

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1

З М І С Т

МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

Пономаренко М.С., Загорій Г.В., Ляшук Т.О. Критичний аналіз багаторічного моніторингу телерекламного ринку лікарських засобів, парамедицини, парафармації та пиво-горілчаних виробів в Україні. Повідомлення I 3

Гудзенко А.В., Цуркан О.О., Ковальчук Т.В. Вітчизняний ринок багатокомпонентних лікарських засобів рослинного походження: аналіз стану, структура та перспективи розвитку 8

Федяк І.О., Семенів Д.В. Дослідження динаміки фармацевтичного ринку в Україні протівірусних засобів прямої дії, які рекомендовано для етіотропної терапії хворих на вірусні гепатити 13

ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Шаповалов В.В. (мол.), Лінський І.В. Судово-фармацевтичне вивчення фармакотерапії при синдромі відміни опіоїдів у пацієнтів-правопорушників з різним рівнем прогресивності на опієманію на засадах доказової фармації 20

Шаповалова В.О., Мусоев С.М., Шаповалов В.В. Судова фармація: становлення системи міжнародного контролю за обігом наркотичних засобів у протидії наркозагрози 28

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Демченко А.М., Бобкова Л.С. Синтез та протипухлинна активність 2,5,7-заміщених похідних [1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-онів 34

Галій Л.В., Серопян Т.М. Статистичний аналіз експертних оцінок з визначення компетенцій провізора аптеки 42

Шкляєв С.А., Кулікова О.О. Вивчення біоеквівалентності як елемента фармацевтичної розробки для лікарського засобу «Азитроміцин», капсули по 500 мг 49

Довжук В.В. Теоретичний аналіз етапу розробки і впровадження нових вітчизняних м'яких лікарських форм з німесулідом 54

Ведернікова І.О., Ольховик Л.П., Коваль А.О. Вплив середовища на фізико-хімічний стан поверхні магнітних наночастинок 59

Блажеевський М.С., Боровська І.М. Визначення домішок купруму у субстанції гліцину 63

Ратушний С.В., Буцька В.С., Шитєєва Т.А. Дослідження адгезійних композицій на основі полівінілпірролідону для створення матричної трансдермальної терапевтичної системи 68

<i>Стороженко К.В.</i> Вплив сиропу «Амкесол» на рівень продукції протизапальних цитокінів при експериментальному запаленні.	73
<i>Гарна С.В., Ветров П.П.</i> Теоретичне обґрунтування комплексної технології переробки лікарської рослинної сировини	80
<i>Владімірова І.М.</i> Дослідження кількісного вмісту водовмісних сполук лікарських рослин, що мають тиреотропну дію	86
<i>Ковальський О.В., Коновалова О.Ю., Джан Т.В., Клименко С.В.</i> Дослідження вмісту дубильних речовин у плодах кизилу.	91
<i>Гергель Є.М., Джан Т.В., Коновалова О.Ю., Васюк Є.А.</i> Хромато-мас-спектрометричне дослідження летких сполук плодів і листя маслинки багатоквіткової (<i>Elaeagnus multiflora thumb</i>)	94
<i>Марчишин С.М., Калушка О.Б., Амброзюк О.Б.</i> Амінокислотний склад трави перстачу гусячого (<i>Potentilla anserine L</i>)	100
Правила для авторів	104

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 № 1, січень-лютий, 2012. 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 20.04.2012 р. Підписано до друку 11.05.2012 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. №10609.

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>

МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

УДК615.1.002.6:615.45:397.253(061)

М.С.ПОНОМАРЕНКО, д-р фармац. наук, проф.,

Г.В.ЗАГОРІЙ, канд. фармац. наук, Генеральний директор ЗАТ «Фармацевтична фірма

«Дарниця», Т.О.ЛЯШУК, асистент кафедри організації і економіки фармації

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

КРИТИЧНИЙ АНАЛІЗ БАГАТОРІЧНОГО МОНІТОРИНГУ ТЕЛЕРЕКЛАМНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ПАРАМЕДИЦИНИ, ПАРАФАРМАЦІЇ ТА ПИВО-ГОРІЛЧАНИХ ВИРОБІВ В УКРАЇНІ

Ключові слова: телерекламний травматизм, лікарські засоби, парамедицина, парафармація, телереклама

П О В І Д О М Л Е Н Н Я І

Актуальність

Однією з актуальних проблем людства, яка особливо тепер виходить на перший план у будь-якій державі – це проблема стрімкого поширення алкоголізму серед усіх контингентів населення, особливо молодого покоління. На різних етапах розвитку суспільства робилися спроби втілення жорсткої заборони вживання спиртних напоїв. Однак такі намагання не мали очікуваного результату як при Петрі Першому, так і за часів правління М.С.Горбачова

Разом з тим у деяких країнах, наприклад, Фінляндії процеси вживання алкоголю були й залишаються під суворим патронатом держави. У більшості країнах Африки вживання спиртного взагалі заборонено як за їхніми законами, так і віросповіданням.

В Україні, на превеликий жаль і жах, згадана ситуація має зворотну тенденцію – це культивування звичаїв, псевдоподібних стверджень про силу, дію і дух завдяки вживанню пиво-горілчаних виробів. Телереклама затьмарює ефірний простір зазначеною продукцією.

Заходи боротьби з парамедичною, парафармацевтичною та пиво-горілчаною телерекламою визначають актуальність цієї роботи.

Об'єкт, предмет і методи дослідження

В якості об'єкта були дослідження, сфокусовані на засобах масової інформації, зокрема телереклами лікарських засобів, парамедичної, парафармацевтичної продукції, пиво-горілчаних виробів; на параметричних показниках обсягів виробництва та реалізації антиалкогольних препаратів на фармацевтичному ринку України, на показниках результатів моніторингу виробництва, просування (реалізації) та споживання специфічних препаратів.

У дослідженні застосовано методи альтернативної статистики, математичної обробки, емпіричні, евристичні, ексклюзивні методи та їх роль і місце у соціологічному аналізі.

Метою дослідження є наукове обґрунтування ситуації, подій, тенденцій, які склалися на ринку телереклами цих послуг стосовно презентації лікарських засобів, парамедичної, парафармацевтичної продукції та пиво-горілчаних виробів (ЛЗ ПФ+) й системних порушень вимог Закону України «Про рекламу» та морально-етичних принципів.

Результати дослідження та їх обговорення

З метою отримання валідних результатів дослідження нами в єдиному форматі як за часом телереклами ЛЗ ПФ+ на окремих телеканалах України, так і за їх якісними та параметричними показниками проведено порівняльний асортиментний аналіз продукції (частота та тривалість одиниці виходу) рекламного коридору у порівнянні з загальним ефірним простором.

Слід підкреслити, що вченими Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика на порозі другого століття розпочато і дотепер проводиться постійний аналіз телерекламної продукції в телеефірі України. Докладний аналіз параметричних показників телереклами дав можливість встановити помітний (непомітний) вплив та взаємозалежність презентованих у телеефірі лікарських засобів, парамедичної, парафармацевтичної продукції, спреїв, паст, гелів, шампунів, дезодорантів, дезінфектантів, послуг екстрасенсів та чаклунів (ЛЗ ПФ+), пиво-горілчані виробів тощо, що здебільшого «викидаються» в телеефір як засоби з лікувально-профілактичними, дезінфекційними властивостями, їх споживанням та виробництвом [1–8].

Нині триває досить жорстка дискусія навколо шкоди для здоров'я нації України, яка є наслідком телереклами лікарських засобів. Разом з тим за майже вісім років наших спостережень на телеринку реклами лікарських засобів (ЛЗ) особливих порушень Закону України «Про рекламу» стосовно ліків нами не задокументовано.

