн В.И., Бажора Ю.И., Рыбалова С.С.* // Одесса. – 1993. – 208 с.
22. *Goldmann O., Hertzén E., Hecht A. et al.* // J. Immunol. – 2010. – № 185 (4). – P. 2372–2381.
23. *Kim E.J., Park H., Kim J., Park J.H.* // Mol. Carcinog. – 2010. – № 49 (7). – P. 672–683.
24. Доклінічне вивчення імунотоксичної дії лікарських засобів: Метод. рекомендації / Уклад.: Г.М.Бутенко, О.П.Терешіна, Ю.М.Максимов. – К. – 2000. – 19 с.
25. *Лабинская А.С.* Микробиология с техникой исследований. – М. : Медицина, 1982. – 475 с.
26. *Бажора Ю.И., Тимошевский В.Н., Протченко П.З., Головченко А.Н.* // Лаб. дело. – 1981. – № 4. – С. 198–200.

27. Jerne N.K., Nordin A.A. // Science. – 1963. – № 140. – P. 405–407.

28. McGregor D.D., Gowas J.L. // J. Exp. Med. – 1963. – Vol. 118. – № 2. – P. 303–320.

29. Фримель Г. Иммунологические методы. – М. – 1987. – 472 с.

30. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, предлагаемых в качестве нестероидных противовоспалительных средств. – К. : ФК МЗ Украины, 1994. – 40 с.

31. Кузнецова Ю.А., Ромах В.Б., Строкін М.Л., Мевх А.Т. // Вестник Моск. ун-та. Химия. – 1998. – Т. 39, № 5. – С. 302–304.

32. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. – М.: Мир, 2000. – 592 с.

33. David M., Kuhn T.M., Kuhn D.M. // JPET – 2005. – Vol. 313. – P. 870–876.

34. Crofford L.J., Lipsky P.E., Brooks P. et al. // Arthr. and Rheum. – 2000. – Vol. 43. – P. 4–14.

35. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др. Тиотриазолин. – Запорожье, Львов, 2005. – 156 с.

36. Мерзляк С.В. // Зб. наук. праць. Запоріжжя, 1999. – Вип. – № 3. – С. 266–270.

37. Подплетняя Е.А. // Медична хімія. – 2008. – Т.10. – № 2. – С. 75–78.

38. Подплетняя Е.А., Мазур И.А., Мамчур В.И. // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 129–134.

Надійшла до редакції 30.06.2011.

Е.А.Подплетняя, О.Н.Поэта, В.И.Мамчур

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИММУНОТРОПНОЙ, АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЙ И АНТИЦИКЛООКСИГЕНАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ИНДОТРИЛА И НАТРИЯ ДИКЛОФЕНАКА

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, индотрил, натрия диклофенак, тиотриазолин, иммунитет, боль, воспаление

В статье представлены результаты экспериментальных исследований иммунотропной, анальгетической и антициклооксигеназной активности нового лекарственного средства «Индотрил» в сравнении с классическим представителем группы нестероидных противовоспалительных средств – натрия диклофенаком. Обнаружено, что индотрил в меньшей степени, чем натрия диклофенак угнетает гуморальный иммунитет, однако при этом обладает более выраженным антиноцицептивным действием и значительно снижает активность простагландинсинтетазы.

О.А.Подплетняя, О.Н.Поэта, В.И.Мамчур

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE IMMUNOTROPIC, ANTINOCICEPTIVE AND ANTI-CYCLOOXYGENASE ACTIVITY OF INDOTRIL AND DIKLOFENAC SODIUM

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Indotril, Diklofenac sodium, Thiotriazolin, immunity, pain, inflammation

S U M M A R Y

In the article are the results of the experimental of the investigations of the immunotropic, analgesic and anti-cyclooxygenase activity of the new medicine of Indotril in the comparison with the classical representative of the group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs - Diklofenac sodium. It is discovered, that Indotril to a lesser degree how Diklofenac sodium suppresses humoral immunity; however, in this case, possesses the more expressed antinociceptive action and more significantly is decreased the activity of prostaglandin synthetase.

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СУБСТАНЦІЙ КРЕМУ «АРТИФЛЕКС УЛЬТРА» ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА ХОНДРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ

Ключові слова: глюкозаміну гідрохлорид, ібупрофен, алантоїн, фізико-хімічні методи дослідження

Попередніми дослідженнями ми визначили перспективність розробки лікарського препарату для лікування остеоартрозів – комбінованої м'якої лікарської форми для місцевого застосування, з вмістом речовин хондропротекторів та нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) [4, 5]. Аналіз ринку хондропротекторів та літературних джерел свідчить, що одним із основних таких препаратів є глюкозаміну гідрохлорид [1, 3, 7, 8, 10–12]. Він є натуральним компонентом суглобового хряща, входить до складу протеогліканів і глікозаміногліканів хрящової тканини.

У зв'язку з цим на кафедрі аптечної технології ліків ім. Д.П. Сала НФаУ разом з Фармацевтичною компанією «Здоров'я» проводиться робота з розробки складу та технології нових лікарських препаратів на основі субстанцій хондропротекторної дії та НПЗЗ у різних лікарських формах для використання у медичній практиці при лікуванні захворювань опорно-рухового апарату.

Метою нашої роботи стало вивчення фізико-хімічних та дериватографічних властивостей діючих речовин лікарського засобу хондропротекторної дії на основі глюкозаміну гідрохлориду, ібупрофену та алантоїну.

Об'єкти, методи та матеріали дослідження

У дослідженнях використовували субстанції протизапальної, хондропротекторної дії: глюкозаміну гідрохлориду (D глюкози 2-аміно-2-деоксі гідрохлорид), ібупрофену (2RS)-2-[4-(2-метилпропіл)феніл] кислота пропанова, алантоїну (RS)-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл) мочеви́на фармакопейної чистоти та допоміжної речовини ментолу [2, 10].

При розробці складу та технології лікарського препарату протизапальної, хондропротекторної дії вивчали фізичні властивості субстанцій, що впливають на стабільність препарату, та визначали технологічні умови приготування. Контроль якості субстанцій проводили за показниками, які регламентуються вимогами ДФ України, Європейської фармакопеї (EP) та майстер-файлів фірм-виробників діючих субстанцій (табл. 1). Було проведено фізико-хімічні та дериватографічні дослідження субстанцій глюкозаміну гідрохлориду, ібупрофену та алантоїну з метою вивчення можливості їх подальшого введення до складу лікарської форми крему (розчинність, рН (кислотність або лужність), ідентифікація, втрата в масі при висушуванні та термічні дослідження для подальшого вибору допоміжних речовин і розробки технологічної схеми отримання стабільного препарату.

Таблиця 1

Фізико-хімічні показники якості діючих речовин

| Показники | Назва діючих речовин | | |
|---------------|---|--|---|
| | глюкозаміну гідрохлорид | ібупрофен | алантоїн |
| Опис | Білий кристалічний порошок | Майже білий кристалічний порошок | Білий кристалічний порошок |
| Ідентифікація | А. ІК-спектр поглинання субстанції відповідає спектру поглинання USP глюкозаміну гідрохлорид RS. Час утримування основного піку на хроматограмі випробуваного розчину відповідає часу утримування основного піку на хроматограмі стандартного розчину | Відношення оптичної густини в максимумі при довжині хвилі 264 нм до оптичної густини на плечі при довжині хвилі 258 нм, складає 1,25. Відношення оптичної густини в максимумі при довжині хвилі 272 нм до оптичної густини на плечі при довжині хвилі 258 нм, складає 1,0. | А. ІК-спектр поглинання субстанції відповідає спектру алантоїну CRS С. Кольорова реакція: утворюється темно-синє забарвлення. D. Виділяються пари амонію, які забарвлюють лакмусовий папір R в синій колір. |

| | | | |
|-------------------------------|--|---|--|
| Втрата в масі при висушуванні | Не більше 1 %* 0,07 % | Не більше 0,5 %* 0,1 % | Не більше 0,1 %* 0,02 % |
| Оптичне обертання | Від +70,0 ⁰ до + 70,3 ⁰ – + 71,9 ⁰ | Від -0,05 ⁰ до + 0,05 ⁰ -0,012 ⁰ | Від -0,10 ⁰ до + 0,10 ⁰ -+0,014 ⁰ |
| pH, кислотність або лужність | 4,15 | | При додаванні до розчину S метиленового червоного розчину R та 0.01 M гідроксиду натрію – розчин жовтий 0.01 M кислоти хлористоводневої – розчин червоний |
| Температура плавлення | 184°C з розпаданням | Від 75°C до 78 °C* 75,4 °C | 224 °C, з розпаданням |
| Кількісне визначення | Від 98 % до 102 %* 100,5 % | Від 98,5 % до 101 %* 99,3 % | Від 98,5 % до 101 %* 100,5 % |

Примітка. * – вимоги нормативної документації.

При вивченні даних показників використовували також розроблені нами методики визначення, які дають змогу об'єктивно оцінювати якість субстанцій на основі отриманих результатів [2, 10].

Дериватографічне дослідження зразків субстанцій проводили на дериватографі Q-1500D з самописцем фірми "МОМ" виробництва Угорщини. Для отримання дериватограм з потрібною розрізняювальною здатністю були підібрані оптимальні умови їх одержання: наважки досліджуваних об'єктів – (200±30) мг, температурний інтервал – від 24 °C до 350 °C, швидкість нагрівання – 10 °C/хв.

Записували криві T, TG, DTA, DTG. Крива T – зміна температури; TG – зміна маси; DTG – диференційована крива зміни маси, DTA – диференційована крива зміни теплових ефектів. Чутливість дериватографа для кривої TG – 20 мг, DTG – 2,5 мВ, DTA – 250 мкВ, швидкість руху паперу – 2 мм/хв.

Результати дослідження та їх обговорення

Розробка оптимального складу для отримання однорідного і стабільного препарату хондропротекторної дії у вигляді крему заснована на фізико-хімічних властивостях діючих і допоміжних речовин, а також вимогах, що пред'являються до цієї лікарської форми [2].

Дані табл. 1 свідчать, що отримані результати відповідають вимогам діючої нормативної документації.

Для підвищення ступеня вивільнення діючих речовин із розробленого препарату краще застосовувати розчини субстанцій [7].

З цією метою для здійснення поставленого завдання було вивчено розчинність діючих речовин, що входять до складу крему (табл. 2).

Таблиця 2

Результати визначення розчинності діючих речовин в різних розчинниках

| Назва розчинників | Назва діючих речовин | | |
|--------------------------|-------------------------|-----------------------|----------|
| | глюкозаміну гідрохлорид | ібупрофен | алантоїн |
| Вода очищена (t = 20 °C) | 1:10 | Практично нерозчинний | 1:100 |
| Вода очищена (t = 70 °C) | 1:1 | | 1:15 |
| Етанол 96 % | 1:5000 | 1:10 | 1:1000 |
| Гліцерин | 1:100 | Практично нерозчинний | 1:100 |
| Пропіленгліколь | 1:7000 | 1:30 | 1:1000 |
| Ацетон | Практично нерозчинний | 1:10 | 1:1000 |

Як видно з наведених експериментальних даних глюкозаміну гідрохлорид легко розчинний у воді очищеній і дуже легко у воді гарячій та має малу розчинність в органічних розчинниках. Ібупрофен легко розчинний в етанолі, ацетоні й практично не розчинний у воді та

гліцерині. Субстанція алантоїну мало розчинна в органічних розчинниках, мало розчинна у воді холодній, розчинна лише у воді очищеній при нагріванні.

Як видно з табл. 2, на основі отриманих результатів розчинності діючих речовин для приготування розчину глюкозаміну гідрохлориду і алантоїну в якості розчинника вибрано воду очищену, а для ібупрофену – етанол 96 %.

Зважаючи на те, що розчинення речовин відбувається при нагріванні, необхідно було вивчити вплив підвищення температури на стабільність діючих субстанцій та їх суміші.

За даними літератури, термічні методи аналізу дають можливість досліджувати як чистоту індивідуальних речовин, так і склад багатокомпонентних сумішей, тому що кожна речовина має характерне термічне поведіння, яке залежить від хімічної будови речовини [6].

Зміна хімічної структури вихідної лікарської або допоміжної речовини з помітною швидкістю починається, як правило, після його нагрівання до певної температури (вужького температурного інтервалу).

Характер перебігу кожного з указаних перетворень залежить від природи лікарської речовини та умов нагрівання [6].

Проведення даних досліджень дає змогу оцінити термостійкість лікарських та допоміжних речовин і таким чином обґрунтувати температурний режим технологічного процесу виробництва лікарського препарату.

Крім того, термогравіметричний аналіз може бути параметром оцінки відсутності хімічної взаємодії лікарських та допоміжних речовин у складі лікарської форми [6].

Дериватограми досліджених зразків субстанцій наведені на рисунках 1–4. Дані, отримані за допомогою термічних методів аналізу, свідчать, що зразок субстанції ібупрофену стабільний при нагріванні до температури 71 °С, плавиться при температурі 78 °С (рис. 1) та не характеризується втратою маси до температури 176 °С. Виділення речовини в процесі нагрівання не спостерігається. Руйнування молекул з відщепленням невеликої кількості продуктів починається при температурі 380 °С.

З рис. 2 видно, що процес розкладання глюкозаміну гідрохлориду починається при температурі близько 184 °С і перебігає з відносно високою швидкістю.

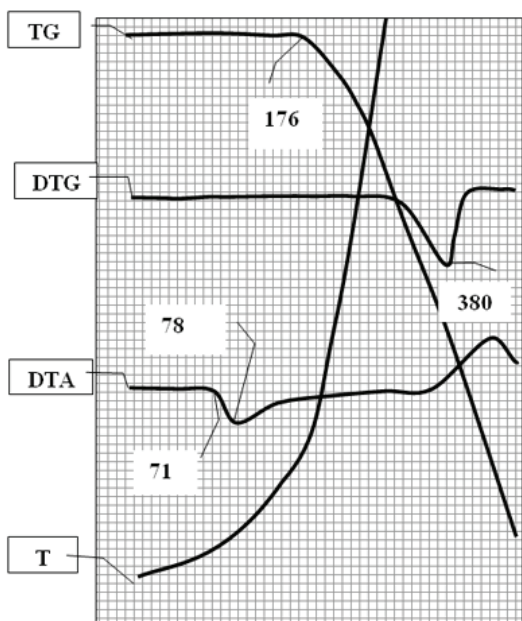


Рис. 1. Дериватограма ібупрофену

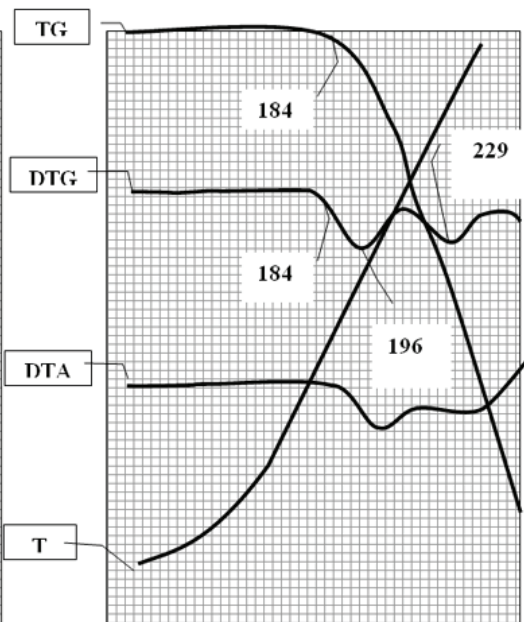


Рис. 2. Дериватограма глюкозаміну г/х

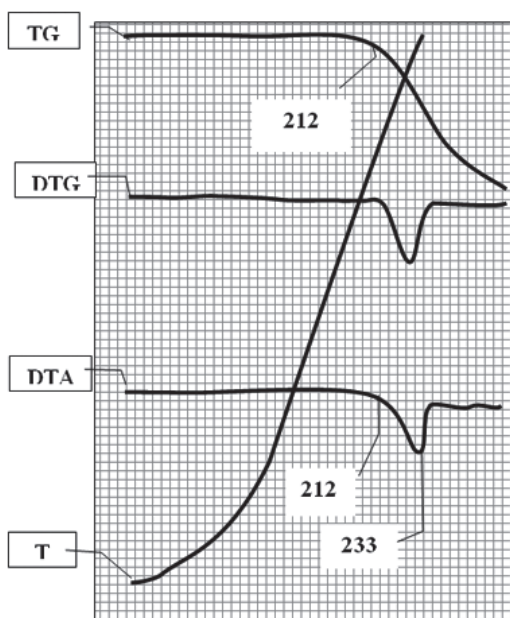


Рис. 3. Дериватограма алантоїну

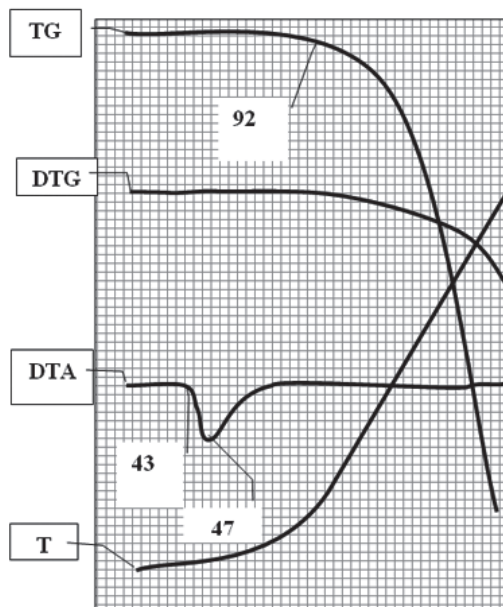


Рис. 4. Дериватограма ментолу (левоментол)

На DTG (диференційована крива зміни маси) спостерігається два піки плавлення з втратою маси речовини в інтервалі температур 196 °С – 229 °С. Після цього проходить екзотермічний процес розкладу зразка.

Термографічні криві субстанції алантоїну (рис. 3) показують, що для зразка субстанції характерною є термоокиснювальна деструкція, у результаті якої відбувається руйнування молекул та втрата маси речовини близько 32 %. Речовина стабільна при нагріванні до температури 212 °С, температура плавлення алантоїну – 233 °С.