Одночасно ми неодноразово в професійних джерелах і виданнях наголошували як на підставі обґрунтованих доказів, так і деклараційних претензійних і однозначних стверджень щодо неприпустимих фактів грубого порушення всіх норм, правил, умов і вимог Закону України «Про рекламу» щодо презентації парафармацевтичної, парамедичної продукції та послуг. Зокрема було встановлено, що ПФ здебільшого імітується під ЛЗ. На панелі парамедичної діяльності стоять екстрасенси, ворожки, мольфари, «психоенерготерапевти», чаклуни, більшість з яких, у супереч елементарним нормам морально-етичної чистоти безпеліційно здійснюють, через телезасоби, сеанси безмедикаментозного, «безконтактного» лікування людей з «100-відсотковою» гарантією. До цього слід додати, що автори зовсім не за категоричне невизнання унікальних здібностей окремих особистостей, наділених реальними можливостями, екстрасенсорним талантом, та інших обдарованих людей, у тому числі цілителів народної медицини. До таких людей вищезазначене аж ніяк не відноситься. І, як правило, такі люди ведуть себе правильно, мають визначене право і дотримуються його вимог.

Разом з тим настав час, щоб Верховна Рада України прийняла відповідний Закон щодо заборони непрофесійним особам, що не мають спеціальної освіти та ліцензії на право такої діяльності, займатися медичною та фармацевтичною практикою. Виходячи з цього, слід вилучити вищезазначені професії з Національного Класифікатора професій, посад, робіт ДК 003:2010. Вкрай необхідно законодавчо закріпити заборону реклами на пиво-горілчані вироби та унормувати порядок реклами парамедичних, парафармацевтичних послуг, яка імітується під ЛЗ.

Слід зазначити, що 12 січня 2012 року Верховна Рада України прийняла закон, яким заборонила телевікторини за участі магів (деякі з них є «лохотронами»), а також рекламу їхніх послуг. Закон дозволить присікти зубожіння українців, які користуються послугами брехунів, надувачів, дурисвітів та інших шарлатанів. Одночасно закон визначає, що під заборону не підпадають такі популярні телепередачі, як «Битва екстрасенсів», оскільки у цій передачі жодних послуг глядачам не надається, а тому на неї закон не поширюється. Законом передбачається адекватна діяльність чародіїв, але лише у телешоу. І зовсім закон не торкається дипломованих лікарів народної медицини, народних цілителів, їх підготовки, перепідготовки тощо.

Закон зобов'язав Кабінет Міністрів України виключити астрологів, гадалок і хіромантів з Національного класифікатора професій ДК 003:2010. І це правильно, якщо професії є в класифікаторі, ми вважаємо, що держава повинна забезпечити підготовку таких кадрів. Разом з тим гадалки розпочали активну роботу з цього приводу, наполегливо вимагаючи від Кабінету Міністрів України введення у державних вузах викладання відповідних дисциплін.

Багаторічний досвід спостереження за телерекламою ліків відвернув увагу дослідників у деякій мірі від супутньої рекламної продукції, зокрема пиво-горілчаних виробів, презентація у телерекламі яких ще кілька років тому була незначна за обсягами та кількістю виходів в ефір. Однак сьогодні майже на всіх телеканалах стає рекламна інтервенція загрозою здоров'ю населення України не менше, ніж реклама ЛЗ, парамедицини, парафармації. Вона містить усі ознаки небезпеки як рекламного травматизму, так і рекламно-фанатичного тероризму, наслідки якого важко передбачити. Йдеться про наповнення рекламної «ями» горілчаною продукцією та спиртовмісними виробами, зокрема, пивом власного, а здебільшого імпортного розливу.

Якщо у 2004 – 2009 роках сурогатна реклама пиво-горілчаних виробів здійснювалася на деяких каналах не більше одного разу в загальному рекламному блоці, то тепер, у деяких випадках до 90 % від кількості статистичних одиниць виходу в ефір становить пиво-горілчана продукція. Наведемо власні дані дослідження, за вірогідність яких відповідають автори. Наприклад, аналіз свідчить, що на телеканалі ICTV у грудні 2011 року протягом одного дня найактивнішої зони рекламної діяльності а саме з 8.00 до 24.00 год, з 239 одиниць виходу в ефір реклами ЛЗ, ПФ, спреїв, паст, косметичних препаратів та пиво-горілчаних виробів (ЛЗ ПФ+) ЛЗ становили – 90 одиниць, або 37,7 % від загальної кількості виходів в ефір. Рекламна ніша, яка була заповнена рекламою (кількісно в одиницях виходу) пиво-горілчаних виробів становила 77 од., або 32,2 %. Ми сподівалися, що у 2012 році будуть помітні зміни відносно некерованої, розгнужданої й шкідливої для здоров'я населення України реклами пиво-горілчаного суржику. Разом з тим рекламна “палітра” й на початку нового 2012 року не змінилася. Так, з 219 одиниць (з 8.00 до 24.00 год одного дня спостережень) ЛЗ ПФ+ становили 113 ЛЗ (51,6 %), вино-горілчані вироби – 80 од. (36,5 %). Слід відмітити, що з підвищенням рівня наявності за кількістю виходів в ефір реклами одиниць вино-горілчаної продукції збільшується як кількість, так і номенклатура антиалкогольних виробів, реалізація яких приносить високий прибуток для виробника, щоправда, здебільшого – іноземного (але такий прибуток зовсім не радує навіть вітчизняного виробника) прибуток отриманого в результаті сп'яніння нації, особливо молоді.

Пропаганда пиво-горілчаних виробів у телеєфірі помітна в усіх її проявах: футболках команди “Карпати” (матч 10.12.11 - пиво “Оболонь”) на кшталт “без пива – спорт не можливо”, телепрограма “Останній герой”, який представляє свій побут під рубрикою “Хортиця”. Боксерська арена у фільмі “Неваляшка” (січень 2012 р.), де боксерський підмосток, стоячи т.ін. мали “фірмову емблему (логотип) “Nemirof”. У багатьох фільмах, зокрема, “Глухар”, “Менти”, «Окна разбитых фонарей» тощо роками пропагують ідею, пов'язану з традиціями вживання алкоголю. Взагалі, культивується ідеологія «хорошого» ділового тону із вживанням алкогольних напоїв, виводячи його у ранг національного формату культового спілкування. Окрема реклама пива звучить як патріотичний гімн, що надихає націю до «спасіння» громадян України. Текст такого «гімну», вибираючи із багатьох версій рекламного дизайну ми обрали з аудіо-відео ролика пива «Чернігівське», тривалість одиниці виходу в ефір якого перевищує – 40 с, при загальноновизнаному стандарті до 30 с.

Він звучить так: «У моїх мріях моя хоробрість безмежна, моя сила велична та моя

воля залізна. Я живу, втілюючи свої мрії, відчуваю ту хоробрість, ту силу, ту волю і цей мій дух, бо дух мій іде з землі моєї. А моя земля надає мені сили та повертає жагу до життя – життя зі смаком свободи та мужності «Чернігівське», народжене в Україні.» І на цьому «ми» виховуємо підрастаюче покоління? Адже подальший розвиток, якщо його своєчасно не призупинити неминуче призведе до трагедії нації. Пиво-горілчана телерекламна лихоманка має стрімку тенденцію до зростання.

Настав час кричати про такі негативні тенденції та взивати до Верховної Ради України про прийняття ще одного закону про повну заборону пиво-горілчаної реклами та державного монопольного права у разі її проведення як реклами загально-освітнього характеру. А для реклами ліків дозволити рекламу безрецептурних ліків і то лише загально-пізнавального та загально-освітнього характеру з дозволу й під контролем (патронатом) Міністерства охорони здоров'я України.