Термоаналітичні криві, отримані при аналізі субстанції ментолу, вказують на стабільність даної речовини при нагріванні до температури 43 °С . Руйнування починається при температурі 47 °С без втрати маси. Розклад ментолу починається при нагріванні до температури вище 92 °С.

Таким чином, проведеними термографічними дослідженнями діючих речовин було встановлено температурні межі їх стабільності, що дало змогу розробити технологічну схему виробництва препарату хондропротекторної дії.

За результатами проведених досліджень створено проекти нормативно-технічної документації для вхідного контролю діючих субстанцій для крему, що розробляється.

Висновки

1. Експериментальними дериватографічними дослідженнями глюкозаміну гідрохлориду, ібупрофену, алантоїну та лікарського засобу у м'якій формі встановлено температурні межі їх стабільності.

2. Напрацьовані результати використовуватимуть для розробки технології нового препарату хондропротекторної дії.

1. *Викторов А.П.* // Рациональная фармакотерапия. – 2008. – № 3. – С. 72–77.

2. Державна Фармакопея України (Державне підприємство „Науковий-експертний фармакопейний центр”). – Х.: ПІПЕР, 2001. 531 с.

3. *Корж Н.А., Хвсюк А.Н., Дедух Н.В. и др.* Остеоартроз: консервативная терапия. - Харьков, 2007. – 424 с.

4. *Мищенко И.А., Тихонов А.И.* // Современные аспекты разработки и совершенствования состава и технологии лекарственных форм: Мат-лы Всероссийской научно-практической интернет-конференции с международным участием, 27 апреля 2011 г. г. Курск :ГОУ ВПО КГМУ Минздравообразования России, 2011. – С. 135–136.

5. Мищенко І.О., Тихонов О.І., Доровський О.В. // Вісн. фармації. – 2011. – № 2(66). – С. 55–58.
6. Тиманюк В.А., Животова Е.Н. Биофизика: Учебник. – Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. – 720 с.
7. Перцев І.М., Піменов О.Х., Слободянюк М.М. та ін. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. / За ред. І.М.Перцева. 2-ге вид., перероб. та допов. – Вінниця : НОВА КНИГА, 2007. – 728 с.
8. Felson D.T. Lawrence R.C. // Ann. Intern. Med., 2000. – V. 133. – P. 726–737.
9. Punzi L., Doherty M., Zhang W. et al. // Reumatismo. – 2006. – Vol. 58, № 4. – P. 301–309.
10. The United States Pharmacopeia. 27 Ed. – The National Formulary 22; Suppl. 1. – Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, Ins., 2004. – 2570 p.
11. Zhang W. Doherty M., Leeb B.F., et al. // Ann Rheum Dis, 2007. – V. 66. – P. 377–388.
12. Zhang W., Moskowitz R., Nuki G. et al. // Osteoarthritis Cart. 2008. – V 16(2). – P. 137–162

Надійшла до редакції 26.08.2011.

И.А.Мищенко, А.И.Тихонов

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУБСТАНЦИЙ КРЕМА
«АРТИФЛЕКС УЛЬТРА» ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО
И ХОНДРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ**

Ключевые слова: глюкозамина гидрохлорид, ибупрофен, аллантоин, физико-химические исследования

На основании проведенных физико-химических и термографических исследований были изучены показатели качества субстанций: глюкозамина гидрохлорида, ибупрофена, аллантоина. Полученные результаты были использованы для разработки проектов нормативно-технической документации на действующие субстанции и готовый препарат хондропротекторного действия.

I.O.Mishenko, A.I.Tikhonov,

**PHYSICAL AND CHEMICAL RESEARCH SUBSTANCES CREM
«ARTIPHLEX ULTRA» ANTIINFLAMATORY
AND CHONDROPROTECTION ACTION**

Key words: glucosamine hydrochloride, ibuprofen, allantoin, physical, chemical and thermal analysis

S U M M A R Y

The research of the qualities of substances: glucosamine hydrochloride, ibuprofen, allantoin have been carried out by means of the physical, chemical and thermal analysis. Were drawn on got results for development of projects of normative-technical document on operating substances and medicine of chondroprotection action.

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ МАЗІ ФЕНСУКЦИНАЛУ

Ключові слова: діабетичні дерматити, мазь фенсукциналу, технологія

Постановка проблеми в загальному вигляді. Одним із нових напрямів консервативного лікування дерматологічних ускладнень цукрового діабету (ЦД) є застосування м'яких засобів на основі відомих антидіабетичних препаратів. Дані літератури свідчать, що за кордоном ведеться активна розробка та клінічні іспити мазей глібенкламіду, метформіну, інсуліну та його комбінацій, топічне використання яких продемонструвало більш швидке загоєння виразок порівняно зі стандартною терапією [6].

Необхідно відмітити відсутність на фармацевтичному ринку України лікарських препаратів у вигляді мазей із цілеспрямованою дією на перебіг уражень шкіри у пацієнтів з ЦД, що, з одного боку, ускладнює терапію даної патології, а з другого – визначає актуальність розробки вітчизняного м'якого лікарського засобу з таким видом фармакологічної дії.

У Державній установі «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України» в результаті комплексу фізико-хімічних, фармако-технологічних, біофармацевтичних та фармакологічних досліджень було обґрунтовано склад мазі на основі оригінальної антидіабетичної сполуки фенсукцинал (β -фенілетиламід 2-оксисукцинанілової кислоти), що містить 1 % основної діючої речовини, 5 % – диметилсульфоксиду (ДМСО), 20 % – гліцерину, 20 % – вазелінової олії, 1 % – натрію лаурилсульфату, 8 % – емульгатора № 1, решта – вода очищена. За фізико-хімічною класифікацією основа м'якого засобу фенсукциналу є емульсією першого роду типу олія/вода [4].

Одним з важливих факторів отримання лікарських засобів є параметри ведення технологічного процесу, якими потрібно керувати, а також контролювати для гарантії отримання препарату необхідної якості. До технології лікарських засобів ставлять такі вимоги:

- виготовлення препарату має відбуватися з мінімальними затратами енергії, з використанням невеликої кількості обладнання;
- для спрощення технологічного процесу кількість стадій виробництва має бути мінімальною;
- технологія виробництва має бути відтворюваною і надійною, з виключенням факторів негативного впливу [5].

Урахування перелічених вище вимог являє собою підхід, який дасть змогу отримати безпечний, ефективний і доступний лікарський засіб, що користуватиметься високим попитом і матиме шанси зайняти нішу на фармацевтичному ринку.

Для вирішення поставлених завдань вважалось за необхідне вивчення технологічного процесу одержання мазі на основі фенсукциналу.

Формулювання мети статті. Метою роботи є розробка технології мазі фенсукциналу, призначеної для профілактики та лікування діабетичних дерматитів.

Експериментальна частина. Об'єктом дослідження була 1 % мазь фенсукциналу на емульсійній основі типу олія/вода. Температурні режими та характер взаємодії лікарської субстанції з допоміжними компонентами визначено в результаті попередніх термогравіметричних досліджень [1]. Розчинення субстанції проводили згідно з вимогами Державної Фармакопеї України вид. 1 п. 1.4 [3].

Викладення основного матеріалу. Технологія одержання мазей складається із процесів на-

грівання, перемішування, розчинення, гомогенізації, охолодження тощо. Оптимальні режими їх проведення, послідовність та спосіб введення діючих речовин до основи визначають фармако-технологічні й фізико-хімічні показники мазей [5].

За результатами проведеного термогравіметричного дослідження встановлено, що діюча та допоміжні речовини мазі фенсукцинару є відносно термостабільними. Але з можливою втратою маси мазі за рахунок випаровування та термолабільністю ДМСО процес її виготовлення необхідно проводити в інтервалі температур від 50 °С до 60 °С. У зазначеному температурному діапазоні не відмічали хімічної взаємодії та структурних перетворень фенсукцинару і компонентів основи [1].

Фенсукцинал є малорозчинною речовиною, його введення до маzewої основи здійснювали в розчині ДМСО у співвідношенні 1:5 [2].

Мазь фенсукцинару готували методом інверсії фаз. Технологічний процес виробництва мазі складається з таких послідовних стадій:

Стадія 1. Приготування розчину фенсукцинару. На вагах згідно із виробничою рецептурою відважують фенсукцинал і ДМСО, компоненти завантажують у реактор, суміш перемішують до повного розчинення фенсукцинару. Розчин з реактора перевантажують у збірник та передають на стадію 4.

Стадія 2. Приготування олійної фази. Згідно із виробничою рецептурою відважують масло вазелінове, емульгатор № 1, компоненти завантажують у реактор, суміш при постійному перемішуванні нагрівають за допомогою води гарячої до температури (55±5 °С). Перемішування продовжують до повного сплавлення компонентів.

Стадія 3. Приготування водної фази. Воду очищену відміряють мірником і завантажують у реактор, на вагах у збірник відважують гліцерин фармакопейний та натрію лаурилсульфат. Компоненти завантажують у реактор, суміш при постійному перемішуванні нагрівають за допомогою води гарячої до температури (55±5 °С). Перемішування проводять до повного розчинення натрію лаурилсульфату.

Стадія 4. Одержання емульсії. Розчин фенсукцинару у ДМСО передають у реактор з компонентами масляної фази, перемішують при температурі (55±5 °С). До цієї суміші в реактор додають 10 % водної фази емульсії, гомогенізують, при температурі (55±5 °С), вносять решту розчину зі стадії 3, гомогенізують до отримання однорідної емульсії білого кольору.

Стадія 5. Охолодження. Емульсію охолоджують до температури (23±2 °С) при постійному перемішуванні.

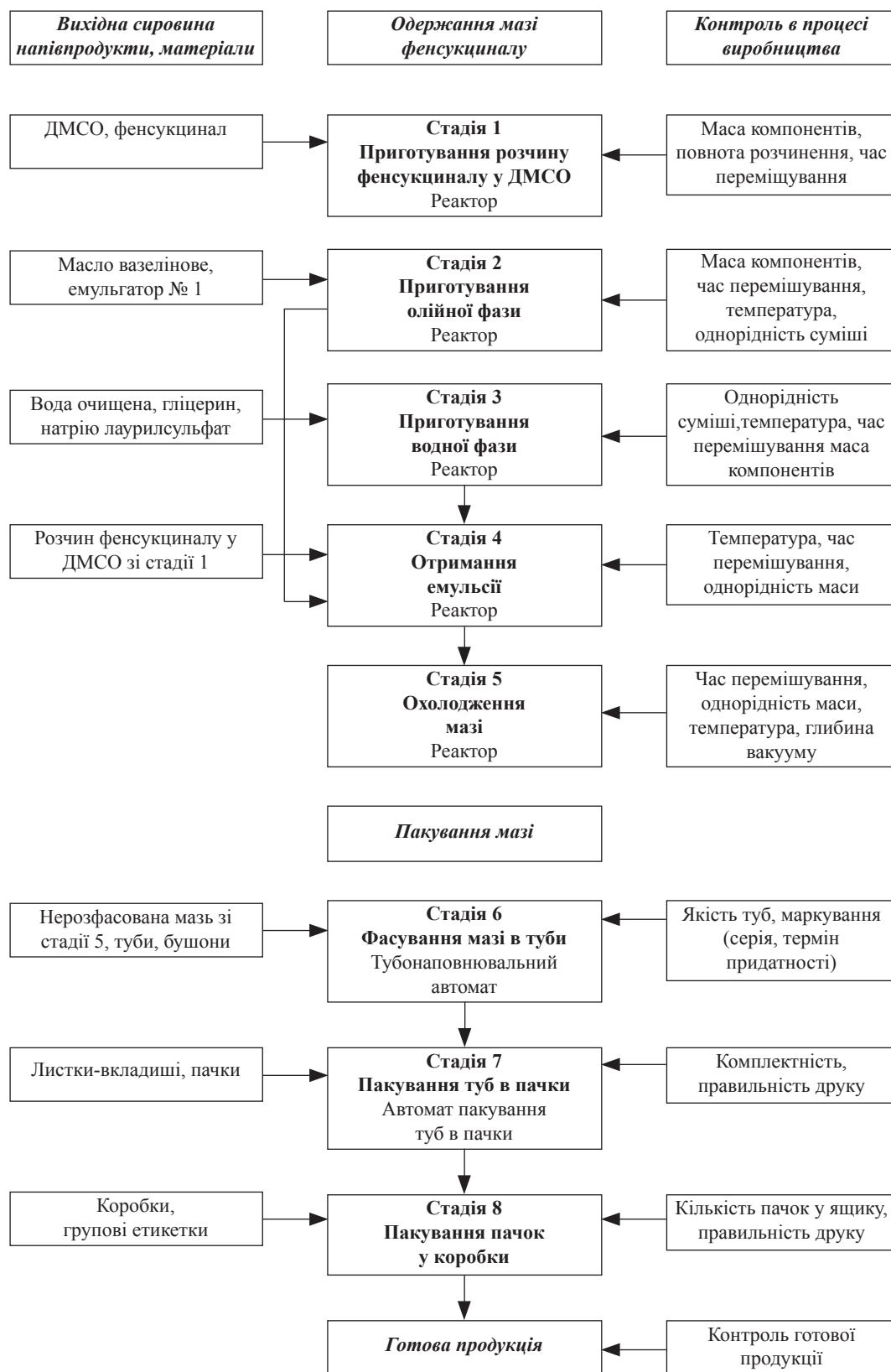
Стадія 6. Фасування мазі в туби. Отриману емульсію за допомогою тубонаповнювального автомату фасують по 30 г у туби з бушоном.

Стадія 7. Пакування туб у пачки. Туби з інструкцією до застосування пакують у пачки на автоматі пакування туб у пачки.

Стадія 8. Пакування пачок у коробки. На пакувальному столі проводять пакування пачок у коробки. Перевіряють маркування на груповій етикетці. Готову продукцію відправляють на карантинний склад.

Згідно з описом технологічного процесу 1 % мазі фенсукцинару складено технологічну схему, на якій зазначено критичні контрольні точки (схема).

Схема технологічного процесу виробництва 1 % мазі фенсуциналу



В и с н о в к и

1. Вперше на підставі проведеного комплексу фізико-хімічних, фармако-технологічних та біофармацевтичних досліджень запропоновано раціональну технологію одержання мазі оригінальної сполуки фенсукцинала для профілактики та лікування діабетичних дермопатій.

2. Розроблена технологія виробництва 1 % мазі фенсукцинала забезпечує задовільні споживчі властивості та стабільність м'якого лікарського засобу.

1. *Бойко М.О., Гладух Є.В., Кустова С.П.* // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2010. – № 1. – С. 69 – 71.

2. *Бойко М.О.* // Тези доп. III Міжнародної медико-фармацевтичної конференції студентів та молодих вчених (Ювілейний 80-й науковий форум студентів та молодих вчених університету), Чернівці, 3–5 квіт. 2006 р. – Чернівці, 2006. – С. 32.

3. Державна Фармакопея України [Текст] / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.

4. Пат. 29288 Україна, (2008), Бюл. № 1. – 6 с.

5. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / И.М.Перцев, А.М.Котенко, О.В.Чуешов, Е.Л.Халеєва. – Х.: Изд-во НфаУ, 2003. – 288 с.

6. *Hinchliffe R.J., Valk G.D., Apelqvist J. et al.* // *Diabetes / Metab. Res. And Rev.* – 2008. – Vol. 24, suppl. 1. – P. S119 – S144.

Надійшла до редакції 05.07.2011.

С.П. Кустова, М.А. Бойко

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ МАЗИ ФЕНСУКЦИНАЛА

Ключевые слова: диабетические дермопатии, мазь фенсукцинала, технология

Разработана оптимальная технология мази для профилактики и лечения диабетических дермопатий на основе фенсукцинала.

S.P.Kustova, M.A.Boyko

THE DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF PHENSUCCINAL OINTMENT

Key words: diabetic skin pathologies, phensuccinal ointment, technology

S U M M A R Y

The optimal technology of phensuccinal ointment for prophylaxis and treatment of diabetic skin pathologies has been developed.

ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ДИПРАЗИНУ У ВИГЛЯДІ СУЛЬФОКСИДУ, ОДЕРЖАНОГО ЗА ДОПОМОГОЮ КАЛІЮ ПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТУ

Ключові слова: прометазину гідрохлорид (син. дипразин), калій пероксомоносульфат як окисник, вольтамперометрія, S-оксид прометазину, кількісне визначення

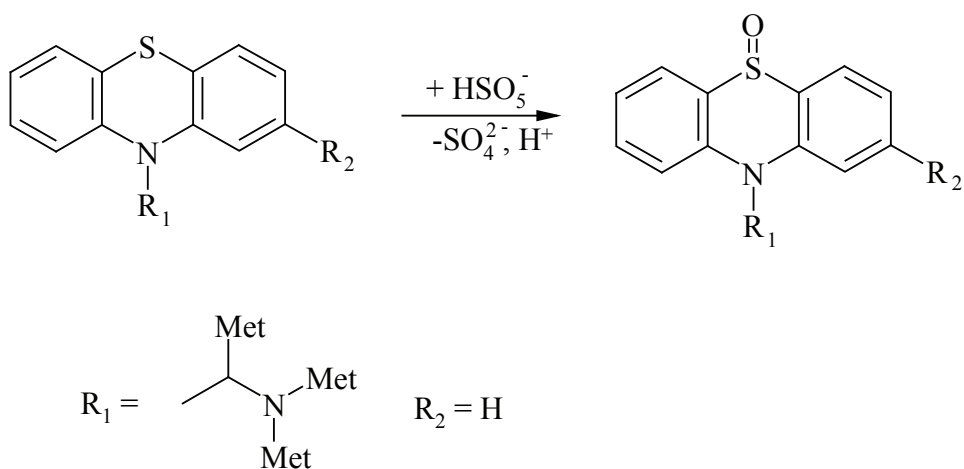
Відомий синтетичний лікарський препарат «Прометазину гідрохлорид» (син. дипразин) належить до похідних фенотіазину і одержує широке застосування у медичній практиці як протиалергічний, нейролептичний та протиблювотний засіб [6].