В и с н о в к и

Протягом останніх років на телерекламному ринку України широко пропагуються лікарські засоби, парафармацевтична продукція та пиво-горілчані вироби. Останні демонструються у телеефірі з грубими порушеннями вимог щодо їх реклами. Так, парафармацевтичні вироби часто імітуються під лікарські засоби, а пиво-горілчана продукція представляється як джерело сили, енергії т.п. Таке явище стало загрозою для населення України, особливо молоді.

1. *Бабський А.А.* Етична декларація – стандарт поведінки медпредставника, провізора-консультанта в інформаційно-довідковій та рекламній діяльності при просуванні ліків на фармацевтичному ринку України / *А.А.Бабський, Т.М.Краснянська, В.А.Сятиня [та ін.]* // Фармац. журн. – 2007. – № 5. – С. 35–41.

2. *Білоус М.В.* Психоемоційне здоров'я працівників фармацевтичної галузі / *М.В.Білоус, Г.В.Загорій* // Наук.-практ. конф. з міжн. уч. «Наук.-техн. прогрес і оптимізм технолог. проц. ств. лік. преп.» 29–30 верес. 2011, Тернопіль ТДМУ «Укрмедкнига». – 2011. – С. 147–148.

3. *Загорій Г.В.* Структурний аналіз практичної та нерегульованої телерекламної, інформаційно-довідкової й загально-пізнавальної продукції у телеефірі України / *Г.В.Загорій* // Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П.Л.Шупика. – Вип. 20. кн. 3. 2011. – С. 587–598.

4. *Пономаренко М.С.* Про деякі морально-етичні аспекти лікарського забезпечення населення в сучасних умовах / *М.С.Пономаренко, В.О.Борищук, Я.Сабо [та ін.]* // Фармац. журн. – 2008. – № 1. – С. 19–20.

5. *Пономаренко М.С.* Рекламний тероризм. Парамедичний, парафармацевтичний та пиво-горілчаний телеефірний спрут – реальна загроза здоров'ю української нації / *М.С.Пономаренко, Г.В.Загорій* // Ваше здоров'я. – 2012. – № 2. – С. 7.

6. *Сятиня М.Л.* Симетричний аналіз ретроспективної та сучасної системи інформації й промоційної етики в рекламі лікарських засобів та парафармацевтичної продукції в Україні / *М.Л.Сятиня, А.А.Бабський, Т.М.Краснянська [та ін.]* // Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л.Шупика. – К.: 2007. – Кн. 1. Вип. 16. – С. 440–449.

7. *Сятиня М.Л.* Презентації лікарських засобів та сучасні підходи до виведення фармацевтичного продукту на споживчий ринок країни. Етичні засади промоції та реклами / *М.Л.Сятиня, А.А.Бабський, Т.М.Краснянська [та ін.]* // Ваше здоров'я. – 2007. – № 4. – С. 13.

8. *Чертков Ю.И.* Чему не учат в медицинском ВУЗе / *Ю.И.Чертков, Г.В.Загорій* // Изд. Доктормедиа. К, 2009. – 252 с.

Надійшла до редакції 23.01.2012.

Н.С.Пономаренко, Г.В.Загорий, Т.А.Ляшук

КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МНОГОЛЕТНЕГО МОНИТОРИНГА
ТЕЛЕРЕКЛАМНОГО РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПАРАМЕДИЦИНЫ,
ПАРАФАРМАЦИИ И ПИВО-ВОДОЧНЫХ ИЗДЕЛИЙ В УКРАИНЕ

Ключевые слова: телерекламный травматизм, лекарственные средства, парамедицина, парафармация, телереклама

Телеэфирное пространство переполнено рекламным товаром, среди которого представлены лекарства, парафармацевтическая, пиво-водочная продукция. Исследования показали, что разработчики, заказчики рекламы лекарств и родственной специфической продукции часто не направлены в пользу потребителя - пациента. Во многих случаях ситуация на рекламном рынке играет нежелательное, вредное воздействие на целевую аудиторию и сегодня представляет реальную угрозу населению Украины.

Нужны решительные и незамедлительные действия защиты населения от крайне негативных явлений рекламной деятельности.

M.S.Ponomarenko, G.V.Zagora, T.O.Lyashuk

CRITICAL ANALYSIS OF LONG-MONITORING TV ADVERTISEMENT
MARKET OF MEDICINAL PRODUCTS, PARAMEDYTSYNY,
PARAFARMATSIYI AND BEER BEVERAGES IN UKRAINE

Key words: TV advertisement injuries, drugs, paramedytsyna, parafarmatsiya, television advertising

S U M M A R Y

Teleefirnyy space full promotional goods among which medicine pharmaceutical, brewery and beverage products. Studies have shown that developers, customers advertising of medicines and related specific products are often not directed in favor of the consumer - the patient. In many cases, the situation in the advertising market, plays objectionable, harmful effects on the target audience and today is a real threat to the population of Ukraine.

We need decisive and immediate action protection from extremely negative effects of advertising.

ВІТЧИЗНЯНИЙ РИНОК БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ: АНАЛІЗ СТАНУ, СТРУКТУРА ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ

Ключові слова: багатокомпонентні лікарські засоби рослинного походження, фармацевтичний ринок, лікарські форми, країни-виробники, фармакотерапевтичні групи, рослинні компоненти

Серед величезного арсеналу існуючих лікарських засобів рік від року дедалі більшої популярності набувають препарати природного, зокрема, рослинного походження. Нині у розвинених країнах світу лікарські засоби рослинного походження (ЛЗРП) займають суттєву частину загального фармацевтичного ринку. Зокрема частка фітопрепаратів у США становить близько 26 % внутрішнього ринку лікарських препаратів [7]. У Німеччині частка зареєстрованих ЛЗРП становить близько 13 % від всіх зареєстрованих лікарських засобів [7, 10].

Український ринок ЛЗ рослинного походження також характеризується значним асортиментом рослинних лікарських препаратів. Зокрема, згідно з дослідженнями [7], серед зареєстрованих в Україні готових лікарських засобів рослинні препарати займають близько 10 %, що можна порівняти з відповідною часткою в Німеччині.

Підвищення попиту споживачів на лікарські засоби саме рослинного походження зумовлено низкою факторів, насамперед таких, як незначна кількість побічних ефектів, мала токсичність, наявність ендогенних біологічно активних речовин (БАР), досить висока ефективність, успішний багатовіковий досвід використання багатьох з них у народній медицині тощо [1, 2, 4, 6, 8, 9].

Суттєву частку фітопрепаратів становлять багатокомпонентні засоби рослинного походження (БЛЗРП). Зокрема на фармацевтичному ринку України зареєстровано та добре зарекомендували себе понад 200 БЛЗРП [3, 5]. Дані препарати з кожним роком здобувають все більшу популярність у всьому світі у зв'язку з широким спектром фармакологічної дії, низькою токсичністю та можливістю використання протягом тривалого часу [4, 8].

Виходячи з вищезазначеного, метою нашої роботи було проведення досліджень щодо визначення структури вітчизняного ринку полікомпонентних фітопрепаратів. Передбачалось вивчити асортимент зазначених лікарських засобів, зареєстрованих в Україні за країнами-виробниками, лікарськими формами, фармакотерапевтичними групами тощо.

Дослідження зареєстрованих в Україні полікомпонентних фітопрепаратів проводили з використанням інформаційної бази зареєстрованих лікарських засобів, представленої на офіційному сайті ДУ “Державний експертний центр” МОЗ України [3].

У результаті проведених досліджень щодо вивчення національного ринку БЛЗРП за лікарськими формами можна зробити висновок, що полікомпонентні фітопрепарати на ринку України найчастіше представлені в вигляді сиропів, зборів та капсул [3].

Зокрема, на рис. 1 представлені дані щодо частоти використання лікарських форм БЛЗРП, що зареєстровані на фармацевтичному ринку України.