Вміст основної речовини у субстанції рекомендують визначати методом алкаліметрії – у водно-етанольному розчині потенціометрично [13], у розчинах для ін'єкцій, пігулках і драже – методом прямої УФ-спектрофотометрії за власним світлопоглинанням [13]. Кількісне визначення прометазину гідрохлориду в розчині для вживання *per os* за Європейською Фармакопеею рекомендується виконувати спектрофотометрично після його попереднього екстракційного вилучення із лікарської форми з подальшим окисненням до відповідного S-оксиду розчином пероцтової кислоти [13]. Однак використана як окисник, виготовлена *in situ*, пероцтова кислота – малостійка сполука, а наявність гідроген пероксиду у її розчинах ускладнює аналіз – вимагає попереднього екстракційного вилучення дипразину із досліджуваної лікарської форми.

У літературних джерелах описані високочутливі методики кількісного визначення прометазину у лікарських формах методами хроматографії [3–8], спектрофотометрії в вигляді S-оксиду [9] чи забарвленого фентіазонієвого катіон-радикалу [10–12], капілярного електрофорезу [13], екстракційної фотометрії [14], потенціометрії із застосуванням ICE [15–17], флуориметрії [18], кінетики [19–21], хромато-маспектрометрії [22].

З наукової літератури відомо кілька робіт, присвячених опрацюванню методик полярографічного визначення прометазину непрямим методом у вигляді електрохімічноактивних похідних – нітрозо- та S-оксиду прометазину. Для їх одержання були запропоновані такі окисники як нітритна [1] та дипероксиадипінова [10] кислоти. Недоліками застосування їх є необхідність руйнування надлишку нітриту при кип'ятінні, а також комерційна недоступність дипероксиокислоти – її необхідно отримувати у лабораторії.

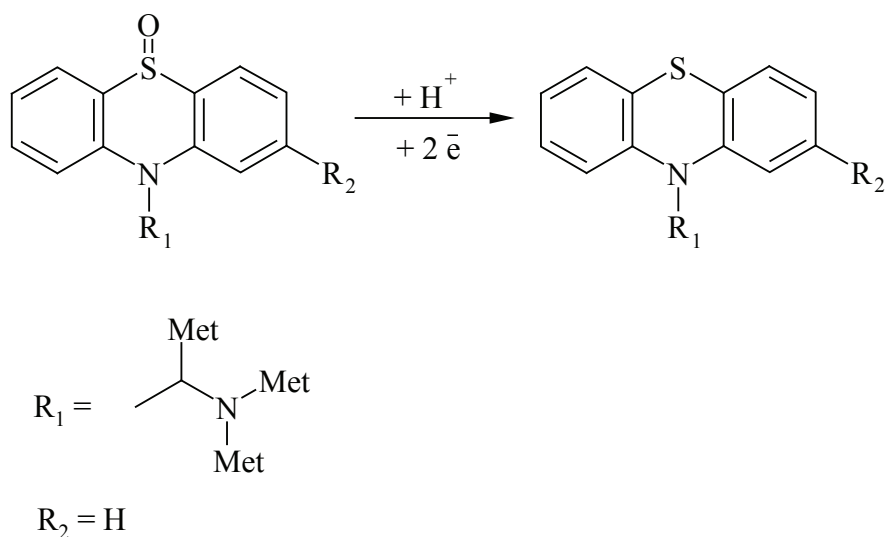
Нами запропоновано простий, достатньо вибірковий та швидкий, а також економічно вигідний спосіб здійснення кількісного визначення прометазину в лікарських формах (розчинах для ін'єкцій та сиропі), який ґрунтується на попередньому окисненні препарату у слабко кислому середовищі за допомогою калію гідрогенпероксомоносульфату у відповідний S-оксид з подальшим вольтамперометричним визначенням його за хвилию відновлення на ртутній краплі при $-1,2$ В щодо НКЕ. Утворення сульфоксиду у досліджуваних реакціях відбувається за рахунок електрофільної атаки β -атому оксигену пероксидного угруповання пероксокислоти на атом сульфуру впродовж хвилини. Механізм процесу окиснення прометазину у відповідний S-оксид за допомогою гідрогенпероксомоносульфату наведено на схемі 1.



С х е м а 1

Процес S-окиснення прометазину калій пероксомоносульфату

Процес електрохімічного відновлення S-оксиду прометазину відображено на схемі 2.



С х е м а 2

Процес відновлення S-оксиду прометазину на ртутній краплі

Експериментальна частина

Як РСЗ прометазину гідрохлориду використовували субстанцію прометазину гідрохлориду виробництва КНР з відомим вмістом основної речовини.

Аналізували «Піпольфен» 2,5 % розчин для ін'єкцій по 2 мл (1 мл містить 25 мг прометазину гідрохлориду, вода для ін'єкцій) виробництва Фармацевтичного заводу «ЕГІС А.Т.», Будапешт, Угорщина. Серії № 221270600.

«DIPHERGAN®» 5 мг/5мл сироп 150 мл. 5 мл сиропу містить 4,78 мг прометазину гідрохлориду (згідно з вимогами специфікації QSP-0252-00A-01). Виробник – Підприємство фармацевтичне «Jelfa SA» (Єльфа Гура, Польща). № серії 021010.

Приготування розчину робочого стандартного зразка препарату, 0,25 мг/мл. Наважку субстанції прометазину гідрохлориду з точним вмістом основної речовини 0,2500 г прометазину гідрохлориду розчиняли у 500 мл дистильованої води в мірній колбі на 1 л і доводили об'єм до позначки дистильованою водою при температурі 20°C і ретельно перемішували.

Вольтамперометричні вимірювання здійснювали за допомогою спеціалізованого поля-

рографу типу ПЛС, використовуючи триелектродну систему у зміннострумовому варіанті з прямокутною формою поляризуючої напруги та режимом полярографування «Однокрапельний». Індикаторним електродом був стаціонарний ртутний електрод клапанного типу, електродом порівняння був насичений калію хлоридом хлоридосрібний електрод типу ЭВЛ-1М4, а допоміжним – платиновий електрод. Усі вимірювання здійснювалися при температурі 20°C.

Як окисник використовували потрійну калійну сіль кислоти «Каро» ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4 \cdot \text{KHSO}_4$), – «Оксон®» виробництва фірми «DuPont», «*extra pure*». Активнодіючою речовиною її є калію гідрогенпероксомоносульфат (KHSO_5). Вибір реагента зумовлений його доступністю, задовільною розчинністю у воді, порівняно високою окисаційною здатністю ($E^0=1,8 \text{ В}$), а також достатньою стійкістю під час зберігання та застосування.

Виготовлення $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калій пероксомоносульфату. Наважку порошку «Оксон®», яка містить 0,615 г основної речовини, кількісно переносять в колбу на 100 мл, розчиняють у 70 мл дистильованої води при перемішуванні і доводять об'єм дистильованою водою до позначки.

Методика кількісного визначення прометазину гідрохлориду у розчині для ін'єкцій.

1,00 мл випробуваного 2,5% розчину для ін'єкцій прометазину переносять у мірну колбу на 100 мл і доводять об'єм до позначки дистильованою водою при температурі 20°C і ретельно перемішують. За допомогою піпетки відбирають 4,00 мл одержаного розчину переносять у мірну колбу на 100 мл, додають 10,0 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, 0,5 мл $1,9 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калію пероксомоносульфату, ретельно збовтують і доводять об'єм розчину до позначки. Наповнюють електролізер і знімають полярограму, починаючи з $-0,4$ до 1,0 В. Вимірюють значення величини піку в мм і перераховують в мкА. Вміст прометазину знаходять методом стандарту.

Побудова градуювального графіка. У мірні колби на 100 мл послідовно вносять 2,00; 4,00; 6,00; 8,00; 10,00; 12,00 мл розчину РСЗ прометазину гідрохлориду, у кожен додають по 10,00 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, доводять об'єм до позначки дистильованою водою при температурі 20°C і ретельно перемішують. Послідовно одержані розчини переносять у електролізер і реєструють полярограми в інтервалі від $-0,4$ до $-1,0 \text{ В}$. За даними висот піків полярограм будують градуювальний графік.

Залежність величини сили струму піків з потенціалами відновлення прометазину гідрохлориду при $-0,76 \text{ В}$ (I , мкА) від концентрації (c , моль/л) в інтервалі концентрацій від $1,56 \cdot 10^{-5}$ до $9,35 \cdot 10^{-5}$ моль/л описується рівнянням: $I=(0,38 \pm 0,01) \cdot 10^5 \cdot c$ (коефіцієнт кореляції $r=0,998$).

Повторюваність сигналу (висоти піків струму відновлення прометазину з потенціалом $-0,76 \text{ В}$) при випробуванні розчину РСЗ прометазину гідрохлориду $3,12 \cdot 10^{-5}$ моль/л характеризується значенням $RSD=0,03$ ($n=5$; $P=0,95$).

Вміст прометазину гідрохлориду X (мг) до 1 мл розчину для ін'єкцій, розраховували за формулою:

$$X = \frac{c_{cm} \cdot I_x \cdot 100}{I_{cm}} \text{ (у розчині для ін'єкцій),}$$

де c_{cm} – вміст прометазину гідрохлориду у розчині РСЗ, мг/мл;

I_x – сила струму (висота піку) у робочому досліді, мкА;

I_{cm} – сила струму (висота піку) у досліді з розчином РСЗ, мкА;

100 – коефіцієнт розбавлення.

Результати кількісного визначення прометазину гідрохлориду у розчині для ін'єкцій «Пі-польфен», 2,5 % (Фарм. завод «ЕГІС А.Т.», Угорщина) за розробленою методикою наведені у табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Результати кількісного визначення прометазину у розчинах для ін'єкцій «Піпольфен», 2,5 % по 2 мл

| Взято для аналізу препарату | Знайдений вміст | Метрологічні характеристики |
|---|-----------------|--------------------------------|
| | мг/мл | |
| 1,00 мл (48,82 мг до 2 мл) розчину прометазину гідрохлориду для ін'єкцій, Фарм. завод «ЕГІС А.Т.», Угорщина | 24,39 | — |
| | 23,78 | $\bar{x} = 24,56$ |
| | 25,00 | $S = 0,526$ |
| | 24,98 | $S_{\frac{x}{\bar{x}}} = 0,20$ |
| | 24,35 | $\Delta x = 0,49$ |
| | 25,25 | $RSD = 2,14 \%$ |
| | 24,20 | $\epsilon = 1,98 \%$ |
| | | $\delta^* = +0,61 \%$ |

П р и м і т к и: *Розрахунок здійснений за даними середнього вмісту, знайденого за допомогою референтного методу (Фармакопеї Великобританії).

Методика кількісного визначення прометазину гідрохлориду у сиропі «Diphergan».

Близько 5,0 мл сиропу (точна наважка) розчиняють у мірній колбі на 50 мл в 30 мл 0,05 моль/л розчині сульфатної кислоти і доводять об'єм до позначки тим самим розчином сульфатної кислоти при температурі 20°C.

Відбирають за допомогою піпетки 10 мл одержаного розчину і переносять у мірну колбу на 100 мл, додають 10,0 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, 0,5 мл $1,9 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калію кароату, ретельно збовтують і доводять об'єм розчину до позначки. Наповнюють електролізер і знімають полярограму, починаючи з $-0,4$ до $-1,0$ В. Вимірюють значення величини піку в мм і перераховують в мкА. Вміст прометазину знаходять методом добавок. Для цього відбирають за допомогою піпетки 10 мл одержаного розчину випробуваного сиропу і переносять у мірну колбу на 100 мл, додають 4,00 мл розчину РСЗ прометазину гідрохлориду з вмістом прометазину 0,25 мг/мл, додають 10,0 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, 0,5 мл $1,9 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калію пероксоносульфату, ретельно збовтують і доводять об'єм розчину до позначки. Наповнюють електролізер і знімають полярограму, починаючи з $-0,4$ до $-1,0$ В. Вимірюють значення величини піку в мм і перераховують в мкА.

Вміст прометазину гідрохлориду X (мг) до 5,00 мл сиропу, розраховували за формулою:

$$X = \frac{a \cdot d \cdot I_x \cdot 5,00 \cdot 5}{(I_{x+a} - I_x) \cdot m_n}$$

де a – добавка прометазину гідрохлориду (1,0 мг) у мг;

d – щільність сиропу, г/мл;

I_{x+a} – сила струму (висота піку) у робочому досліді з добавкою, мкА;

I_x – сила струму (висота піку) у робочому досліді, мкА;

5 – коефіцієнт перерахунку на вихідний об'єм розчину препарату;

m_n – наважка сиропу, г.

Результати аналізу сиропу «DIPHERGAN®», 5 мг/5мл, «Jelfa SA» (Сльня Гура, Польща) на вміст прометазину гідрохлориду наведено у табл. 2. Вони свідчать про можливість вибіркового кількісного визначення прометазину гідрохлориду за новоопрацьованою методикою без попереднього ізолювання препарату з лікарської форми: $RSD = 2,14 \%$ ($\delta = +0,61$).

Таблиця 2

Результати кількісного визначення прометазину у сиропі «DIPHERGAN[®]», 5 мг/5мл, «Jelfa SA» (Сльня Гура, Польща) ($P=0,95$)

| Взято для аналізу препарату | Знайдений вміст, мг/5 мл | Метрологічні характеристики, мг/5 мл |
|--|--------------------------------------|--|
| 6,4201 г сиропу прометазину гідрохлориду «DIPHERGAN [®] , 5 мг/5мл, «Jelfa SA» (Сльня Гура, Польща) | 4,89 4,77 5,01 4,95 4,61 | $\bar{x} = 4,85$ $S = 0,16$ $S_{\bar{x}} = 0,07$ $\Delta x = 0,20$ $RSD = 3,28\%$ $\epsilon = 4,08 \%$ $\delta^* = +1,38 \%$ |

Примітка. * Розраховано за даними референтного методу Фармакопеї Великобританії

ВИСНОВКИ:

1. Опрацьовано нові вольтамперометричні методики та показано можливість здійснення кількісного визначення прометазину гідрохлориду в розчинах для ін'єкцій та сиропі після попереднього окиснення його до S-оксиду прометазину за допомогою калію гідрогенпероксидносульфату.

2. Методики характеризуються високою селективністю та задовільною точністю: $RSD \leq 3,3\%$ ($\delta = +0,61 \dots +1,28 \%$).

1. Блажеєвський М.Є. Непряме полярографічне визначення похідних фенотіазину у вигляді S-оксидів, одержаних за посередництвом пероксикарбонових кислот / М.Є. Блажеєвський // Журн. орган. та фармац. хімії. – 2005. – Т. 3, вип. 2(10). – С. 61–65.

2. Блажеєвський М.Є. Спектрофотометричне визначення 10-алкілпохідних фенотіазину в лікарських формах з використанням пероксикислотного окиснення / М.Є. Блажеєвський // Фармац. журнал. – 2003. – №1. – С. 64–73.

3. Гайдук О.В. Новая каталитическая реакция для определения производных фенотиазина / О.В. Гайдук, Р.П. Панталер, А.Б. Бланк // Журн. аналит. химии. – 2004. – 59, № 7. – С. 768–772.

4. Глухова О.І. Аналіз дипразину методом осадової тонкошарової хроматографії / О.І. Глухова, В.І. Ткач, Н.І. Карандєєва, О.З. Бразалук, О.В. Братусь // Фармац. журнал. – 1999, № 4. – С. 71–74.

5. Кулатина Е.Г. Применение ионоселективных электродов для определения лекарственных препаратов (Обзор) / Е.Г. Кулатина, О.В. Барінова // Химико-фармац. журнал. – 1997, Т. 31, № 12. – С. 40–45.

6. Машковський М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей / М.Д. Машковський. – 15-е изд. перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2005. – 1200 с.

7. Ткач В.І. Гетерополіаніони як аналітичні реагенти на азотовміщуючі органічні речовини: Монографія / В.І. Ткач. – Дніпропетровськ: Вид-во ДДУ, 1995. – 196 с.

8. Харитонов С.В., Горелов І.П. Ионметрический метод определения дипразина в водных растворах / С.В. Харитонов, И.П. Горелов // Химико-фармац. журнал. – 2000. Т. 34, № 11. – С. 54–56.

9. Basavaiaha K. Extractive spectrophotometric determination of some phenothiazine derivatives in pharmaceutical preparations / K. Basavaiaha, G. Krishnamurthyb // Talanta – 1998. – V. 46, № 4. – P. 665-670.

10. Belal F. / Differential-Pulse Polarographic Determination of Some N-Substituted

Phenothiazine Derivatives in Dosage Forms and Urine Through Treatment with Nitrous Acid / *F. Belal, S.M. El-Ashry, I. M. Shehata, M. A. El-Sherbery, D.T. El-Sherbery* // *Microchimica Acta.* – 2000. – V. 135, № 3/4. – P. 147–154.

11. *Diehl G.* Post-column oxidative derivatization for the liquid chromatographic determination of phenothiazines / *G. Diehl, U. Karst* // *J. Chromatogr.* – 2000. A. – Vol. 890, № 2. – P. 281–267.

12. *Einosuke Tanaka* Simple and simultaneous determination for 12 phenothiazines in human serum by reversed-phase high-performance liquid chromatography / *Einosuke Tanaka, Takako Nakamura, Masaru Terada, Tatsuo Shinozuka, Chikako Hashimoto, Katsuyoshi Kurihara and Katsuya Honda* // *Journal of Chromatography.* – 2007. – B. V. 854, № 1-2. – P. 116-120.

13. *European Pharmacopea.* – 5th ed. – Strasbourg: European department for the Quality of Medicines, 2005. – 2781 p.

14. *Hasegawa C.* Simultaneous determination of ten antihistamine drugs in human plasma using pipette tip solid-phase extraction and gas chromatography/mass spectrometry / *C. Hasegawa, T. Kumazawa, X.-P. Lee, M. Fujishiro, A. Kuriki, A. Marumo, H. Seno, K. Sato* // *Rapid Commun. Mass Spectrom.* – 2006. – V. 20, № 4. – P. 537–543.

15. *Jawwad Saif Muhammad, Jamil Anwar.* A new spectrophotometric method for the determination of promethazine - HCl from pure and pharmaceutical preparations / *S. M. Jawwad, A. Jamil* // *Talanta.* – 2005. – V. 67, № 5. – P. 869–872.