Як свідчать дані, представлені на рис. 1, найширше представлена форма БЛЗРП – це бальзами, відсотковий вміст яких – 28,4 % від усіх БЛЗРП, що наявні на фармацевтичному ринку нашої країни. Меншу частку мають збори та капсули – 21,8 % та 14,7 % відповідно. Вміст настоянок, бальзамів, екстрактів, рідин та розчинів – 8,0 %, 6,2 %, 4,9 %, 4,4 % та 3,1 % відповідно [3].

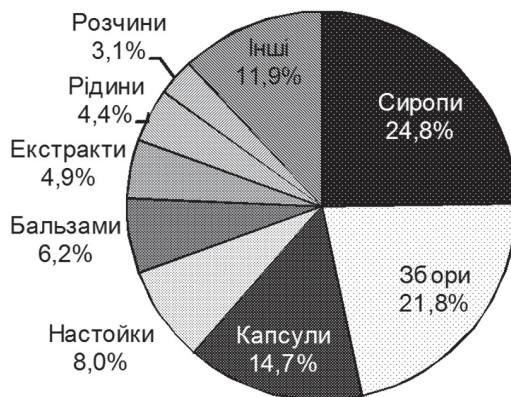


Рис. 1. Структура фармацевтичного ринку БЛЗРП за лікарськими формами

Виходячи з даних, представлених на рис. 1, полікомпонентні фітопрепарати, зареєстровані в Україні, як і лікарські засоби на основі синтетичних субстанцій, характеризуються значною різноманітністю лікарських форм [3, 5, 7].

Проведені дослідження щодо вивчення структури ринку БЛЗРП за фармакотерапевтичними групами показали, що кожний четвертий полікомпонентний фітопрепарат, представлений на вітчизняному ринку, відноситься до відхаркувальних засобів, зокрема, їх частка становить 27,1 %. Друге та третє місця за частотою використання мають препарати, що тонізують центральну нервову систему, та седативні засоби, частка яких – 8,9 % та 6,7 % відповідно від всіх зареєстрованих в Україні БЛЗРП [3].

У табл. 1 представлено дані щодо структури вітчизняного фармацевтичного ринку БЛЗРП за фармакотерапевтичними групами.

Таблиця 1

Структура вітчизняного фармацевтичного ринку БЛЗРП за фармакотерапевтичними групами

№	Фармакотерапевтичні групи	Частота використання в БЛЗРП (%)
1.	Відхаркувальні засоби	27,1
2.	Препарати, які «тонізують» центральну нервову систему	8,9
3.	Седативні засоби	6,7
4.	Різні біогенні препарати	6,2
5.	Різні засоби, які стимулюють метаболічні процеси	5,8
6.	Гомеопатичні засоби	5,3
7.	Засоби, які гальмують утворення сечових конкрементів і полегшують їх виділення з сечею	4,9
8.	Антисептичні препарати	4,9

9.	Засоби, які стимулюють рецептори слизових оболонок, шкіри та підшкірних тканин	3,6
10.	Жовчогінні засоби	3,1
11.	Засоби, які стимулюють рецептори слизової оболонки кишечника	3,1
12.	Гепатопротекторні засоби	2,7
13.	Різні препарати, які мають протизапальну дію	2,7
14.	В'язучі, обволікаючі та антацидні засоби	2,7
15.	Ноотропні препарати	1,3
16.	Препарати, які стимулюють процеси імунітету	1,3
17.	Додаткові антидіабетичні засоби	0,8
18.	Рослинні вітамінні препарати	0,8
19.	Снодійні засоби	0,8
20.	Анорексигенні засоби	0,4
21.	Препарати, які застосовують для лікування онкологічних захворювань	0,4
22.	Спазмолітичні засоби, які розслаблюють гладкі м'язи кровоносних судин, а також бронхів та інших внутрішніх органів	0,4
23.	Ферментні препарати, які поліпшують процеси травлення	0,4

Як свідчать дані табл. 1, крім трьох раніше зазначених фармакотерапевтичних груп препаратів, значну частку на фармацевтичному ринку БЛЗРП України мають: біогенні препарати (6,2 %), засоби, що стимулюють метаболічні процеси (5,8 %), гомеопатичні засоби (5,3 %), засоби, які гальмують утворення сечових конкрементів і полегшують їх виділення з сечею (4,9 %), антисептичні засоби (4,9 %) тощо [3].

Аналізуючи дані щодо представництва на фармацевтичному ринку БЛЗРП за країнами-виробниками, слід зазначити, що частка вітчизняних полікомпонентних препаратів становить майже половину – 45,7 % [3].

На рис. 2 представлено дані щодо країн-виробників БЛЗРП, що зареєстровані в нашій країні. Як зазначалось раніше, найбільш масовими є вітчизняні БЛЗРП, на другому місті – індійські препарати, частка яких становить 12 %, частка чеських, в'єтнамських та німецьких препаратів – 9,8 %, 7,6 % та 7,1 % відповідно [3].

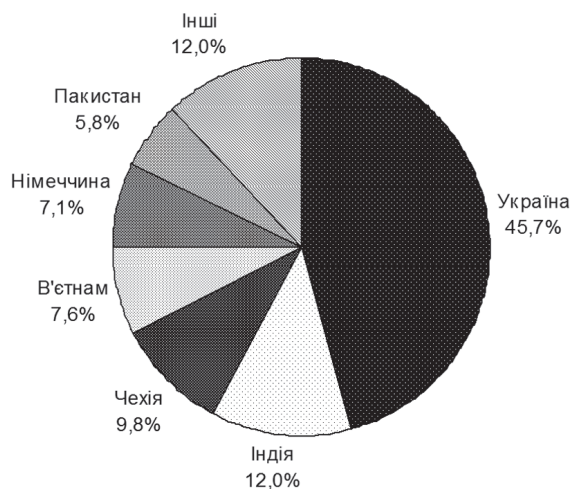


Рис. 2. Структура ринку БЛЗРП в Україні за країнами-виробниками

Проведений аналіз національного ринку БЛЗРП щодо частоти використання в їх складі рослинних компонентів, показав, що найбільш поширеними складовими полікомпонентних фітопрепаратів є м'ята перцева та солодка гола. Частота їх використання в БЛЗРП становить відповідно 28,9 % та 20,0 % [3].

У табл. 2 представлено дані щодо 10 найбільш поширених компонентів БЛЗРП, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України. Отже, крім м'яти та солодки популярними компонентами БЛЗРП є ромашка лікарська, деревій звичайний, звіробій, куркума, імбир, кропива дводомна тощо [3].

Т а б л и ц я 2

Частота використання рослинних компонентів у БЛЗРП, що зареєстровані на фармацевтичному ринку України

№ п/п	Рослинний компонент	Частота використання в БЛЗРП (%)
1.	М'ята перцева (<i>Mentha piperita L.</i>)	28,9
2.	Солодка гола (<i>Glycyrrhiza glabra L.</i>)	20,0
3.	Ромашка лікарська (<i>Chamomilla recutita L.</i>)	16,0
4.	Деревій звичайний (<i>Achillea millefolium L.</i>)	13,8
5.	Звіробій звичайний (<i>Hypericum perforatum L.</i>)	12,0
6.	Куркума довга (<i>Curcuma longa L.</i>)	10,7
7.	Імбир справжній (<i>Zingiber officinale Rosc.</i>)	9,3
8.	Кропива дводомна (<i>Urtica dioica L.</i>)	9,3
9.	Валеріана лікарська (<i>Valeriana officinalis L.</i>)	9,3
10.	Перець довгий (<i>Piper longum L.</i>)	8,4

У цілому ж склад зареєстрованих в Україні БЛЗРП характеризується значною різноманітністю: він представлений спектром понад 300 видів лікарської рослинної сировини.

В и с н о в к и

У результаті проведених досліджень щодо структури ринку БЛЗРП, зареєстрованих на території України, можна зазначити таке:

1. Найбільш поширеними лікарськими формами БЛЗРП у нашій країні є сиропи, збори та капсули, частка яких становить 24,8 %, 21,8 % та 14,7 % відповідно.

2. БЛЗРП, що зареєстровані на Україні, частіше за все відносяться до таких фармакотерапевтичних груп: відхаркувальні засоби, препарати, що тонізують центральну нервову систему, та седативні лікарські засоби.

3. Аналізуючи дані щодо представництва на фармацевтичному ринку БЛЗРП за країнами-виробниками, слід зазначити що найбільш широко представлені препарати таких країн: України, Індії, Чехії, В'єтнаму та Німеччини, частка яких становить 45,7 %, 12,0 %, 9,8 %, 7,6 % та 7,1 % відповідно.

4. Найбільш поширеними компонентами БЛЗРП, що зареєстровані в Україні, є м'ята перцева, солодка гола, ромашка лікарська та деревій звичайний, частка яких становить відповідно 28,9 %, 20,0 %, 16 % та 13,8 %.

1. Алехина Н.Д. Физиология растений / За ред. И.П. Ермакова. – М., 2007. – 640 с.

2. Блажей А., Шутый Л. Фенольные соединения растительного происхождения. – М.: Мир, 1977. – 240 с.

3. Довідник лікарських засобів, зареєстрованих в Україні станом на 01.01.2011 // www.Pharma-center.kiev.ua.

4. Киселева Т.Л., Карпеев А.А., Самылина И.А. // Фармация. – 2002. – №4. – С. 41–44.
5. Компендиум 2009 - Лекарственные препараты / За ред. В.Н. Коваленко, А.П. Вікторова. – К: Морион, 2009. – 2224 с.
6. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. Гродзінський А. М. – К.: Головна ред. УРЕ, 1989. – 544с.
7. Пивень Е.П., Дихтярев С.И., Левченко В.В., Тихомиров Е.В. // Фармаком. – 2008. – №4. – С. 102–107.
8. Преображенский В. Современная энциклопедия лекарственных растений. – Донецк: ООО ПКФ «БАО», 2006. – 592с.
9. Растительные лекарственные средства / Максютин Н.П., Комиссаренко Н.Ф., Прокопенко А.П., Погодина Л.И., Липкан Г.Н. – К.: Здоров'я, 1985. – 280 с.
10. Rote List. – Frankfurt/Main: Service GmbH, 2006. – 535 p.

Надійшла до редакції 11.11.2011.

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

ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ РЫНОК МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ, СТРУКТУРА И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Ключевые слова: многокомпонентные лекарственные средства растительного происхождения, фармацевтический рынок, лекарственные формы, страны-производители, фармакотерапевтические группы, растительные компоненты

Проведен анализ рынка многокомпонентных лекарственных средств растительного происхождения, зарегистрированных в Украине. Изучено распределение данных лекарственных средств по странам-производителям, фармакотерапевтическим группам и лекарственным формам. Определены наиболее часто встречающиеся растительные составляющие многокомпонентных лекарственных средств растительного происхождения.

А.В.Гудзенко, О.О.Тсуркан, Т.В.Ковальчук

NATIONAL PHARMACEUTICAL MARKET OF MULTICOMPONENT HERBAL MEDICINES: ANALYSIS OF THE STATE, THE STRUCTURE AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT

Key words: multicomponent herbal medicines, pharmaceutical market, dosage forms, the producing countries, pharmacotherapy group, plant components

SUMMARY

The analysis of the pharmaceutical market of multicomponent herbal medicines registered in Ukraine was carried. Studied the distribution these drugs in producer countries, pharmacotherapeutic groups and dosage forms. Determine the most common plant components of multi-component herbal medicines..

ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ В УКРАЇНІ ПРОТИВІРУСНИХ ЗАСОБІВ ПРЯМОЇ ДІЇ, ЯКІ РЕКОМЕНДОВАНО ДЛЯ ЕТІОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ

Ключові слова: ламівудин, рибавірин, етіотропна противірусна терапія, вітчизняний фармацевтичний ринок, метод щомісячного моніторингу маркетингових показників лікарських засобів

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

У жовтні 2009 р. МОЗ України гепатит С було названо “найнебезпечнішою з інфекційних хвороб у світі поряд з ВІЛ / СНІД, туберкульозом та малярією. Ця хвороба несе в собі великі соціальні, а зрештою і економічні ризики для суспільства”. Уперше було анонсовано необхідність створення Державної програми допомоги вітчизняним пацієнтам із парентеральними вірусними гепатитами (ВГ) в Україні. Значна частина проблеми ВГ в Україні в цілому стосується вирішення питання доступності фармацевтичної допомоги для цієї категорії пацієнтів відповідно до світових рекомендацій. Наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. затверджено клінічний протокол лікування хворих на хронічні вірусні гепатити (ХВГ), основою якого є етіотропна противірусна терапія (ЕПТ), що ґрунтується на сумісному використанні препаратів інтерферонів-альфа і аналогів нуклеозидів.

Сьогодні ЕПТ є світовим стандартом лікування хворих на гепатити В і С [1, 2, 7, 8, 10]. Тому актуальним завданням стало проведення маркетингового аналізу груп препаратів, які входять у стандартні схеми ЕПТ, з метою надання рекомендацій щодо оптимізації фармацевтичної допомоги хворим на ХВГ.

Аналіз останніх досліджень з публікацій та виділення невирішених раніше частин загальної проблеми

У попередньому номері “Фармацевтичного журналу” було представлено результати дослідження динаміки маркетингових показників лікарських засобів (ЛЗ) інтерферонів-альфа методом щомісячного моніторингу. За допомогою цього методу було отримано маркетингові характеристики і препаратів груп аналогів нуклеозидів – противірусних засобів прямої дії – ламівудину для терапії хворих на гепатит В та рибавірину – гепатит С, оскільки при аналізі літературних першоджерел встановлено, що маркетингові дослідження ЛЗ, які входять у схеми ЕПТ хворих на ХВВ і ХГС, в Україні не проводили [4, 5, 6, 9].

Формування цілей статті

Представити результати комплексних досліджень фармацевтичного ринку в Україні препаратів груп аналогів нуклеозидів – ламівудину (L03AB04) та рибавірину (L03AB05), одержаних методом щомісячного моніторингу за асортиментом, оптово-відпускними цінами, коефіцієнтами доступності ЛЗ. Початок моніторингу – 01.07.2004 р., кінець – 01.06.2010 р. 72 місяці моніторингу було поділено на 9 періодів по 8 місяців кожен та обчислено середні значення маркетингових показників. За джерела первинної інформації було обрано матеріали “Еженедельника “Аптека”

ТОВ «Моріон», довідників Компендіум [3], Державного комітету статистики України [11].

Виклад основного матеріалу дослідження

Іншою групою ЛЗ, яку крім інтерферонів-альфа рекомендовано для використання у складі ЕПТ, є група власне протівірусних препаратів – аналогів нуклеозидів: ламівудину – J05AF05 (для ХГВ) та рибавіріну – J05AB04 (для ХГС). На рис 1 показано динаміку реєстрації препаратів цих груп.