16. *Mohamed A. A.* Catalytic determination of some phenothiazines / *A. A. Mohamed* // *Qualifying thesis. Ain Shams University.* – Cairo, Egypt, 1995.

17. *Puzanowska-Tarasiewicz H.* Efficient oxidizing agents for determination of 2,10-disubstituted phenothiazines / *H. Puzanowska-Tarasiewicz, L. Kuźmicka, J. Karpińska, K. Mielech-Lukasiewicz* // *Anal. Sci.* – 2005. – Vol. 21, № 10. – P. 1149–1153.

18. *Song Q.* Quantitation of promethazine and metabolites in urine samples using on-line solid-phase extraction and column-switching / *Q. Song, L. Putcha* // *J Chromatogr. B.* – 2001. – 763, № 1-2. – P. 19-20.

19. *Sultan Salah M.* Chemiluminescence assay of promethazine hydrochloride using acidic permanganate employing flow injection mode operated with syringe and peristaltic pumps / *Salah M. Sultan, Yousif A. M. Hassan, Abdalla M. Abulkibash* // *Talanta.* – 2003. – 59, № 6. – C. 1073-1080.

20. *Tehseen A., Jamil A., Ahmad A., Latif L.* Determination of five phenothiazines in pure and pharmaceutical preparations using vanadium pentoxide as a chromogenic reagent / *A. Tehseen, A. Jamil, A. Ahmad, L. Latif* // *Anal. Lett.* – 2003. – V. 36, № 14. – P. 2961-2974.

21. *Wójciak-Kosiora M., Skalska A. and Matysik A.* Determination of phenothiazine derivatives by high performance thin-layer chromatography combined with densitometry / *M. Wójciak-Kosiora, A. Skalska, A. Matysik* // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* – 2006. – Vol. 41, № 1. – P. 286-289.

22. *Xu Chong-fan.* Виначення вмісту двох компонентів у мяких гранулах Chuanfukang методом ВЕРХ / *Xu Chong-fan, Tang Su-hao, Qiao Yan-ling, Sun Hai-tao, Ma Xiao-fei, Zhao Zhilan* // *Shenyang yaoke daxue xuebao = J. Shenyang Pharm. Univ.* – 2004. – V. 21, № 5. – C. 364-366.

23. *Yang G.J., Qu X.L., Shen M., Qu Q.S., Wang C.Y., Zhu A.P., Hu X.Y.* Trace measurement of phenothiazine drugs in tablets by micellar-enhanced fluorophotometric method / *G.J. Yang, X.L. Qu, M. Shen, Q.S. Qu, C.Y. Wang, A.P. Zhu, X.Y. Hu* // *Fluoresc.* – 2007. – V.17. № 2. P. 119-126.

24. *Zhou Tian-shu* Studies of active ingredients in cough syrup by capillary zone electrophoresis with amperometric detection / *Tian-shu Zhou, Ai-fang Wang, Fang Wu, Guo-yue Shi, Yu-zhi Fang* // *Chem. Res. Chin. Univ.* – 2003. – 19, № 4. – P. 386-389.

Надійшла до редакції 12.09.2011.

Н.Е. Блажеевский, О.И. Шлюсар, О.П. Кисиль

ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИПРАЗИНА В ВИДЕ СУЛЬФОКСИДА, ПОЛУЧЕННОГО С ПОМОЩЬЮ КАЛИЯ ПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТА

Ключевые слова: прометазина гидрохлорид (син. дипразин), калия пероксомоносульфат как окислитель, вольтамперометрия, S-оксид прометазина, количественное определение

Разработаны унифицированные методики косвенного полярографического определения прометазина гидрохлорида в виде соответствующего S-оксида, полученного посредством пероксомоносульфата калия. Найдены оптимальные условия процесса дериватизации прометазина в соответствующий сульфоксид с последующим определением его методом переменноточковой вольтамперометрии с прямоугольной формой поляризующего напряжения на ртутном электроде клапанного типа ПЕКТ. При определении прометазина гидрохлорида в растворах для инъекций и сиропе $RSD \leq 3,3\%$ ($\delta = +0,61 \dots +1,28 \%$).

Blazheevski M.Ye., Shlusar O.E., Kisil Ye.P.

VOLTAMPEROMETRIC DETERMINATION OF DIPRAZINE AS ITS SULFOXIDE, OBTAINED BY POTASSIUM PEROXOMONOSULPHATE

Key words: promethazine hydrochloride, potassium peroxomonosulphate as oxidant, voltamperometry, S-oxide promethazine, quantitative determination

SUMMARY

The uniform methods of indirect polarographic determination of promethazine hydrochloride as its S-oxide, obtained by potassium peroxymonosulphate were developed. The conditions of derivation of promethazine in the correspond S-oxide followed by voltammetric measurement of the produced derivative polarographically with the rectangular shape of polarized voltage on the valvular mercury electrode were optimized. When the quantification of promethazine hydrochloride in injection solutions and in syrup is $RSD \leq 3,3\%$ ($\delta = +0,61 \dots +1,28 \%$).

ЛЮМІНЕСЦЕНТНЕ ВИЗНАЧЕННЯ СУМИ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК У ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИНАХ

Ключові слова: поліфенольні сполуки, люмінесценція, тербій (III), сорбція, лікарські рослини

Сполуки фенольної та поліфенольної природи мають властивості антиоксидантів, містяться у складі багатьох лікарських рослин, що зумовлює їх фармакологічну активність. Флавоноїди чинять протизапальну, антигістамінну, антиоксидантну дію, знімають набряки, зменшують ризик серцево-судинних захворювань, стабілізують клітинні мембрани, гальмують процеси старіння [4], тому містяться у складі багатьох біологічно активних добавок і лікарських препаратів [5]. У зв'язку з цим поліфенольні сполуки є важливим показником доброякісності лікарської рослинної сировини.

Для визначення флавоноїдів використовують спектроскопічні [9, 6], хроматографічні [1, 3], електрохімічні [10, 12] методи аналізу та капілярний електрофорез [11]. Найпростішим є спектрофотометричний метод, який на відміну від інших не потребує занадто дорогого обладнання. Значного поширення набув метод Фолина–Деніса (ФД) [3], що ґрунтується на утворенні блакитних продуктів окиснення фенольних сполук вольфрамовою кислотою у лужному середовищі. Однак, цей метод має суттєві недоліки, бо реакція перебігає у вузькому інтервалі значень рН від 7,0 до 8,0. За $\text{pH} \leq 7,0$ оптична густина не досягає максимального значення, внаслідок неповного перебігу реакції. За $\text{pH} \geq 8,0$ у реакційній суміші випадає осад, що призводить до отримання занижених результатів.

Мета даної роботи полягає у розробці методики кількісного визначення суми поліфенольних сполук у лікарській рослинній сировині. Як аналітичний сигнал при цьому використовували сенсibilізовану поліфенольними сполуками твердофазну люмінесценцію йона Tb (III), підсилену за наявності донорно-активної добавки триоктилфосфіноксиду (ТОФО).

Реагенти та обладнання. Як стандартний розчин використовували галову кислоту, розчин якої готували розчиненням точної наважки препарату в етанолі. Хлорид тербію готували розчиненням найчистішого оксиду (99,99 %) у хлористоводневій кислоті (1:1) з подальшим видаленням її надлишку випарюванням. Концентрацію Tb (III) контролювали комплексонометричним титруванням розчином комплексону (III) з індикатором арсеназо I за наявності уротропіну. Розчин ТОФО готували розчиненням точної наважки речовини в етанолі.

Об'єктами дослідження була лікарська рослинна сировина: квітки ромашки, шишки хмелю, трава чистотілу, які згідно з даними літератури є багатим джерелом сполук поліфенольної природи.

Спектри люмінесценції комплексів поліфенольних сполук з йонами тербію (III) реєстрували за допомогою спектрометра ИСП-51 з фотоелектричною приставкою ФЭП-1, люмінесценцію збуджували світлом ртутно-кварцової лампи СВД-120А зі світлофільтром УФС-2, що виділяє випромінювання з $\lambda_{\text{макс}} = 365 \text{ нм}$. рН розчинів вимірювали за допомогою іономеру універсального ЕВ-74.

Експериментальна частина

Відомо, що поліфенольні сполуки утворюють комплекси з йонами лантанидів [8], в яких внаслідок внутрішньомолекулярного переносу енергії йони тербію (III) виявляють сенсibilізовану люмінесценцію [2, 7]. Як поліфенольний стандарт використовували галову кислоту, за допомогою якої були обрані оптимальні умови проведення аналізу.

Виявлено, що інтенсивність люмінесценції комплексів значно підвищується на сорбентах унаслідок збільшення жорсткості сорбатів і зменшення при цьому безвипромінювальних втрат енергії збудження. Застосування сорбційно-люмінесцентного визначення дає змогу

провести концентрування і позбутися безвипромінювальних втрат енергії внаслідок теплових співударів молекул, які є у розчинах, а також виключити гасіння люмінесценції молекулами води, які містяться у внутрішній або зовнішній координаційних сферах комплексу. Все це дає змогу підвищити чутливість і експресність аналізу.

Як сорбенти були досліджені силікагелі 100/160 та 100/400, фосфат алюмінію, Sephadex G-50, G-75, G-150, а також цеоліти (CaA, NaA), пеноноліуретан. Встановлено, що найбільша інтенсивність люмінесценції сорбата спостерігається на Sephadex G-75 (рис.1), який обрали для подальших досліджень.

Сорбція комплексу триває 10–15 хв. Інтенсивність люмінесценції сорбату залежить від рН розчину, з якого проводиться сорбція. Найбільша інтенсивність люмінесценції спостерігається за рН=4,3. Для створення оптимального значення рН розчину використовують оцтовий буферний розчин з рН=4,3.

Інтенсивність люмінесценції сорбата залежить від температури (рис.2) та часу висушування сорбента (рис.3). Як зображено на рис. 2, максимальна інтенсивність люмінесценції спостерігається при висушуванні сорбата за температури 80 °С протягом 60 хв.

Вивчення залежності інтенсивності люмінесценції сорбата комплексу від кількості йонів Tb (III) на сорбенті свідчить, що інтенсивність люмінесценції підвищується зі збільшенням концентрації йонів Tb (III). Найбільша інтенсивність люмінесценції спостерігається за концентрації Tb (III) – $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л.

Відомо, що інтенсивність люмінесценції комплексів лантанідів з органічними лігандами значно збільшується за наявності другого ліганду, у ролі якого можуть бути різні донорно-активні речовини, такі як 1, 10- фенантролін, α , α -дипіридил, трифенілфосфіноксид, триоктилфосфіноксид, діантипірилметан та ін. Встановлено, що інтенсивність люмінесценції сорбата комплексу Tb (III) з галовою кислотою значно підвищується за наявності триоктилфосфіноксиду (ТОФО). Завдяки наявності трьох гідрофобних октильних ланцюжків у молекулі, ТОФО гідрофобізує молекулу і захищає комплекс, який утворюється, від дезактивуючих люмінесценцію впливів молекул води. Максимальна інтенсивність люмінесценції комплексу спостерігається за концентрації ТОФО – $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

Лінійна ділянка залежності інтенсивності люмінесценції комплексу від концентрації галової кислоти, яку використовують як поліфенольний стандарт, спостерігається у діапазоні концентрацій галової кислоти 0,045-1,7 мкг/мл.

Визначення суми фенольних сполук у лікарських рослинах

Наважку 1 г сухої подрібненої лікарської рослини переносять у колбу, додають 50 мл 70 % етанолу і перемішують на магнітній мішалці протягом 60 хв при температурі 70 °С. Колбу з вмістом охолоджують до кімнатної температури. Одержаний екстракт відфільтровують на фільтрі «синя стрічка» у мірну колбу. Доводять об'єм екстракту до 50 мл 70 % етанолом.

Наважку 100 мг Sephadex G-75 поміщають у три пробірки, обробляють 1 мл водного розчину хлориду тербію (III) ($1 \cdot 10^{-2}$ моль/л), перемішують протягом 5 хв до желеподібного стану. Потім в дві пробірки додають по 0,5 мл екстракту сировини, що аналізується. Далі у дві пробірки додають по 0,5 мл стандартного розчину галової кислоти з концентрацією $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Далі додають у кожну пробірку по 0,2 мл ацетатного буферного розчину з рН=4,3, по 0,2 мл розчину триоктилфосфіноксиду ($1 \cdot 10^{-3}$ моль/л) і перемішують протягом 15 хв. Осад відфільтровують і висушують протягом 60 хв при температурі 80 °С. Потім розтирають у ступці до порошкоподібного стану і рееструють інтенсивність люмінесценції сорбату комплексу за $\lambda_{\text{випром.}} = 545$ нм, при збудженні люмінесценції світлом ртутної лампи зі світлофільтром УФС-2 ($\lambda_{\text{збудж.}} = 365$ нм).

Аналогічно готують проби з другою добавкою, яка за вмістом у два рази перевищує першу, наведену в табл. 1. Розраховують вміст фенольних сполук за методом добавок. Результати визначення фенольних сполук у квітках ромашки аптечної методом «введено–знайдено» наведені в таблиці.

В 1г квіток ромашки виявлено 33,5 мг фенольних сполук в перерахунку на галову кислоту. Одержані результати підтверджують правильність методики.

Правильність методики підтверджено також задовільним збігом результатів, одержаних люмінесцентним методом, який пропонується, і спектрофотометричним методом Фоліна–Деніса (табл.2)

Таблиця 1

Результати визначення фенольних сполук (мг/мл) у квітках ромашки аптечної методом «введено–знайдено»

| Введено | Знайдено | Sr |
|---------|----------|-------|
| 0,0 | 0,67 | 0,051 |
| 0,10 | 0,76 | 0,042 |
| 0,20 | 0,88 | 0,048 |

Таблиця 2

Результати визначення фенольних сполук у рослинній сировині (мг/мл), n=5,0; P=0,95

| № прикладу | Рослинна сировина | Люмінесцентний метод, який пропонується | | Спектрофотометричний метод | |
|------------|-------------------|---|-------|----------------------------|-------|
| | | вміст фенольних сполук | Sr | вміст фенольних сполук | Sr |
| 1 | Квітки ромашки | 0,67 | 0,035 | 0,56 | 0,037 |
| 2 | Шишки хмелю | 0,30 | 0,028 | 0,34 | 0,036 |
| 3 | Чистотіл | 0,54 | 0,040 | 0,47 | 0,029 |

Висновки

I люм., відн.од.

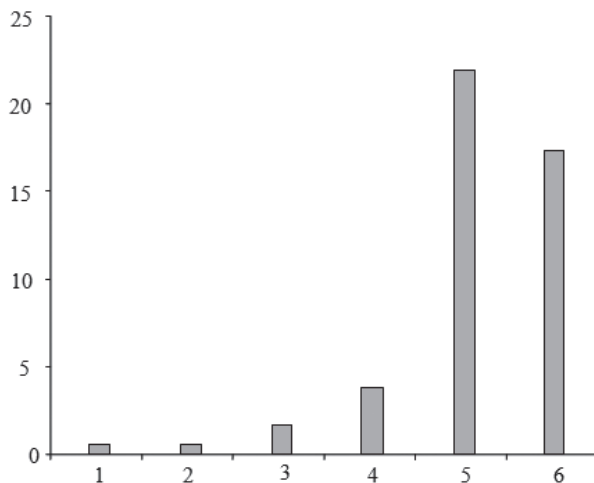


Рис. 1. Залежність інтенсивності люмінесценції сорбату комплексу від типу сорбента: на силікагелях 100/160 (1), 100/400 (2), фосфаті алюмінію (3) й на Sephadex G-50 (4), G-75(5), G-150 (6)

I люм., відн.од.

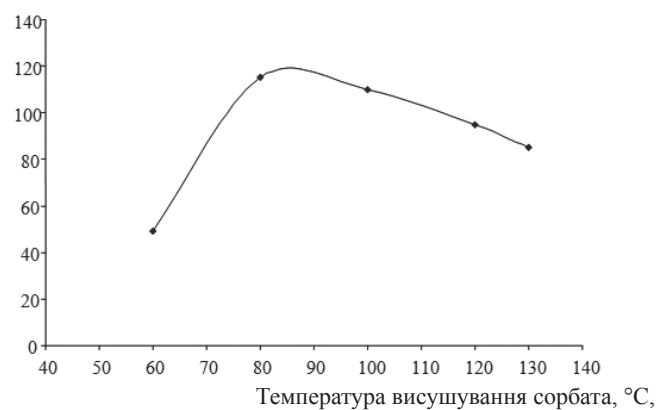


Рис. 2. Вплив температури висушування на інтенсивність люмінесценції сорбату комплексу

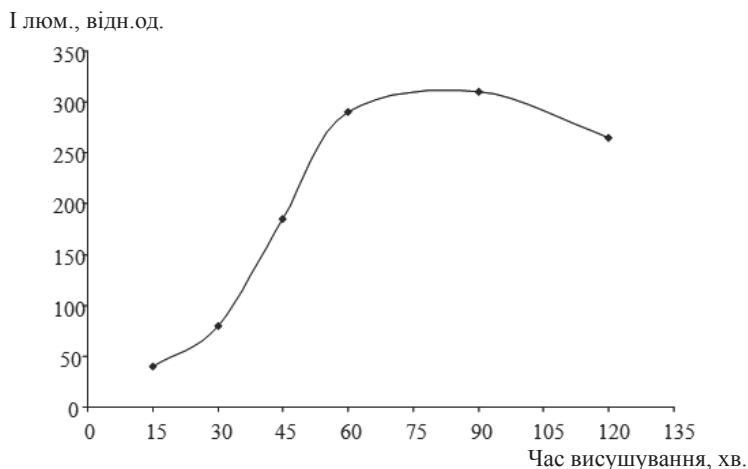


Рис. 3. Вплив часу висушування на інтенсивність люмінесценції сорбату комплексу

1. Встановлено оптимальні умови твердофазної люмінесценції комплексу тербію (III) з галовою кислотою, яка використана як поліфенольний стандарт. Межа виявлення поліфенольних сполук становить 0,02 мкг/мл.