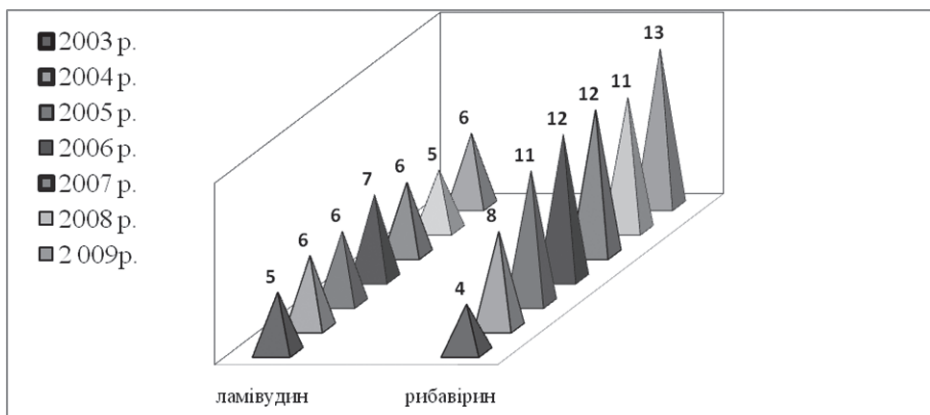


Рис. 1. Динаміка реєстрації препаратів «Ламівудин» та «Рибавірін»

Хоча впродовж семи років підгрупу ламівудину було представлено в Державному реєстрі ЛЗ в Україні в середньому шістьма препаратами (рис. 1), на ринку від початку моніторингу і до 04.2008 р. були наявні 2 препарати: ламівір («Cipla Ltd», Індія) і зеффікс («GSK», Великобританія). У подальшому – лише зеффікс («GSK») у вигляді таблеток по 100 мг, № 28. За час моніторингу його пропонували в середньому 8 оптових фірм з коефіцієнтом ліквідності 0,11. На рис. 2 показано динаміку оптово-відпускну ціни зеффіксу («GSK»).

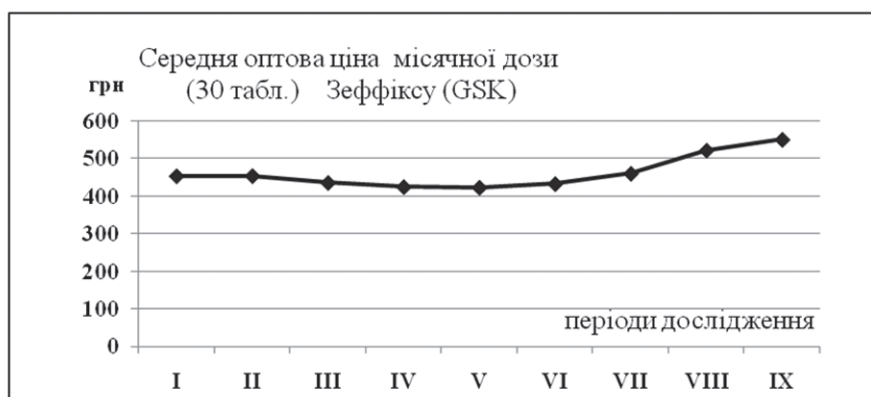


Рис. 2. Динаміка середньої оптово-відпускну ціни препарату «Зеффікс» («GSK»)

Як видно з рис. 2, починаючи із II періоду моніторингу, для препарату «Зеффікс» («GSK») був характерним спад оптово-відпускну ціни, який протримався до VI періоду. До початку VII періоду ціна зрівнялася із ціною початку моніторингу, та почалося її підвищення через різке коливання курсу валют у жовтні – листопаді 2008 р. Однак через ріст заробітної плати коефіцієнт доступності платоспроможності населення цього ЛЗ поступово знижувався протягом спостереження (рис. 3).

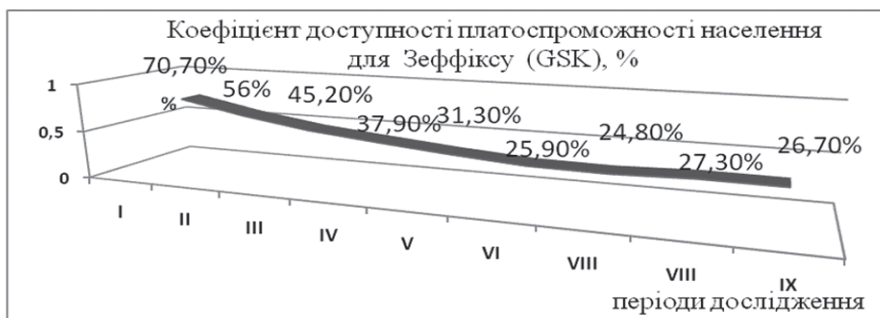


Рис. 3. Динаміка середнього коефіцієнта доступності платоспроможності населення для препарату «Зеффікс» (“GSK”).

В Україні станом на 01.06.2010 р. було зареєстровано 13 препаратів рибавіріну. З них на ринку впродовж 72 місяців моніторингу були наявні 5 ЛЗ у вигляді 1 – 3 ЛФ, які відрізнялися кількістю одиниць в 1 упаковці.

Станом на 01.07.2004 р. на вітчизняному ринку були наявні 2 ЛЗ групи: «Рибавін» та «Копегус», станом на 06.2010 – 9 препаратів, 78 % з яких – імпортні: «Гепавірин» (Pharmascience, Канада), «Копегус» (Roche, Швейцарія), «Ребетол» (Schering-Plough, Бельгія), «Рибавірин» (Medico, Німеччина), «Рибавін» (Lupin, Індія), «Рибавірин» (Novatec, Куба), «Віроріб» (Kusum Health, Індія) (рис. 4).

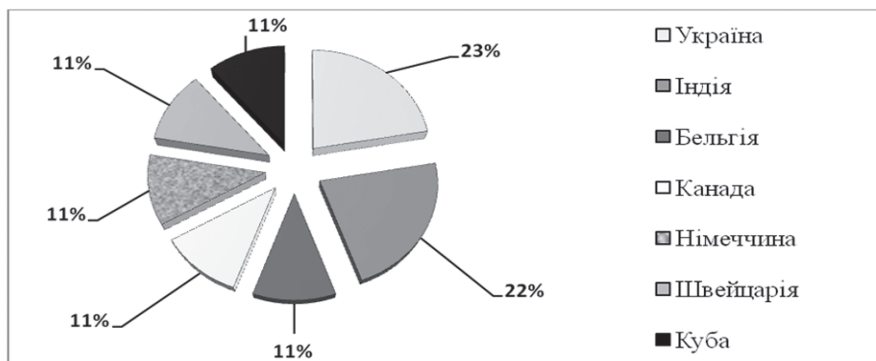


Рис. 4. Розподіл препаратів рибавіріну за країнами-виробниками

Частка вітчизняних ЛЗ рибавіріну зростає і включає «Рибарин» (ТОВ «Фарма Старт», Київ) та «Рибавірин» (ТОВ «Астрафарм», м. Вишневе), які з'явилися на оптовому ринку у жовтні 2005 р. та серпні 2008 р. відповідно (рис. 5).

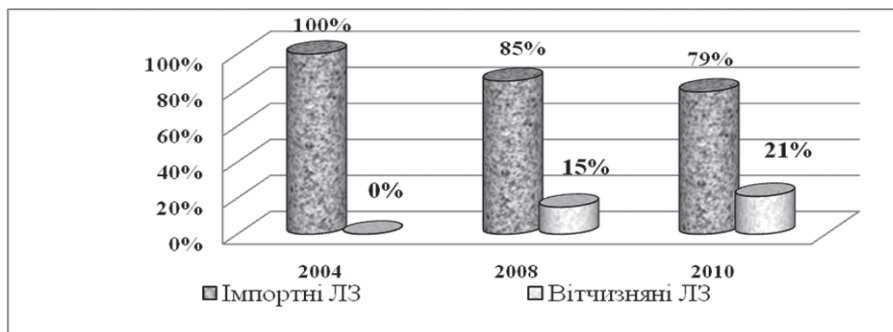


Рис. 5 Динаміка частки вітчизняних ліків цієї групи (б)

Серед лікарських форм (ЛФ) рибавірину переважають капсули (89 %), решта – таблетки.

Середня кількість постачальників, які пропонували імпорتنі ЛЗ групи J05AB04 – 2 фірми, вітчизняні – 4. Аналіз оптово-відпускних цін свідчить, що значного коливання їх для ЛЗ групи рибавірину не спостерігалось (рис. 6).

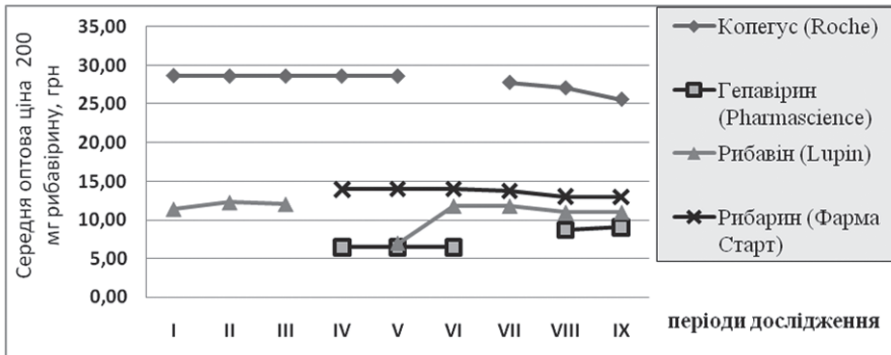


Рис. 6. Динаміка середньої оптово-відпускної ціни 200 мг рибавірину для тих ЛЗ, які найдовше були на ринку

Однак препарати рибавірину залишаються низькодоступними у курсових дозах: середня оптова вартість 6-місячного курсу 1000 мг рибавірину / день варіювала від 5 400 до 37 476 грн. в останній період спостереження, хоча їх $C_{a.s.}$ і знижувався впродовж моніторингу через ріст заробітної плати (рис. 7). Середній коефіцієнт ліквідності впродовж моніторингу для препаратів цієї групи дорівнював 0,027.

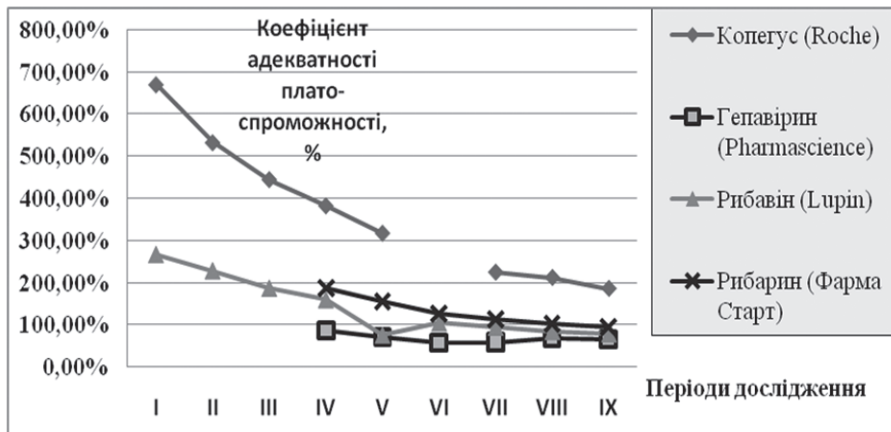


Рис. 7. Динаміка середнього коефіцієнта адекватності платоспроможності населення для деяких препаратів рибавірину

Для порівняння вартості терапії різними препаратами доцільно виходити із ціни одиниці ЛФ, бо кількість їх варіює від 4 (рибавін) до 168 (колегус). На рис. 8 зображено градацію вартості 1 капсули / таблетки 200 мг рибавірину залежно від виробника у листопаді 2009 – червні 2010 р.

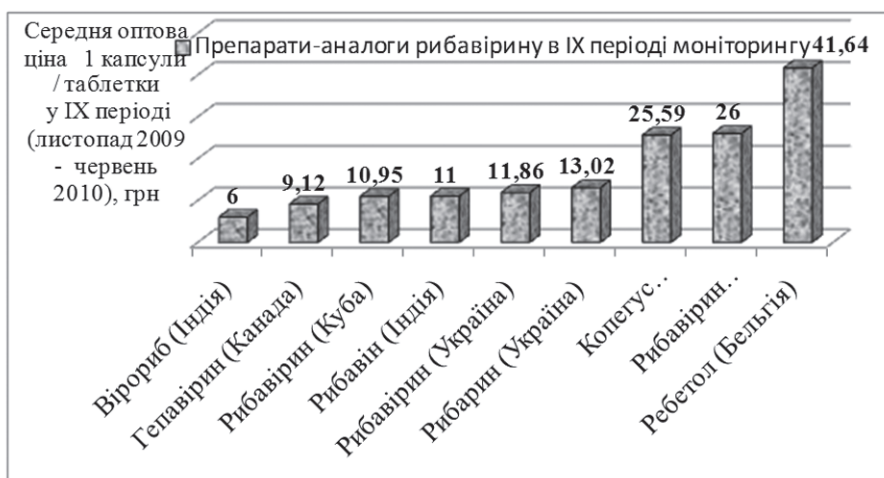


Рис. 8. Розподіл препаратів рибавіріну за оптовою ціною одиниці ЛФ

Як видно з рис. 8, найдешевшим препаратом рибавіріну оптового ринку станом на 01.06.2010 р. був «Вірориб» (Kusum Health), тривалість його пропозиції на цей час становила 3 місяці. Вітчизняні препарати перебували посередині оптового цінового ряду. Високовартісні аналоги – «Копегус» (Roche) та «Ребетол» (Schering-Plough) випускаються виробниками пегільованих інтерферонів-альфа, які при покупці всього курсу ЕПТ надають ЛЗ рибавіріну безкоштовно. Виробник ТОВ «Фарма Старт» (Україна) також пропонує соціальну програму для хворих на ХГС, яка економить 1/3 вартості курсу рибавіріну.

В и с н о в к и

1. За результатами маркетингового аналізу препаратів групи ламівудину, які рекомендовано для використання у складі етіотропної терапії хворих на вірусний гепатит В, виявлено, що із 6 зареєстрованих ЛЗ на ринку наявний лише один препарат «Зеффікс» («GSK», Великобританія) у формі таблеток по 100 мг.

2. Виявлено, що серед 9 наявних на ринку препаратів рибавіріну, які рекомендовано для використання у складі етіотропної терапії хворих на вірусний гепатит С, імпорتنі аналоги займають 78 %. Їх постачають, в середньому, 2 оптові фірми, вітчизняні аналоги – 4 фірми із середнім коефіцієнтом ліквідності 0,027.

3. Проведено ціновий аналіз груп аналогів нуклеозидів (ламівудину та рибавіріну), який не зафіксував значного коливання їх оптово-відпускних цін. Однак препарати залишаються низькодоступними у курсових дозах.

4. Проведений маркетинговий аналіз аналогів нуклеозидів, як і у разі інтерферонів-альфа, виявив наявність фізичної і відсутність фінансової доступності для вітчизняних хворих ЛЗ для ЕПТ, хоча середні коефіцієнти адекватності платоспроможності цих ЛЗ знижувалися через ріст зарплати. Тому хворим на ХВГ в Україні потрібна державна допомога для проведення комплексної етіотропної противірусної терапії препаратами інтерферонів-альфа та аналогами нуклеозидів – ламівудину та рибавіріну.

5. Доцільно рекомендувати налагодження виробництва інтерферонів-альфа та аналогів нуклеозидів на одних вітчизняних підприємствах-виробниках, що дозволить знизити вартість схем противірусної терапії (за аналогією до імпортних тандемів: пегасіс-копегус (Roche, Швейцарія), пегінтрон-ребетол (Schering-Plough, США) та налагодження виробництва вітчизняних препаратів ламівудину.