2. Розроблено методику визначення суми поліфенольних сполук у лікарських рослинах, що ґрунтується на реєстрації сенсibiliзованої люмінесценції іонів тербію (III) у сорбатах комплексів з вказаними сполуками.

1. Алексеева М.А., Эллер К.И., Арзамасцев А.П. //Химико-фармацевтический журнал. – 2004. – Т. 38, №12. – С. 39–41

2. Бельтюкова С.В., Теслюк О.И., Ливенцова Е.О. // Вісник Одеського національного університету. – 2003. – Т. 8, № 8. – С. 220–224.

3. Бенетис Р., Радушене И., Якитас В., Янулис В., Пуоджюнене Г. Милашюс А. //Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – Т. 42, № 3. – С. 51–54

4. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрун С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. – Новосибирск: Наука, 1990. – 336 с.

5. Государственная фармакопея СССР: Вип. 2. – 11-е изд. доп. – М: Медицина, 1989. – С. 257.

6. Кудринская В.А., Дмитриенко С.Г., Золотов Ю.А. // Весн. Моск. ун-та, сер.2. Химия. – 2010. – Т. 51, № 4. – С. 296–301.

7. Подузков Н.С., Тищенко М.А., Алакаева Л.А. // Труды по химии и хим. технологии. – Горький: Горьковский университет, 1973, т.4. – С. 104–105.

8. Яцимирский К.Б., Костромина Н.А., Шека З.А., Давиденко Н.К., Крисс Е.Е., Ермоленко В.И. //Химия комплексных соединений редкоземельных элементов. – К.: Наук. думка, 1966. – 493 с.

9. Kuntic V., Pejic N., Micic S., Vukojevic V., Vujic Z., Malesev D. // J. Serb. Chem. Soc. – 2005. – 70. – P. 753–755.

10. Freitas K.H.G., Medeiros R.A., Fatibello-Filho O. // Anal. Lett. – 2009. – V. 42. – P. 881–885.

11. Wang S. – P., Huang K. – J. // J. Chromatogr. A. – 2004. – V. 1032. – P.273–275.

12. Zhang S., Dong S., Chi L., He P., Wang Q., Fang J. // Talanta. – 2008. – V. 76. – P. 780–782.

Надійшла до редакції 01.07.2011.

С.В.Бельтюкова, А.А.Бычкова

ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУММЫ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЯХ

Ключевые слова: полифенольные соединения, люминесценция, тербий (III), сорбция, лекарственные растения

Разработана простая методика определения суммы полифенольных соединений в рас-

тительном сырье, основанная на регистрации сенсibilизированной люминесценции ионов тербия (III) в сорбатах комплексов с указанными реагентами, усиленной наличием триоктилфосфиноксида. Изучены оптимальные условия получения и люминесценции сорбатов.

Установлено, что наибольшая интенсивность люминесценции наблюдается на сорбенте Sephadex G-75 при сорбции из ацетатных растворов при pH=4,3, с наличием донорно-активной добавки – триоктилфосфиноксида. Наименьшее обнаруживаемое количество полифенольных соединений составляет 0,02 мкг/мл.

S.Beltyukova, A.Bychkova

LUMINESCENCE DETERMINATION OF SUM POLYPHENOLIC COMPOUNDS IN MEDICINAL RAW MATERIALS

Key words: polyphenolic compounds, luminescence, terbium (III), sorption, medicinal plants

S U M M A R Y

A new simple method was developed for the determination of sum polyphenolic compounds in medicinal raw materials. This method is based on registration of the sensitized luminescence of terbium (III) ions in sorbates of complexes with the specified reagents and enhanced in the presence trioctylphosphine oxide. The optimal conditions of determination and luminescence of sorbates were investigated.

The maximum intensity of a luminescence is observed on Sephadex G-75 in the acetic solutions at pH = 4,3 in the presence of the donor active substance – trioctylphosphine oxide.

The least found out quantity of polyphenolic compounds is 0,02 mkg/ml.

ВИКОРИСТАННЯ РЕЧОВИН-МАРКЕРІВ – СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО СТАНДАРТИЗАЦІЇ БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

Ключові слова: речовини-маркери, багатокомпонентні рослинні суміші, стандартизація

Нині рослинні лікарські засоби широко застосовують у медичній практиці, вони становлять істотну частку серед усіх існуючих лікарських препаратів. Це зумовлено насамперед тим, що біологічно активні речовини (БАР) із сировини рослинного походження при використанні протягом тривалого часу не спричинюють значної побічної дії, є низькотоксичними та виявляють широкий спектр біологічної активності.

Як свідчать статистичні дані, вітчизняний ринок лікарських засобів рослинного походження, незважаючи на економічну кризу в країні, продовжує розвиватися та розширюватись. Зокрема, згідно з даними компанії SMD, що займається дослідженнями фармацевтичних ринків країн СНД, сегмент препаратів рослинного походження займає 8–9 % в натуральних одиницях (близько 117 млн одиниць упаковок лікарських засобів) та 4,3–4,4 % у грошових одиницях відносно загального обсягу фармацевтичного ринку України (514 млн грн. у 2008 р. та близько 700 млн грн. у 2009 р.) [13, 14].

Протягом останніх років у світовій фітотерапії спостерігається тенденція до більш поширеного використання багатокомпонентних лікарських засобів рослинного походження. Зокрема на фармацевтичному ринку України зареєстровано та добре зарекомендували себе понад 200 полікомпонентних фітозасобів [10]. Але існуючі нині методики аналізу вищезазначених фітозасобів здебільшого не відповідають сучасним фармакопейним вимогам, не є специфічними, не дають можливості проведення ідентифікації та визначення кількісного вмісту окремих компонентів суміші.

Одним з перспективних напрямів подальшого удосконалення процедури стандартизації багатокомпонентних фітозасобів на кожному з етапів їх виробництва є використання так званих маркерних сполук, або маркерів – речовин, наявність яких характерна лише для окремої лікарської сировини. Впровадження методик якісного та кількісного аналізу, заснованих на використанні маркерів, має не лише велике практичне значення, а й суттєву наукову доцільність.

Вказані моменти зумовлюють необхідність створення методології обґрунтування критеріїв для стандартизації та оцінки якості багатокомпонентних рослинних сумішей з урахуванням їх специфіки. Виходячи з цього, виникає необхідність у розробці методик ідентифікації та визначення маркерів у рослинній сировині, рослинних сумішах та готових багатокомпонентних лікарських засобах рослинного походження за допомогою селективних (головним чином хроматографічних) методів аналізу, які могли би використовувати на етапах розробки, контролю виробництва та оцінки якості виготовлених багатокомпонентних рослинних препаратів.

Головними етапами впровадження цієї методології є:

- пошук серед БАР рослин-маркерів, які, можливо, будуть різними залежно від складу рослинної суміші, що аналізується;
- розробка відповідних методик визначення маркерів за допомогою сучасних методів аналізу (використання високоселективних методів аналізу - ВЕРХ, ГРХ тощо дає змогу значно підвищити специфічність аналітичних досліджень, і в процесі проведення певного аналізу визначати як якісний, так і кількісний склад рослинних сумішей);
- вивчення впливу наявності БАР інших рослин, що входять до складу рослинних сумішей, на можливість вірогідного визначення зазначених маркерів;

- дослідження вмісту вказаних маркерів в рослинній сировині залежно від різних факторів (регіон зростання, фаза вегетації, рік зберігання сировини тощо);
- розробка та створення нових підходів до технології виділення визначених маркерів із рослинної сировини та методик оцінки їх якості.

Враховуючи зазначене, даний напрям у створенні сучасних методик аналізу існуючих та потенційних багатокомпонентних лікарських засобів рослинного походження (БЛЗРП) є актуальним та відповідає світовим тенденціям фармацевтичної хімії та фармакогнозії.

До того ж необхідно детально розглянути й характеристики, яким мають відповідати речовини, що можуть бути використані в якості маркерів для аналізу БЛЗРП.

Згідно з даними доступної літератури тепер найбільш широко використовують такі терміни, як “молекулярний маркер” та “хемотаксономічний маркер”.

Вважається, що молекулярним маркером може бути будь-який компонент складу рослинної сировини, за наявності якого дана сировина може бути ідентифікована, тобто молекулярними маркерами можуть бути продукти первинного та вторинного метаболізму рослин, нуклеїнові кислоти, глікопротеїди, білки та ін. [11].

Термін “хемотаксономічний маркер” більшість авторів використовують згідно з власними цілями та завданням дослідження. Зокрема, під терміном “хемотаксономічний маркер” розуміють або речовину, наявність якої характерна лише для конкретної родини рослин, або речовину, що характерна тільки для конкретної рослини, або навіть кількісний рівень накопичення конкретної речовини в рослині [15–17].

При цьому як термін “молекулярний маркер”, так і термін “хемотаксономічний маркер” не зовсім характеризують ті властивості, які повинні мати речовини-маркери, що використовуються для стандартизації БЛЗРП.

Безумовно, зазначені речовини мають відповідати певним вимогам, а саме:

1. Вибір речовин-маркерів має бути зумовлений складом і лікарською формою БЛЗРП.
2. Наявність і кількісний вміст речовин-маркерів у конкретній лікарській рослинній сировині мають бути індивідуальними і суттєво не змінюватися в процесі зберігання.
3. Можливість проведення якісного та кількісного визначення речовини-маркера одним з фармакопейних методів.
4. Речовини-маркери мають бути наявні як у вихідній лікарській рослинній сировині, так і в готовому фітопрепараті.
5. Речовини-маркери мають бути доступні для придбання через систему спеціалізованих хімічних каталогів (Fluka, Aldrich, Merck, Sigma тощо) або за неможливості мають бути наявні відтворювані методики їх синтезу або виділення.

Отже, на нашу думку, вважається можливим зробити таке визначення речовин-маркерів, що використовуються для стандартизації БЛЗРП: “Речовини-маркери для стандартизації багатокомпонентних лікарських засобів рослинного походження” – хімічні сполуки (в тому числі й біологічно активні), наявність та вміст яких у певному виді лікарської рослинної сировини є чітко індивідуальним, суттєво не змінюється при зберіганні, а їх кількісна та якісна оцінка в рослинних матрицях можлива з використанням фармакопейних методів.

Враховуючи можливість використання речовин-маркерів для розробки нових методологічних підходів до стандартизації БЛЗРП, для нас представляло безсумнівний інтерес провести пошук маркерів для компонентів, що найчастіше входять до складу БЛЗРП, що наявні на фармацевтичному ринку України.

Зокрема, нами визначено маркер для стандартизації ехінацеї пурпурової у БЛЗРП. Цим маркером може бути фенілпропаноїд – цикорієва кислота. В якості моделей для визначення можливості стандартизації ехінацеї пурпурової в рослинних сумішах були використані такі препарати: сироп «Імуно-Тон» (ЗАТ «Артеріум»), складна настоянка «Ладостим» (ВАТ «Біолік») та складна настоянка «Вітастим» (ВАТ «Біолік»). У результаті проведених досліджень з використанням методу ВЕРХ доказано можливість стандартизувати ехінацею пурпурову за наявності 11 рослинних компонентів, що наведені в таблиці [2].

Для визначення маркеру, за яким можлива стандартизація меліси лікарської в рослинних сумішах, в якості моделей використовували такі препарати: краплі “Антифронт” виробництва “Beresh Pharmaceuticals Co. Ltd.” (Угорщина) і складну настоянку “Седофлор” виробництва

АТ “Ефект” (Харків). У результаті проведених досліджень доведена можливість використовувати в якості маркера меліси лікарської розмаринову кислоту за наявності БАР 10 рослинних компонентів [3].

Маркерами трави деревію звичайного можуть бути флавонові аглікони – лютеолін і апігенін та терпеноїди – борнеол і 1,8-цинеол. Зокрема з використанням методів ВЕРХ та ГРХ розроблені хроматографічні методики, із застосуванням яких можлива стандартизація деревію звичайного за наявності БАР 10 та 5 рослинних компонентів відповідно (див. таблицю) [5, 6, 9].

В якості маркерів квіток нагідок лікарських можливо використовувати ізорамнетин [8] та ізорамнетин-3-рутинозид [12], для стандартизації коренів солодки голої – гліциризинову кислоту.

На роль маркеру чистотілу звичайного, крім алкалоїдів, склад яких в рослині дуже мінливий [1], може претендувати кофеїл-яблочна кислота, наявність якої в рослинній сировині вельми обмежена. Нами доказана можливість стандартизувати чистотіл звичайний за вмістом кофеїл-яблочної кислоти за наявності БАР 6 рослинних компонентів.

Маркерами квіток ромашки лікарської можуть бути флавоноїди апігенін та лютеолін [7]; скополетин та кофеїл-яблочна кислота можуть бути використані при стандартизації рослинних сумішей кропиви дводомної [4].

В якості моделі для визначення можливості стандартизації елеутерококу колючого в БЛЗРП було взято сироп „Імуно-Тон” (ЗАТ „Артеріум”). У результаті проведених досліджень було доведено можливість якісного та кількісного визначення елеутерококу колючого за вмістом елеутерозиду Е за наявності БАР ехінацеї пурпурової та звіробою звичайного.

В и с н о в к и

1. З метою приведення методик аналізу БЛЗРП до сучасних фармакопейних вимог запропоновано методологію, з використанням якої можлива якісна та кількісна стандартизація компонентів складних фітопрепаратів.
2. Визначені характеристики, яким мають відповідати речовини-маркери, що використовуються для стандартизації БЛЗРП.
3. Визначено маркери, з використанням яких можлива стандартизація 10 рослинних компонентів у комплексних фітопрепаратах.

Запропоновані маркери для стандартизації деяких компонентів БЛЗРП

| № п/п | Об'єкт дослідження | Маркер | Метод дослідження | Рослинні компоненти, за наявності яких можлива стандартизація за визначеним маркером |
|-------|--|---|---------------------|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | Ехінацея пурпурова (<i>Echinacea purpurea</i> L.), корені, квіткі | Цикорієва кислота | ВЕРХ | Корені з кореневищами елеутерококу, трава звіробою звичайного, трава деревію звичайного, листя кропиви, листя м'яти перцевої, корені цикорію дикого, плоди шипшини, трава материнки звичайної, кореневища лепехи, плоди горобини звичайної, плоди горобини чорноплідної |
| 2 | Меліса лікарська (<i>Melissa officinalis</i> L.), листя, трава | Розмаринова кислота | ВЕРХ | Плоди глоду, трава кропиви собачої, шишки хмелю, плоди коріандру, трава буркуну лікарського, корені імбиру, корені солодки, листя чаю зеленого, корені куркуми |
| 3 | Деревій звичайний (<i>Achillea millefolium</i> L.), трава | Борнеол, 1,8-цинеол [5А] Літеолін [6А] Апгетин [7А] | ГРХ ВЕРХ ВЕРХ | Квіткі нагідок лікарських, плоди глоду колочого, трава споришу, трава звіробою звичайного, плоди шипшини Плоди глоду колочого, листя кропиви дводомної, шишки хмелю, корені цикорію дикого, квіткі бузини чорної, квіткі нагідок лікарських, плоди шипшини, корені кульбаби лікарської, трава звіробою звичайного, насіння льону |
| 4 | Чистотіл звичайний (<i>Chelidonium majus</i> L.), трава | Кофеїл-яблучна кислота | ВЕРХ | Трава деревію звичайного, листя м'яти перцевої, квіткі ромашки лікарської, квіткі нагідок лікарських, квіткі пижмо звичайного, квіткі лаванди колоскової |
| 5 | Нагідки лікарські (<i>Calendula officinalis</i> L.), квіткі | Ізорамнетин [3А] Ізорамнетин-3-рутинозид [4А] | ВЕРХ ВЕРХ | Корені цикорію дикого, корені ехінацеї пурпурової, корені кульбаби лікарської, корені та кореневища валеріани лікарської, плоди шипшини, листя м'яти перцевої, шишками хмелю Плоди шипшини, плоди та квіткі глоду колочого, шишки хмелю, листя м'яти перцевої, листя подорожника великого, квіткі ромашки аптечної |
| 6 | Солодка гола (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.), корені | Гліциризинова кислота | ВЕРХ | Кора крушини ламкої, трава деревію звичайного, плоди коріандру, листя сени, трава кропиви собачої, листя м'яти перцевої, шишки хмелю, корені з кореневищами валеріани лікарської |
| 7 | Ромашка лікарська (<i>Chamomilla recutita</i> L.), квіткі | Апгетин, літеолін [8А] | ВЕРХ | Листя кропиви дводомної, насіння льону, плоди глоду колочого, трава споришу, кора дуба, квіткі нагідок лікарських, плоди шипшини, корені кульбаби лікарської, трава звіробою, корені цикорію дикого |
| 8 | Кропива дводомна (<i>Urtica dioica</i> L.), листя | Скополетин [9А] Кофеїл-яблучна кислота | ВЕРХ ВЕРХ | Плоди глоду колочого, трава споришу, квіткі нагідок лікарських, плоди шипшини, корені та кореневища валеріани лікарської, кора крушини, кореневища лепехи, насіння льону Квіткі ромашки аптечної, листя м'яти перцевої, листя подорожника, плоди шипшини, корені цикорію дикого, корені з кореневищами валеріани лікарської, зерно вівса посівного, кора крушини ламкої, трава деревію звичайного, корені лепехи |
| 9 | Бузина чорна | Астрагалін | ВЕРХ | Корені валеріани лікарської, трава звіробою звичайного, корені цикорію дикого, насіння льону |
| 10 | Елеутерокок колючий | Елеутерозид Е | ВЕРХ | Трава звіробою звичайного, корені ехінацеї пурпурової |

1. Бузук Г.Н., Ловкова М.Я., Сабирова Н.С., Булатов А.А. // Фармация. – 1991. – Т. 40, №5. – С. 37–40.
2. Гудзенко А.В., Ковальчук Т.В., Цуркан О.О. // Фармац. журн. – 2009. – № 1. – С. 130–135.
3. Гудзенко А.В., Ковальчук Т.В., Цуркан О.О. // Фармац. журн. – 2010. – № 5. – С. 70–74.
4. Гудзенко А.В., Цуркан О.О., Ковальчук Т.В. // 36 наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2011. – Вип. 20, Кн. 3. – С. 467–473.
5. Гудзенко А.В., Цуркан О.О., Ковальчук Т.В. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, № 2. – С. 61–64.
6. Гудзенко А.В. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 6(19). – С. 62–68.
7. Гудзенко А.В. // Фітотерапія, часопис. – 2011. – № 2. – С. 84–87.
8. Гудзенко А.В. // Фітотерапія, часопис. – 2011. – № 1. – С. 80–83.
9. Гудзенко А.В. // Фармац. журн. – 2011. – № 1. – С. 79–84.
10. Компендиум 2009. Лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. – К: Морион, 2009. – 2224 с.
11. Разживин Р.В. Определение веществ-маркеров при исследовании комплексных препаратов из лекарственного растительного сырья: Дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.02. – М., 2008. – 149 с.
12. Пат. на корисну модель № 56796 Україна, МПК G01N 30/00. Спосіб стандартизації квіток нагідок лікарських (*Calendula officinalis* L.) в багатокомпонентних рослинних сумішах / А.В.Гудзенко, О.О.Цуркан, Т.В.Ковальчук (Україна). – № u 2010 008783; Заявл. 14.07.2010; Опубл. 25.01.2011, Бюл. № 2. – 7 с.
13. Семак Б.Б., Барна М.Ю., Демкевич Л.І. // Науковий вісник НЛТУ України. – 2011. – Вип. 21.1. – С. 264–268.
14. Силивончик А.В. // Бизнес. – 2010. – №38. – С. 60–62.
15. Хотимченко С.В., Васьяковский В.Е. // Биоорганическая химия. – 2004. – Т. 30. – №2. – С. 190–194.
16. Чадин И. // Вестник Института биологии Коми НЦ УрО РАН. – 2001. – Вып. 46., № 8. – С. 23–25.
17. Dias A., Tomas-Barberan F.A., Fernandes-Ferreira M., Ferreres F. // Phytochemistry. – 1998. – Vol. 48, №7. – P. 1165–1168.

Надійшла до редакції 04.11.2011.

А.В.Гудзенко, А.А.Цуркан, Т.В.Ковальчук

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВЕЩЕСТВ-МАРКЕРОВ – СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К СТАНДАРТИЗАЦИИ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Ключевые слова: вещества-маркеры, многокомпонентные лекарственные средства растительного происхождения, стандартизация

С целью приведения методик анализа многокомпонентных лекарственных средств растительного происхождения к современным фармакопейным требованиям с применением маркерных соединений предложена методология, с использованием которой возможна качественная и количественная стандартизация компонентов сложных фитопрепаратов. Предложены маркерные соединения, с использованием которых возможна стандартизация 10 растительных компонентов сложных фитопрепаратов.

A.V.Gudzenko, O.O.Tsurkan, T.V.Kovalchuk

USE OF THE SUBSTANCE-MARKERS – A MODERN APPROACH TO THE STANDARDIZATION OF MULTICOMPONENT HERBAL MEDICINES

Key words: Substance-markers, multicomponent herbal medicines, standardization

SUMMARY

In order to bring the techniques for analyzing multi-component herbal medicines for modern pharmacopoeia requirements, the application of marker compounds proposed methodology, which is possible with the use of qualitative and quantitative standardization of components of complex herbal medicines. Proposed marker compounds for standardization of the 10 components of complex plant medicines.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НАСТОЯНКИ НАСТУРЦІЇ НА МОДЕЛІ НЕКРОТИЧНИХ ВИРАЗОК У ЩУРІВ

Ключові слова: настоянка настурції, модель некротичних виразок, антиальтеративна дія, репаративна дія

Проблема фармакологічної корекції запалення, як і раніше, залишається актуальною, оскільки повністю не вирішена сучасною медициною [1, 15]. Це пов'язано зі значним поширенням та різноманітністю запальних синдромів, складністю патогенетичних механізмів формування запалення, не завжди достатньою ефективністю та безпечністю засобів, які використовуються для терапії запальних захворювань [12].

Однією з груп лікарських препаратів, які найчастіше використовують у терапії запальних захворювань, є нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) [2, 14]. Але відомо, що попри клінічну ефективність використання НПЗЗ має певні обмеження, які можна пояснити серйозними побічними ефектами та ускладненнями, пов'язаними з механізмом їх дії. Навіть короточасне вживання цих препаратів у невеликих дозах може призвести до розвитку побічних ефектів, які зустрічаються приблизно в 25 % випадків, а у 5 % хворих можуть становити серйозну загрозу для життя [10, 15, 16].

У зв'язку з вищезазначеним, незважаючи на різноманітний асортимент протизапальних засобів, постійно проводиться пошук нових препаратів з нетрадиційним механізмом дії і мінімальними побічними ефектами. Одним з перспективних напрямів створення безпечних та ефективних протизапальних препаратів є фітотерапія [3, 8, 9, 11]. Останніми роками підвищився інтерес до препаратів рослинного походження. Оскільки у фітохімічному складі трави настурції великої певне місце належить фенольним сполукам (флавоноїдам, гідроксикоричним кислотам, дубильним речовинам) [13], можна передбачити наявність у настоянки трави настурції протизапальної та антиоксидантної активності [5, 7]. Тому дослідження протизапальної активності настоянки настурції є актуальним, оскільки дасть змогу розширити асортимент протизапальних засобів рослинного походження та оптимізувати протизапальну фармакотерапію.

Альтерація є першою фазою запального процесу, запускає весь каскад запалення, зумовлюючи деструктивні зміни в ураженій тканині [15]. Саме тому пригнічення запалення на стадії його ініціації є важливою складовою успіху протизапальної терапії.

У попередніх дослідженнях було встановлено, що настоянка настурції виявляє помірну антиексудативну дію, тому доцільно було визначити її вплив на процеси альтерації. Метою даного дослідження стало вивчення антиальтеративної дії настоянки настурції, яку було отримано на кафедрі фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського під керівництвом проф. С.М.Марчишин.

Матеріали та методи дослідження

Вивчення антиальтеративної та репаративної активності настоянки настурції проводили на моделі некротичних виразок шкіри у щурів [4]. Референс-препаратами було обрано натрію диклофенак та кверцетин як еталонний НПЗЗ та препарат рослинного походження з доведеною протизапальною активністю [4, 15].

Тварин було розподілено на чотири групи: I група – контрольна патологія; II – тварини, яким вводили настоянку настурції в дозі 50 мг/кг; III – тварини, які отримували натрію диклофенак в дозі 8 мг/кг, та IV – тварини, яким вводили кверцетин у дозі 5 мг/кг на тлі модельної патології.

Досліджувані препарати вводили у лікувально-профілактичному режимі внутрішньо-шлунково: 5 діб до відтворення модельної патології та після її моделювання протягом 25 діб один раз на добу. Вимірювання площі виразок проводили планиметричним методом у динаміці на 8-му, 12-, 20- та 25-ту добу дослідження. Антиальтеративну активність препаратів оцінювали за їх здатністю зменшувати утворення некротичних виразок порівняно з площею виразок у групі контрольної патології на 8-му добу дослідження, коли площа виразок була максимальною [4].

Для визначення репаративної активності препаратів було використано такі показники:

1. Площа ран, мм².

2. Швидкість загоєння ран (%) розраховано за формулою:

$$V = 100 \times \frac{S_0 - S_t}{S_0},$$

де S_0 – максимальна площа рани в групі, мм²;

S_t – площа рани в групі на день вимірювання, мм².

3. Відсоток тварин з ранами, які зарубцювались.

Результати наведені у вигляді середня±стандартна помилка, статистична вірогідність міжгрупових відмінностей розраховані за t-критерієм Ст'юдента [6].

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані результати наведено в таблицях 1 і 2.

Встановлено, що протягом перших 7 діб після ін'єкції щурам розчинів оцтової кислоти та декстрану спостерігалось формування виразкової поверхні (відчуження некротичної тканини, у деяких випадках – виділення гнійного ексудату). На 8-му добу площа ранового процесу була максимальною, після чого розпочалось загоєння ран, яке тривало до завершення досліду (25-та доба).

Згідно з результатами експерименту на 8-му добу натрію диклофенак і кверцетин не виявили антиальтеративної дії, оскільки середня площа виразок у тварин вищезазначених груп вірогідно не відрізнялась від аналогічного показника в групі тварин контрольної патології (див. табл. 1). У групі тварин, лікованих настоянкою настурції, спостерігалось вірогідне зменшення площі виразок порівняно з показником у групі контрольної патології (320,7 та 355,2 мм²). Тобто можна стверджувати про наявність у досліджуваної настоянки слабкої антиальтеративної активності.

Т а б л и ц я 1

Динаміка змінення площі та швидкість загоєння ран під дією екстракту настурції на моделі некротичних виразок у щурів (n=6)

| Група тварин | 8-ма доба | 12-та доба | | 20-та доба | | 25-та доба | | Середня швидкість, мм/добу (V) |
|----------------------|----------------------------|----------------------------|------------|----------------------------|------------|----------------------------|------------|--------------------------------|
| | Площа ран, мм ² | Площа ран, мм ² | V, мм/добу | Площа ран, мм ² | V, мм/добу | Площа ран, мм ² | V, мм/добу | |
| Контрольна патологія | 355,2±12,2 | 314,1±7,1 | 11,6 | 217,5±10,5 | 38,8 | 156,4±12,1 | 56,0 | 35,5 |
| Настоянка настурції | 320,7±9,5* | 282,0±9,4**/** | 12,1 | 128,3±7,4**/** | 60,0 | 42,7±6,4**/**/** | 86,7 | 52,9 |
| Натрію диклофенак | 361,5±10,6 | 309,7±7,7 | 14,3 | 176,2±8,9* | 51,3 | 112,6±7,5* | 68,9 | 44,8 |
| Кверцетин | 339,4±11,3 | 286,6±8,4* | 15,6 | 137,0±9,5* | 59,6 | 91,3±3,8* | 73,1 | 49,4 |

П р и м і т к а. Статистично значущі відмінності (p≤0,05):

* – відносно контрольної патології;

** – відносно натрію диклофенаку;

*** – відносно кверцетину.

У тварин групи контрольної патології спостерігали спонтанне загоєння виразок: площа виразок зменшувалась зі швидкістю 11,6–38,8 мм/добу протягом 12–20 діб спостереження. Найбільш інтенсивне загоєння ран відбувалося між 20- і 25-ю добами, однак у жодній тварини до кінця експерименту (на 25-ту добу) не відбулося повного рубцювання ран.

У лікованих тварин активізація процесу грануляції почалася з 12-ї доби (див. табл. 2). У цей період у групі тварин, яких лікували настоянкою настурції, площа виразок зменшилась до 282 мм² і була статистично значущою в порівнянні з показником групи контрольної патології,

швидкість загоєння ран дорівнювала 12,1. При використанні кверцетину та натрію диклофенаку на 12-ту добу спостерігалась майже однакова швидкість загоєння ран (15,3 та 14,6 мм/добу відповідно) і площа виразок в цих групах зменшилась до 286,6 та 309,7 мм², відповідно.

На 20-ту добу експерименту в усіх групах лікованих тварин швидкість загоєння ран значно зросла і була практично однаковою (51,3–60,0 мм/добу). Площа виразок у цих групах була вірогідно меншою порівняно з групою контрольної патології, але найменшою була при застосуванні настоянки настурції – 128,3 мм². Використання кверцетину та натрію диклофенаку сприяло зменшенню площі виразок до 137,0 та 186,2 мм² відповідно.

Результати дослідження, отримані на 25-ту добу, також були статистично значущими в усіх групах тварин, яких лікували. Площа виразок у щурів, що отримували натрію диклофенак, була вірогідно менше, ніж у контрольній групі тварин, і становила 112,6 мм², але перевищувала цей показник у групах тварин, яких лікували настоянкою настурції та кверцетином. При застосуванні настоянки настурції площа виразок була в 2,6 разу менше, ніж у групі, яка отримувала натрію диклофенак, і становила 42,7 мм². При лікуванні кверцетином площа виразок дорівнювала 91,3 мм², що в 1,2 разу менше, ніж при використанні натрію диклофенаку та у 2,1 разу більше, ніж при використанні настоянки настурції.

За середньою швидкістю загоєння виразок (52,9 мм/добу) та репаративною активністю (41,3 %) дія настоянки настурції переважала таку дію препаратів порівняння (див. табл. 2). Отримані дані підтверджуються також кількістю тварин із виразками в групі, які повністю загоїлися, яка в групі тварин, що отримували настоянку настурції, становила 4 (66,7 %), що вірогідно переважає той самий показник в групах щурів, що отримували натрію диклофенак та кверцетин – 2 (33,3 %).

Т а б л и ц я 2

Динаміка репаративної активності (у відсотках) настоянки настурції на моделі некротичних виразок (n=6)

| Група тварин | 12-та доба | 20-та доба | 25-та доба | Середня активність, % | % тварин із ранами, які загоїлися |
|----------------------|------------|------------|------------|-----------------------|-----------------------------------|
| Контрольна патологія | – | – | – | – | 0 |
| Настоянка настурції | 10,2 | 41,0 | 72,7 | 41,3 | 66,7*/** |
| Натрію диклофенак | 1,4 | 19,0 | 28,0 | 16,1 | 33,3 |
| Кверцетин | 8,8 | 37,0 | 41,6 | 14,6 | 33,3 |

П р и м і т к а. Статистично значущі відмінності ($p \leq 0,05$):

* – відносно контрольної патології;

** – відносно натрію диклофенаку.

За середньою репаративною дією досліджувані препарати можна розмістити так: настоянка настурції (41,3 %) > диклофенак натрію (16,1 %) ≥ кверцетин (14,6 %).

Таким чином, можна зробити висновок, що настоянка настурції має слабку антиальтеративну та виражену репаративну активність, переважаючи репаративну дію натрію диклофенаку та кверцетину.

В и с н о в к и

На моделі некротичних виразок настоянка настурції на відміну від класичного НПЗЗ натрію диклофенаку та кверцетину виявила помірну антиальтеративну дію, а також виражену репаративну активність, за якою переважала препарати порівняння натрію диклофенак та кверцетин.

Можна стверджувати про наявність у настоянки настурції помірних протизапальних властивостей. І хоча за протизапальною дією настоянка настурції поступається натрію диклофенаку, але за рівнем токсичності настоянка настурції значно його переважає, оскільки належить до класу нетоксичних речовин. Застосування настоянки настурції у складі протизапальної терапії дасть змогу знизити дозу та зменшити побічні ефекти класичних НПЗЗ.

1. *Бабак О.Я.* Применение нестероидных противовоспалительных средств в терапии / *О.Я.Бабак, И.И.Князькова, И.А.Нестерцова* // Український терапевтичний журн. – 2007. – № 2. – С. 4–11.

2. *Барсукова Е.* Эффективность и безопасность современных НПВС / *Е.Барсукова* // Аптека. – 2004. – № 46 (467). – С. 7.

3. *Вікторів О.П.* Профілактика та фармакотерапія гастропатій, пов'язаних із застосуванням нестероїдних, протизапальних засобів (методичні рекомендації) / *О.П.Вікторів, Н.В.Харченко, Л.І.Омельченко, В.Б.Ніколаєнко та ін.* – К. – 2005. – 30 с.

4. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / За ред. член–кор. АМН України *О.В. Стефанова*. – К.: Авіценна, 2001. – С. 263–261.
5. *Куцын Р.В.* Иммунокорригирующие и противовоспалительные свойства биологически активных веществ некоторых растений Сибири / *Р.В. Куцын, О.Г. Рыбальчук*. – Томск : Кедр, 2004. – 214 с.
6. *Лапач С.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / *С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич*. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
7. *Мойбенко А.А.* Сучасні уявлення про біологічну роль флавоноїдів / *А.А. Мойбенко, В.Б. Павлюченко, В.В. Даценко* // Досягнення біології та медицини. – 2003. – № 1. – С. 72–79.
8. Природні антиоксидантні засоби в експерименті і клініці / *В.А. Туманов, Н.О. Горчакова, Є.М. Горбань та ін.* // Фітотерапія. Часопис. – 2002. – № 3–4. – С. 3–11.
9. *Середа П.І.* Фармакогнозія. Лікарська рослинна сировина і фітозасоби / *П.І. Середа, Н.П. Максютіна, Л.Л. Давтян*. – Вінниця: Нова книга, 2006. – С. 252–259.
10. Современные представления о механизмах терапевтического и побочного действия НПВС / *В. Мамчур, Е. Подплетняя, О. Макаренко и др.* // Вісник фармакології та фармацевції. – 2005. – № 4. – С. 3–17.
11. *Соколов С.Я.* Фитотерапия и фитофармакология: Руководство для врачей. *С.Я. Соколов*. – М.: Мед. информ. агентство, 2000. – 976 с.
12. *Страчунский Л.С.* Нестероидные противовоспалительные средства / *Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов*. – Смоленск, 2000. – 50 с.
13. *Шкільник З.В.* Біологічно активні речовини трави настурції великої (*Tropaeolum majus L.*) / *З.В. Шкільник, О.О. Баєв* // Матеріали XV Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених – Тернопіль: Укрмедкнига, 2011. – С. 379.
14. *Штрыголь С.Ю.* Фармакологические свойства и проблемы безопасности применения НПВП – селективных и специфических ингибиторов циклооксигеназы-2 / *С.Ю. Штрыголь* // Провизор. – 2005. – № 2. – С. 37–42.
15. *Щокіна К.Г.* Експериментальне обґрунтування раціонального вибору сучасних та перспективних препаратів з протизапальною дією: автореф. дис. фарм. наук. – Харків, 2006. – 19 с.
16. *Hawkey C.J.* Nonsteroidal antiinflammatory drugs: overall risk and management. Complementary roles for COX 2 inhibitors and proton pump inhibitors / *C.J. Hawkey, M.J.S. Langman* // Gut. – 2003. – Vol. 52. – P.600-808.

Надійшла до редакції 07.11.2011.

С.М. Дроговоз, С.М. Марчишин, Е.Г. Щокіна, Г.Р. Козырь, А.А. Баєв

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НАСТОЙКИ НАСТУРЦИИ НА МОДЕЛИ НЕКРОТИЧЕСКИХ ЯЗВ У КРЫС

Ключевые слова: настойка настурции, модель некротических язв, антиальтеративное воздействие, репаративное действие

На модели некротических язв у крыс установлены умеренное антиальтеративное воздействие и выраженная репаративная активность настойки настурции большой. По репаративному воздействию настойка настурции преобладала над препаратами сравнения – натрия диклофенак и кверцетин.

S.M. Drogovoz, S.M. Marchyshyn, K.G. Shchokina, H.R. Kozyr, O.O. Baev

EXPERIMENTAL STUDY OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF GARDEN NASTURTION ON NECROTIC ULCERS MODEL IN RATS

Key words: Tincture of garden nasturtium, necrotic ulcers model, antialterative action, reparative action

SUMMARY

Moderate antialterative action and evidence reparative action of garden nasturtium tincture on the necrotic ulcers model is determined. For antialterative activity tincture of garden nasturtium dominated referent medicines diclofenac sodium and quercetin.

¹О.Ю.КОНОВАЛОВА, д-р фармац. наук, ¹Т.В.ДЖАН, ст. викладач, ¹Т.К.ШУРАЄВА, канд. фармац. наук, доцент, ²С.В.КЛИМЕНКО, д-р біол. наук, проф., ³О.П.КОЛЯДИЧ, ст. наук співробітник, ³Ю.І.ПЕРЕДЕРІЙ, інженер I категорії

¹Київський медичний університет Української асоціації народної медицини,

²Національний ботанічний сад ім. М.М.Гришка НАН України, Київ,

³Державна лабораторія контролю якості лікарських засобів ДУ «Інститут фармакології та токсикології»

ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ПОЛІСАХАРИДІВ У ПЛОДАХ КАЛИНИ ЗМОРШКУВАТОЛИСТОЇ (*VIBURNUM RHYTIDOPHYLLUM HEMSL.*)

Ключові слова: калина зморшкуватоліста, фракції полісахаридів, водорозчинні полісахариди, пектинові речовини, геміцелюлози

Перші письмові згадки про використання калини як лікарського засобу відносяться до XVI ст. У травниках того часу є відомості, що настоянкою кори лікували рани воїнів, а відваром плодів – застуду, золотуху.

Плоди калини – прекрасний дієтичний продукт. Після заморозків вони набувають приємного смаку і їх можна вживати в їжу у свіжому вигляді. З ягід готують киселі, компоти, варення, мармелад, пастилу, пюре, желе, муси, начинки для пирогів, чайно-кавові сурогати. Плоди калини посилюють серцеву діяльність, справляють судинорозширювальну, протизапальну, протимікробну, ранозагоювальну, сечогінну, жовчогінну, потогінну і загальнозміцнювальну дію.

Відвар плодів з медом (2:1) використовують при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки, туберкульозі, хронічному коліті.

Сік з плодів – відмінний вітамінний напій. Він містить вітаміни К, В₂, В₆, В₉, Е та інші, до 30 % цукрів, дубильні речовини, органічні кислоти, мікроелементи, зокрема селен. Свіжий сік рекомендують як загальнозміцнювальний засіб, при нервовому збудженні, істерії, безсонні, зокрема при клімактеричних розладах. При гіпертонічній хворобі сік плодів калини справляє гіпотензивну, заспокійливу, сечогінну дію, знімає набряки серцевого і ниркового походження. Сік калини нормалізує метаболічні процеси в організмі і рекомендується для використання у комплексному лікуванні цукрового діабету, захворювань печінки, алергічних захворювань. Встановлено протівірусну активність соку калини.

Свіжий сік плодів застосовують зовнішньо для видалення вугрів на обличчі.

У зв'язку з високим вмістом в ягодах вітамінів С і Р, пектинів і клітковини їх рекомендують людям, що працюють з радіоактивним випромінюванням і проживають на забруднених територіях.

Калина зморшкуватоліста в природних умовах росте в Центральному і Західному Китаї. В Україні введено в культуру в 1990 р., це найбільш морозостійка, тіньовитривала, посухостійка рослина, що росте дуже швидко.

Сьогодні склад біологічно активних речовин калини зморшкуватолістої та їх фармакологічна активність вивчені недостатньо, дослідження проведені ще в 90-х рр. XX ст. в Югославії, свідчать про наявність у корі цього виду калини нового типу валепотриатів: 7,10,2'-триацетилпатринозиду, 10-ацетилпатринозиду і декапеталозиду [4].

Матеріали і методи дослідження

Метою даної роботи було дослідження вмісту полісахаридів у плодах калини зморшкуватолістої. Об'єктами вивчення були плоди калини зморшкуватолістої, інтродукованої у відділі акліматизації рослин Національного ботанічного саду ім. М.М.Гришка, зібрані у вересні 2010 р. Кількісне визначення полісахаридів проводили комбінованим методом, який поєднує відому схему розділення вуглеводів за Бейлі із спектрофотометричним методом Дрейвуда [3]. Для вивчення вмісту полісахаридів проводили послідовну екстракцію сировини на киплячій водянній бані водою, сумішшю розчинів кислоти щавлевої (0,5 % розчин) і амонію оксалату

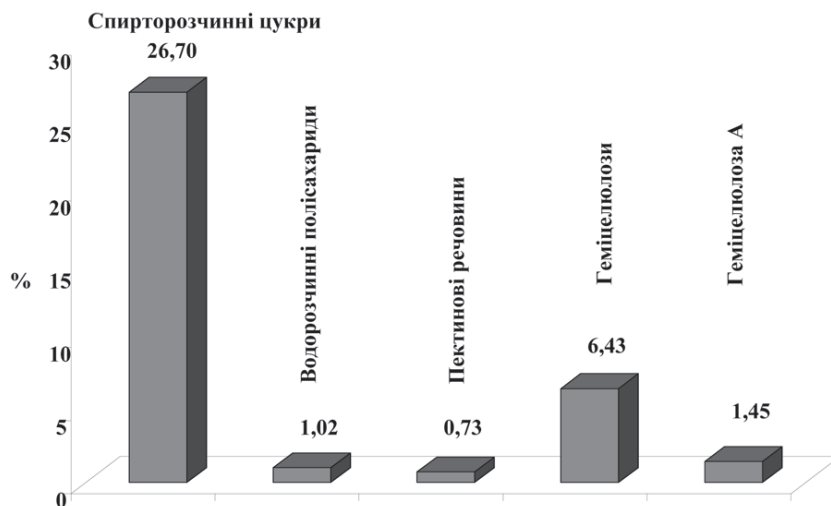
(0,7 % розчин) у співвідношенні 1:1 і 5 % розчином калію гідроксиду. Співвідношення сировина–екстрагент 1:50, час екстракції – одна година. Отримані екстракти, що містять водорозчинні полісахариди (ВРПС), пектинові речовини (ПВ) і геміцелюлози (ГЦ), збирали у мірну колбу місткістю 50 мл. ВРПС, ПВ і суму ГЦ осаджували чотирикратним об'ємом етилового спирту, а ГЦ – двократним об'ємом 5 % розчину сірчаної кислоти з 1 мл отриманих екстрактів у центрифужній пробірці, нагрівали отриману суміш на киплячій водяній бані 10 хв, охолоджували і центрифугували зі швидкістю 3000 об./хв протягом 10 хв. Надосадову рідину зливали, осад продували гарячим повітрям до видалення слідів етилового спирту. До осаду доливали 4 мл 0,2 % розчину антрону в сірчаній кислоті (антронсірчаний реактив), нагрівали на киплячій водяній бані 10 хв, після охолодження переносили в мірну колбу місткістю 25 мл 96 % етиловим спиртом і доводили до мітки. Вимірювали оптичну щільність отриманого розчину на спектрофотометрі «Hewlett Packard 8453» у кюветі з товщиною шару 10 мм при 430 нм (ВРПС), 407 нм (ПВ і ГЦ). Як розчин порівняння використовували 4 мл антросірчаного реактиву, витриманого в тих самих умовах. Розрахунок вмісту полісахаридів проводили в перерахунку на домінуючий моносахарид за результатами визначення моносахаридного складу полісахаридів після гідролізу методом тонкошарової хроматографії. Таким чином, розрахунок вмісту ВРПС, ПВ і ГЦ проводили на галактуронову кислоту, використовуючи питомі оптичні показники поглинання даного моносахариду.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведеного дослідження встановлено, що за своєю структурою полісахаридний комплекс плодів калини є арабіногалактаном (АГ).

Дослідження цього надзвичайно цінного продукту ведуть із середини минулого століття. Останніми роками значно активізувалися дослідження біологічної активності АГ, а також впливу структурних елементів його макромолекул на їхні біологічні функції. Усі вивчені 3,6-арабіногалактани квіткових рослин істотно потенціюють ретикуло-ендотеліальну систему, у першу чергу фагоцитоз. Імунологічна специфічність макромолекули прямо пов'язана зі ступенем розгалуженості галактанового кора, тому що на розгалуженій ділянці відбувається локалізація імунодетермінантних груп, що робить важливий внесок у біологічну активність. Поряд з наявністю складних розгалужень у макромолекулі істотну роль відіграють бічні ланцюги, побудовані з залишків L-арабінофуранози [1, 2].

У результаті проведеного дослідження встановлено (рисунок), що вміст спирторозчинних цукрів у перерахунку на фруктозу становить $26,7 \pm 0,30$ %. Серед фракцій переважають геміцелюлози – $6,43 \pm 0,07$ % у перерахунку на галактуронову кислоту, із них 22,6 % припадає на геміцелюлозу А. Вміст водорозчинних полісахаридів і пектину незначний – усього $1,02 \pm 0,01$ % і $0,73 \pm 0,01$ % у перерахунку на галактуронову кислоту відповідно.



Кількісний вміст полісахаридів у плодах калини зморшкуватолистої (спектрофотометричний метод)

В и с н о в к и

1. Визначено вміст фракцій полісахаридів у плодах калини зморшкуватолистої спектрофотометричним методом.

2. У складі полісахаридів плодів калини переважає фракція геміцелюлоз – 6,43 % у перерахунку на галактуронову кислоту, у складі якої 22,6 % припадає на геміцелюлозу А.

3. Фракція водорозчинних полісахаридів становить 12,5 % сумарного вмісту полісахаридів.

1. *Криштанова Н.А., Сафонова М.Ю., Болотова В.Ц., Павлова Е.Д., Саканян Е.И.* Перспективы использования растительных полисахаридов в качестве лечебных и лечебно-профилактических средств // Вестник ВГУ. Сер.: Химия. Биология. Фармация. – 2005. – № 1. – С. 212–221.

2. *Медведева Е.Н., Бабкин В.А., Остроухова Л.А.* Арабиногалактан лиственницы – свойства и перспективы использования // Химия растительного сырья. – 2003. – № 1. – С. 27–37.

3. *Оленников Д.Н., Танхаева Л.М.* Методика количественного определения группового состава углеводного комплекса растительных объектов // Химия растительного сырья. – 2006. – № 4. – С. 29–33.

4. *Tomassini L., Brkic D., Foddai S., Nicoletti M.* Iridoid glucosides from *Viburnum rhytidophyllum*. – *Phytochemistry*. – 1997. – V. 44. – P. 751–753.

Надійшла до редакції 26.09.2011.

Е.Ю.Коновалова, Т.В.Джан, Т.К.Шураева, С.В.Клименко, Е.П.Колядич, Ю.И.Передерий

ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ В ПЛОДАХ КАЛИНЫ МОРЩИНИСТОЛИСТНОЙ

Ключевые слова: калина морщинистоллистая, фракции полисахаридов, водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества, геміцеллюлозы

В статье приведены результаты исследования содержания фракций полисахаридов в плодах калины морщинистоллистной спектрофотометрическим методом. В составе полисахаридов плодов калины преобладают геміцеллюлозы – 6,43 % в пересчете на галактуроновую кислоту, содержащие 22,6 % геміцеллюлозы А. Суммарное содержание водорастворимых полисахаридов составляет 12,5 % суммарного содержания полисахаридов.

Е. Yu. Konovalova, T. V. Dzhan, T. K. Shuraeva, S. V. Klimenko, E. P. Koladitch, Yu. I. Perederiy

STUDY OF THE CONTENT OF POLYSACCHARIDES IN THE FRUITS OF VIBURNUM RHYTIDOPHYLLUM HEMSL.

Key words: *Viburnum rhytidophyllum*, polysaccharide fractions, soluble polysaccharide, pectins, hemicellulose

S U M M A R Y

The results of polysaccharides fractions content study in the fruits of *Viburnum rhytidophyllum* by spectrophotometric method is adduced. In the composition of polysaccharides *Viburnum rhytidophyllum* dominate hemicellulose – 6,43 % in terms of galacturonic acid containing 22,6 % hemicellulose A. Content of water-soluble polysaccharides is 12,5 % of the total content of polysaccharides.

ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ ЛІПОФІЛЬНИХ СПОЛУК В ДИФТОРХЛОРЕТАНОВИХ ЕКСТРАКТАХ СУЦВІТЬ ЛИПИ

Ключові слова: екстракція, суцвіття липи, терпеноїди, ефірні олії, зріджені гази, газорідинна хроматографія

Нині однією з найактуальніших проблем вітчизняної фармації є розробка нормативно-технічної документації на лікарську рослинну сировину (ЛРС) та фітопрепарати на її основі, зокрема введення до Державної фармакопеї України (ДФУ) відповідних монографій. Так, незважаючи на те, що для медичного застосування дозволено понад 200 видів ЛРС, до ДФУ 1.2 й 1.3 увійшло лише 20 та 22 монографії відповідно, у той час, як Європейська фармакопея 4-го видання (ЕР 4) вже містила понад сто монографій на ЛРС [1, 2, 4, 8]. Основними причинами цього є багато розбіжностей між вимогами до сировини і методиками аналізу, наведеними в ЕР та нормативній документації (НД), розробленій в Радянському Союзі (ГФ XI, ГОСТи, ТУ). Крім того, в 90-х роках, коли в Україні почався стрімкий спад виробництва фітопрепаратів, наукові дослідження в цьому напрямі майже не проводилися. Однак, нині існує гостра потреба в створенні та впровадженні нової НД на сировину, базуючись на європейських вимогах, з одного боку, та з урахуванням національних особливостей, з другого, хоча це складний, тривалий і коштовний процес [2, 4].

Аналізуючи монографії на ЛРС в Європейській фармакопеї та ДФУ 1.2, 1.3, можна констатувати, що переважна більшість з них містить розділ «Кількісне визначення діючих речовин». Лише в монографії «Липи квітки» методики кількісного визначення зовсім відсутні, а корені алтею та листя бобівника трилистого стандартизуються опосередковано за показниками набухання та гіркоти відповідно [2]. Очевидно, що така ситуація викликана недостатністю даних про речовини, які відповідають за певний фармакологічний ефект, або відсутністю експериментальних досліджень щодо їх кількісного аналізу.

Як відомо, основними групами біологічно активних речовин (БАР) суцвіть липи є фенольні сполуки, сапоніни та ефірні олії; останні, в свою чергу, містять вуглеводні, терпеноїди, фенолоспирти, складні ефіри, карбонільні сполуки і т.д. [3, 6, 9, 11].

При аналізі компонентів ефірних олій найчастіше застосовують газову або газорідинну хроматографію (ГХ та ГРХ), рідше тонкошарову (ТШХ). Так, наприклад, у дослідженнях [10] методом ТШХ на пластині із силікагелем (Fluka) було виявлено 17 кисневмісних терпеноїдів – похідних гераніюлу. Авторами [7] за допомогою ГХ з мас-спектрометричним детектуванням (МСД) виявлено 41 компонент ефірної олії із суцвіть *Galium verum*, серед яких 9 терпеноїдів, 5 ароматичних сполук та 4 жирні кислоти. У роботі [5] доведено ефективність ГРХ з МСД при вивченні складу ефірної олії евкалипту, в якій ідентифіковано 22 терпеноїдні сполуки.

Згідно з даними [3], в ефірній олії суцвіть липи серцелистої міститься 88 компонентів, 16 з яких – у кількості понад 1%, причому останні здебільшого мають терпеноїдну структуру. Автори [6] вказують на значні варіації кількісного складу ефірних олій, одержаних з різних видів лип. Так, аліфатичні алкани становлять 37,4–60%, фенілетанол та його складні ефіри (сумарно) – від 1% до 39%, гераніол – 1,1–9,3%, евгенол – 0,5–5,0%, фарнезол – 0,3–5,2% від маси ефірної олії, а в зразку, виділеному з *Tilia cordata*, домінуючими є алкани (близько 60%), а не терпени.

Слід зазначити, що в усіх вищенаведених дослідженнях ефірні олії та терпеноїди були одержані гідродистиляцією, рідше екстракцією органічним розчинником. Лише єдине серед знайдених нами літературних джерел [9] присвячене вивченню хімічного складу ліпофільних тетрафторетанових (фреонових-134) екстрактів із суцвіть нефармакопейного виду *Tilia tomentosa*.

Отже, враховуючи, що ми вперше одержали за новою технологією дифторхлорметанові екстракти із суцвіть липи серцелистої *Tilia cordata*, метою даної роботи є дослідження складу ліпофільних сполук у зазначених об'єктах.

Матеріали та методи дослідження

Вихідною сировиною в даних дослідженнях були суцвіття липи серцелистої, заготовлені в Рівненській області у 2008 році. Ступінь їх подрібнення становив 0,5–2,0 мм, вологість – 8,2–8,3 %.

Екстрагування зрідженим дифторхлорметаном (фреоном-22) проводили на створеній нами дослідній установці з двома перколяторами в такому технологічному режимі: кількість етапів екстракції – 2, співвідношення сировина : екстрагент на кожному етапі – 1:7,5; перемішування рідкої фази здійснювалося за рахунок поперемінного градієнта температури між перколяторами; температура в одному перколяторі – 30–35 °С, у другому – 40–45 °С; тривалість мацерації – 60 хв, зливу – 50 хв; кількість циклів перемішування – 22 по 5 хв кожний. У результаті одержували екстракт жовто-зеленого кольору з інтенсивним ароматним запахом (зразок № 1), вихід становив 2,56 % у перерахунку на абсолютно суху сировину.

В аналогічних умовах також екстрагували шрот після попередньої обробки вихідної сировини зрідженим тетрафторетаном (фреоном-134), яку здійснювали при температурі 40°С та співвідношенні сировина : екстрагент 1:8 протягом 165 хв. Одержували екстракт (зразок № 2), що за органолептичними характеристиками був близький до зразка № 1. Вихід – 2,45 % від маси сировини.

Точні наважки по 0,25 г вищезазначених зразків № 1 і № 2 розчиняли у 15 мл 96 % етанолу, фільтрували в мірні колби місткістю 25 мл, промивали фільтри спиртом та доводили об'єм розчинів до мітки (зразки 1с та 2с). Залишки на фільтрах змивали хлороформом у мірні колби на 25 мл та доводили об'єм до мітки зазначеним розчинником (зразки 1х та 2х).

По 1 мкл вищезазначених розчинів вводили в інжекторний блок газового хромато-мас-спектрографа фірми «Agilent Technology 6890» (США), який складається з хроматографа марки HP6890-GC та мас-селективного детектора 5973N. Ліпофільні сполуки розділяли на кварцовій капілярній колонці марки HP 19091J-433 HP-5 завдовжки 30 м та внутрішнім діаметром 0,25 мм, заповненій 5% фенілметилсилоксаном.

Температуру термостата програмували від 50°С до 250°С зі швидкістю 4°С/хв. Температура інжектора становила 250°С. Газ носій – гелій зі швидкістю потоку 1 мл/хв. Перенесення від ГРХ до мас-спектрометра відбувалося при температурі 230°С. Температуру детектора та випаровувача підтримували на рівні 200°С.

Електронну іонізацію проводили при 70 eV в діапазоні мас від m/z 29 до 450 а.о.м. Ідентифікацію сполук здійснювали на основі порівняння одержаних мас-спектрів з даними бібліотек NIST 05-Wiley та «Flavor 2» (близько 500 000 мас-спектрів). Як внутрішній стандарт використовували пентадекан.

Кількісний вміст кожної виявленої сполуки у відсотках від маси наважки зразка визначали за площею відповідних піків, враховуючи, що 1000 000 000 одиниць площі відповідав 0,002 мг речовини в пробі (1 мкл 1,00 % розчину фреонового екстракту в спирті з $\rho=0,812$ кг/л або в хлороформі з $\rho=1,478$ кг/л). Крім того, розраховували відносний вміст кожної речовини у виявленій суміші.

Результати дослідження та їх обговорення

На хроматограмах зразків 1с і 1х (рис. 1) було виявлено 47 та 66 сполук відповідно, причому 28 речовин розчинялися переважно у спирті, тобто більша їх кількість містилась у зразку 1с, 47 речовин краще розчинялися у хлороформі (зразок 1х), 19 сполук мали порівняну розчинність у спирті та хлороформі. Загалом у дифторхлорметановому екстракті суцвіть липи (зразок № 1) містилося 85 летких компонентів, з яких 46 було ідентифіковано. Сумарний вміст неідентифікованих речовин у суміші – 8,62 %.

На рис. 1 видно, що сполуки з більшою молекулярною масою і, як наслідок, з часом утримання 25–40 хв, є переважаючими складовими ефірної олії суцвіть липи, особливо це помітно на хроматограмі хлороформного розчину (зразок 1х). У зоні більш летких сполук привертає увагу високий пік з часом утримання $8,05 \pm 0,02$ хв, який відповідає октилацетилену. Враховуючи, що ацетиленові похідні є досить специфічними та високоактивними, дана речовина може бути маркером для ідентифікації ліпофільного комплексу із суцвіть липи.

У літературних джерелах, присвячених дослідженню складу ефірної олії із вказаної сировини [3, 6, 9, 11], відсутня інформація про наявність у ній октилацетилену. Це, ймовірно, пояснюється тим, що при традиційних способах одержання ефірної олії зазначена речовина окиснюється та/або гідратується з утворенням альдегіду або кетону.

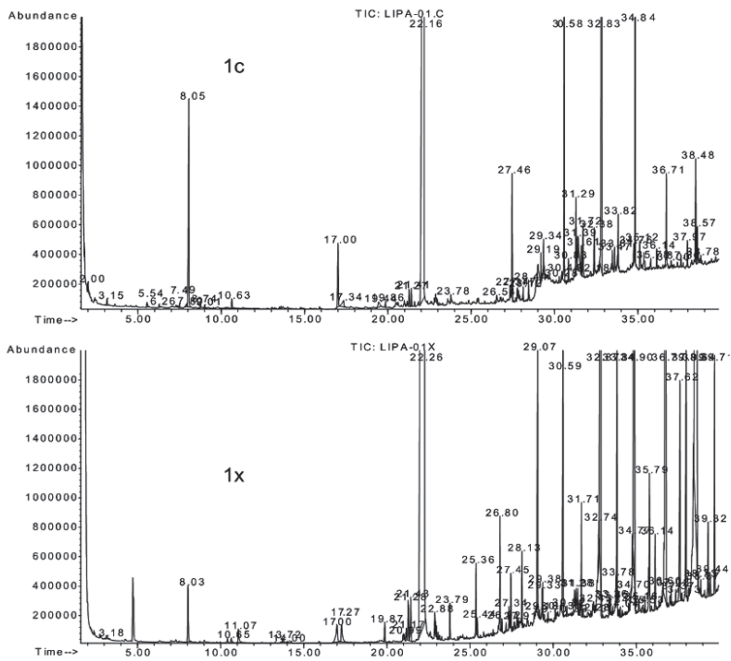


Рис. 1. Хроматограма дифторхлорметанового екстракту суцвіть липи:
1с – спиртовий розчин; 1х – хлороформний розчин

На хроматограмах зразків 2с і 2х (рис. 2) виявлено 51 та 79 речовин відповідно. Загалом в екстракті, одержаному зі шроту суцвіть липи після попередньої обробки сировини фреоном-134 (зразок № 2), містилася 101 речовина, визначена методом ГРХ, з яких 58 було ідентифіковано. Сумарний вміст не-ідентифікованих речовин у суміші – 6,63 %.

Як видно з даних хроматографічного аналізу (рис. 2), у зразках 2с і 2х також домінують сполуки з часом утримання 27–40 хв, але кількість більш летких компонентів помітно збільшується у порівнянні зі зразком № 1, особливо це стосується маркерного компоненту – октилацетилену.

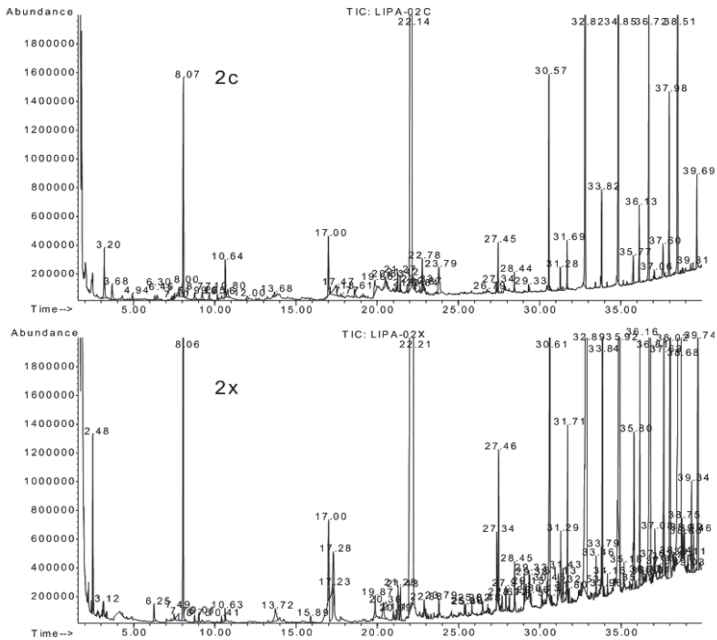


Рис. 2. Хроматограма дифторхлорметанового екстракту зі шроту суцвіть липи після попередньої обробки фреоном-134:
2с – спиртовий розчин; 2х – хлороформний розчин

При кількісному аналізі складових ефірної олії було встановлено (табл.1), що основними компонентами, вміст яких у суміші становив понад 1 %, є такі речовини (у відсотках у зразках № 1 та № 2 відповідно): нанакозан (22,25 і 23,31 %), трикозан (17,60 і 16,36 %), пентакозан (11,55 і 11,10 %), гептакозан (11,22 і 10,14 %), хенейкозан (5,19 і 4,82 %), октилацетилен (3,46 і 4,29 %), гексакозаналь (2,19 і 4,45 %), октакозаналь (1,55 і 2,95 %), тетракозан (1,97 і 1,91 %), гексагідрофарнезилацетон (1,46 і 0,91 %), докозан (1,35 і 1,00 %), етилноаноат (1,31 і 0,98 %). У зразку № 1 також виявлено дві неідентифіковані сполуки в кількості 2,39 % та 1,13 %, октакозан – 1,71 %. Відсутність зазначених речовин у зразку № 2 свідчить про те, що фреон-134 має до них високу селективність.

Проте у зразку № 2 додатково містилися 4 сполуки, які не виявлено в зразку № 1: нонанова кислота – 1,04 %, гексакозан – 1,18 %, тетракозаналь – 1,63 % та неідентифікована речовина в кількості 1,38 %.

Вміст суми мінорних сполук в обох зразках становив близько 13 %.

Т а б л и ц я 1

Основні компоненти ефірної олії, одержаної дифторхлорметановою екстракцією суцвіть липи та шроту після попередньої обробки фреоном-134

| Час утримання, хв | Назва речовини | Вміст у фреоновому екстракті, % | | Вміст компоненту у суміші, % | Вміст у фреоновому екстракті, % | | Вміст компоненту у суміші, % |
|-------------------|---------------------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | | спиртовий розчин (зразок 1с) | хлороформний розчин (зр. 1х) | | спиртовий розчин (зр. 2с) | хлороформний розчин (зр. 2х) | |
| 8,04 | Октилацетилен | 0,749 | 0,152 | 3,46 | 0,747 | 1,159 | 4,29 |
| 17,00 | Етилноаноат | 0,241 | 0,101 | 1,31 | 0,197 | 0,238 | 0,98 |
| 17,34 | Нонанова кислота | - | - | - | 0,177 | 0,287 | 1,04 |
| 27,45 | Гексагідро-фарнезилацетон | 0,292 | 0,087 | 1,46 | 0,124 | 0,280 | 0,91 |
| 29,06 | н/і* | - | 0,622 | 2,39 | - | - | - |
| 30,58 | Хенейкозан | 0,750 | 0,601 | 5,19 | 0,572 | 1,569 | 4,82 |
| 31,28 | н/і | 0,226 | 0,068 | 1,13 | - | - | - |
| 31,71 | Докозан | 0,153 | 0,198 | 1,35 | 0,115 | 0,329 | 1,00 |
| 32,82 | Трикозан | 1,896 | 2,688 | 17,60 | 2,220 | 5,051 | 16,36 |
| 33,82 | Тetraкозан | 0,117 | 0,395 | 1,97 | 0,219 | 0,629 | 1,91 |
| 34,84 | Пентакозан | 0,624 | 2,384 | 11,55 | 1,479 | 3,453 | 11,10 |
| 35,77 | Гексакозан | - | - | - | 0,103 | 0,419 | 1,18 |
| 36,13 | Тetraкозаналь | - | - | - | 0,200 | 0,526 | 1,63 |
| 36,71 | Гептакозан | 0,230 | 2,691 | 11,22 | 0,868 | 3,639 | 10,14 |
| 37,60 | Октакозан | - | 0,445 | 1,71 | - | - | - |
| 37,62 | н/і | - | - | - | - | 0,612 | 1,38 |
| 37,96 | Гексакозаналь | 0,069 | 0,500 | 2,19 | 0,493 | 1,486 | 4,45 |
| 38,51 | Нонакозан | 0,271 | 5,522 | 22,25 | 1,781 | 8,576 | 23,31 |
| 39,70 | Октакозаналь | - | 0,404 | 1,55 | 0,254 | 1,059 | 2,95 |
| | Сума мінорних сполук | 1,485 | 2,077 | 13,67 | 2,031 | 3,548 | 12,55 |
| | РАЗОМ | 7,103 | 18,935 | 100,00 | 11,580 | 32,860 | 100,00 |

*Неідентифікована сполука.

Як видно з даних табл. 1, загальна кількість летких речовин, що визначено методом ГРХ, в абсолютному вираженні становила близько 26 % від маси зразка № 1, причому 7,1 % розчинялися в спирті, а 18,94 % – в хлороформі. Послідовна екстракція суцвіть липи фреонами-134 та 22 вела до значного збагачення (приблизно в 1,7 разу) компонентами ефірної олії зразка № 2, який містив 11,58 % та 32,86 % летких речовин, розчинних відповідно в спирті та хлороформі. Подібне явище можна пояснити тим, що фреон-134 селективно витягав із сировини певні

компоненти, які утруднювали внутрішню дифузію інших БАР та/або утворювали з ними важкорозчинні надмолекулярні комплекси. При детальнішому аналізі всіх компонентів у досліджуваних об'єктах було встановлено, що зразок № 2 у порівнянні зі зразком № 1 був вільний від 36 речовин, в основному, мінорних. Переважна більшість з них мала час утримання понад 26 хв та не була ідентифікована.

В и с н о в к и

1. Хромато-мас-спектрометричним методом досліджено склад ліпофільних сполук в дифторхлорметанових екстрактах суцвіть липи серцелистої.

2. У дифторхлорметановому екстракті із суцвіть липи виявлено 85 компонентів ефірної олії, з яких 46 ідентифіковано. У дифторхлорметановому екстракті зі шроту після попередньої обробки фреоном-134 визначено 101 речовину, з яких 58 ідентифіковано. Сумарний вміст неідентифікованих сполук у першому та другому об'єктах становив 8,62 і 6,63 % відповідно.

3. Уперше виявлено в ефірній олії із суцвіть липи досить специфічну сполуку – октилацетилен з часом утримання $8,05 \pm 0,02$ хв, який може виконувати роль маркера.

4. Встановлено, що при послідовній екстракції суцвіть липи фреонами-134 та 22 загальний вихід компонентів ефірної олії збільшується в 1,7 разу.

1. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-ше вид. – Доп. 3. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с.

2. *Котов А.Г.* Дослідження з розробки та введення монографій на лікарську рослинну сировину до Державної фармакопеї України / *А.Г.Котов* // Фармаком. – 2009. – № 1. – С. 5–19.

3. *Марчишин С.М.* Дослідження елементного та ефіроолійного складу листків та суцвіття липи серцелистої / *С.М.Марчишин, М.І.Дранак* // Фармац. журн. – 2009. – N 1. – С. 123–126.

4. Проблемы введения монографий на лекарственное растительное сырье в Государственную Фармакопею Украины / *А.И.Гризодуб, Г.В.Георгиевский, Т.М.Тихоненко и др.* // Фармаком. – 2004. – № 4. – С. 3–17.

5. Терпеноїдний склад ефірної олії *Eucalyptus viminalis* / *О.М.Кошовий, А.М.Комісаренко, А.М.Ковальова [та ін.]*. // 36. трудів КМАПО. – 2008. – С. 736–742.

6. *Bernasconi R.* A contribution to the knowledge of the essential oils of linden blossoms and to the chemotaxonomy of the genus *Tilia* / *R.Bernasconi, J.Gebistorf* // *Pharm. Acta Helv.* – 1968. – Vol. 43, N 10. – P. 677–688.

7. Essential Oil from *Galium verum* Flowers / *T.V.Ill'ina, A.M.Kovaleva, O.V.Goryachaya et al.* // *Chemistry of Natural Compounds.* – 2009. – Vol. 45, N 4. – P. 587–588.

8. *European Pharmacopeia.* – 4th ed. – Strasbourg, 2002. – 2416 p.

9. Low temperature extraction of essential oil bearing plants by liquifacate gases. 2. Flowers of linden (*Tilia tomentosa* Moench.) [Електронний ресурс] / *Т.Атанасова, N. Nenov, T.Girova et al.* – Режим доступу: // www.e-xtracts.com/ExtractumScientific6.pdf

10. Separation and Identification of Oxidized Terpenoids by Thin-Layer Chromatography / *A.Romankiewicz, A.Busch, S.Laschat et al.* // *Analytical Letters.* – 2007. – Vol. 40. – P. 1487–1495.

11. The composition of essential oils from *Tilia* L. species growing in Turkey / *G.Toker, K.H.C.Baser, M. Kürkçüoğlu et al.* // *J. Essent. Oil Res.* – 1999. – N 11. – P. 369–374.

Надійшла до редакції 15.08.2011.

Д.В.Демьяненко

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВА ЛИПОФИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ДИФТОРХЛОРЕТАНОВЫХ ЭКСТРАКТАХ СОЦВЕТИЙ ЛИПЫ

Ключевые слова: экстракция, соцветия липы, терпеноиды, эфирные масла, сжиженные газы, газожидкостная хроматография

Исследован состав липофильных соединений в дифторхлорметановых экстрактах соцветий липы сердцевидной. В экстракте из нативного сырья обнаружено 85 компонентов

эфирного масла, в экстракте из шрота после предварительной обработки фреоном-134 определено 101 вещество. При последовательной экстракции соцветий липы фреонами-134 и -22 общий выход компонентов эфирного масла увеличивается в 1,7 раза. Также впервые обнаружено в эфирном масле специфическое соединение – октилацетилен.

D.V.Demyanenko

STUDY for COMPOSITION of LIPOPHILIC COMPOUNDS in
DIFLUOROCHLOROMETHANE EXTRACTS of LIME FLOWERS

Key words: extraction, lime flowers, terpenoids, essential oils, condensed gases, gas-liquid chromatography

S U M M A R Y

Composition of lipophilic compounds in difluorochloromethane extracts of lime flowers has been studied. In the extract from crude raw material 85 components of essential oil were found, in the extract from cake after pretreatment with freon-134 101 substances were determined. After subsequent extraction of lime flowers with freons-134 and 22 total yield of essential oil components increases 1,7 times. Also specific substance – octylacetylene was discovered for the first time in the essential oil.