1. Диагностика и лечение гепатита. Рекомендации Американской гепатологической ассоциации, 2004. – режим доступа до Рекомендаций: <http://www.hcv.ru/standarts/part1.htm> – Назва з екрану.
2. Звіт “Гепатит С в Україні: невизнана епідемія. Правовий, медичний та соціальний аналіз”. – режим доступа до Звіту: http://hepatit.org.ua/wp-content/uploads/2010/02/HCV_UA_report-2009.pdf – Назва з екрану.
3. Компендиум – лекарственные препараты / [Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова]. – К.: МОРИОН, 2003 – 2009.
4. Мнушко З.Н., Тиманюк И.В. // Провизор. – 2006. – № 11. – С. 7–9.
5. Немченко А.С., Галій Л.В. Моніторинг системи цін на основні лікарські засоби: метод. рек. – Х.: НфаУ, 2003. – 24 с.
6. Панфілова Г.Л., Немченко А.С., Немченко О.А. Організація фармацевтичної допомоги населенню в умовах медичного страхування – [монографія] – Х., 2009. – 228 с.
7. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. проф. О.Я.Бабака, Н.В.Харченко // “Справочник врача Гастроэнтеролог”. – 2-е изд. – К.: Доктор-Медиа, 2007. – С. 91–95.
8. *Телегін Д.Є.* Досягнення та перспективи сучасної гепатології – Режим доступа http://www.telegin.org.ua/page_89.htm – Назва з екрану.
9. Фармацевтичний маркетинг/ [*Громовик Б., Гасюк Г., Мороз Л. та ін.*] – Львів, 2000. – 314 с.
10. *Mark G Ghany, Doris B. Strader, David L. Thomas, Leonard B. Seeff* Диагностика и лечение гепатита С. Практическое руководство AASLD, 2008 – Режим доступа - <http://hvstop.org/page.php?sub=12&id=31> – Назва з екрану.
11. <http://www.ukrstat.gov.ua/>

Надійшла до редакції 27.03.2011.

И.О.Федяк, Д.В.Семенов

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА В УКРАИНЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ, КОТОРЫЕ РЕКОМЕНДОВАНЫ ДЛЯ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

Ключевые слова: ламивудин, рибавирин, этиотропная противовирусная терапия, отечественный фармацевтический рынок, метод ежемесячного мониторинга маркетинговых показателей лекарственных средств

Проведено исследование динамики спроса, оптовых цен, коэффициентов ликвидности и адекватности платежеспособности препаратов ламивудина и рибавирина в Украине за период с 01.07.2004 г. по 01.06.2010 г. Исследуемые средства используются для терапии больных с вирусными гепатитами В и С. Показана целесообразность использования метода ежемесячного мониторинга рынка препаратов, а также методами маркетингового анализа подтверждена целесообразность государственной помощи пациентам с вирусными гепатитами в Украине.

RESEARCH OF PHARMACEUTICAL MARKET DYNAMICS OF ANTIVIRAL FACILITIES OF DIRECT ACTION IN UKRAINE, WHICH ARE RECOMMENDED FOR ETIOTROPIC THERAPY OF PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS

Keywords: preparations of lamivudine and ribavirine, ethiotropic antiviral therapy, domestic pharmaceutical market, method of the monthly monitoring of drugs marketing indexes

S U M M A R Y

Research of dynamics of demand is conducted, wholesale prices, liquidity and adequacy of solvency of lamivudine and ribavirine in Ukraine for period with 01.07.2004 for 01.06.2010. Investigated drugs are used for patients therapy with viral hepatitis B and C. Expedience of the use of the monthly monitoring method of the drugs market is shown, and also the expedience of state help patients with viral hepatitis in Ukraine is confirm by the methods of marketing analysis.

ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

УДК 615.21

В.В.ШАПОВАЛОВ (мол.), канд. фармац. наук, І.В.ЛІНСЬКИЙ, д-р мед. наук

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації,

Адвокатське об'єднання «Фундація адвокатів України»,

Державне підприємство «Інститут неврології, психіатрії і наркології АМН України»

СУДОВО-ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПРИ СИНДРОМІ ВІДМІНИ ОПОЇДІВ У ПАЦІЄНТІВ-ПРАВОПОРУШНИКІВ З РІЗНИМ РІВНЕМ ПРОГРЕДІЄНТНОСТІ НА ОПІОМАНІЮ НА ЗАСАДАХ ДОКАЗОВОЇ ФАРМАЦІЇ

Ключові слова: судова фармація, фармакотерапія, пацієнт-правопорушник, опіоманія

Посилення профілактичної роботи щодо наркоманії, супутніх соціально небезпечних захворювань та наркозлочинності потребує проведення модернізації системи охорони здоров'я України, контролюючих та правоохоронних органів України для підвищення рівня взаємодії у питаннях надання належної медико-фармацевтичної допомоги всім контингентам пацієнтів і зокрема пацієнтам-правопорушникам, що скоїли злочини, передбачені статтями 307–319 Кримінального Кодексу України (КК України) [6, 7, 25].

Раніше було доведено актуальність використання інноваційних модифікованих варіантів у фармакокорекції адиктивних розладів здоров'я серед наркоспоживачів психоактивних речовин із застосуванням нанотехнологічних методів [9, 20, 29, 31]. Наприклад, в Російській Федерації створюються науково-дослідні та виробничі підприємства, що діють за типом кластерів з ідеологією розвитку наноіндустрії на базі контактів з іноземними партнерами у США, Великобританії, Японії [19]. Обладнання для нанотехнологічних центрів закуповується за трьома основними напрямками – наноелектроніка, фармацевтика та біотехнологія [5].

Слід зазначити, що купірування синдрому відміни опіоїдів (СВО) у наркопацієнтів з різним рівнем прогресивності на опіоманію методами прискореної детоксикації можливо лише в умовах стаціонару та практично не впливає на психопатологічну симптоматику, що лежить в основі опіоїдної залежності [2, 10, 17, 23, 27]. Крім того, різні варіанти замісної фармакотерапії пов'язані з ризиками формування вікарної наркотизації, вони також ігнорують наявні у наркопацієнтів психічні та поведінкові розлади від психоактивних речовин інших класифікаційно-правових груп [1, 26, 32]. Отже, класична «психофармакологічна» модель, за визначенням Ю.І.Губського [13], Ю.П.Сиволапа, В.А.Савченка [24], І.В.Лінського [14–16, 30], О.І.Мінко [8, 11], П.В.Волошина, І.М.Трахтенберга, Н.О.Марути [12], І.К.Сосіна [34] передбачає призначення лікарських засобів (ЛЗ) різних клініко-фармакологічних та класифікаційно-правових груп (психотропних, сильнодіючих і отруйних речовин, прекурсорів) на засадах доказової фармації. Не випадково, що саме «психофармакологічна» модель купірування СВО є найпоширенішою на території СНД у цілому та в Україні зокрема.

Метою роботи стало судово-фармацевтичне вивчення особливостей фармакотерапії наркопацієнтів-правопорушників, що страждають на опіоманію, шляхом використання ЛЗ різних клініко-фармакологічних та класифікаційно-правових груп на засадах доказової фармації.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктом дослідження були 500 наркопацієнтів, що страждають на опійну наркоманію, які перебували в різні роки (2005–2011) на стаціонарному лікуванні в Харківському обласному наркологічному диспансері, 32-му відділенні 15-ї Харківської міської психіатричної лікарні та 1-му відділенні 9-ї Харківської міської наркологічної лікарні, які притягувалися до кримінальної відповідальності або були свідками, підозрюваними, обвинуваченими чи підсудними за злочини, що пов'язані з незаконним обігом опію, який віднесено до особливо небезпечних наркотичних засобів [21]. Розподіл наркохворих-злочинців з опійною наркоманією на групи з відносно високою і відносно низькою прогредієнтністю опіоманії відбувався перед випискою зі стаціонару, тому результати цього розподілу не могли впливати на вибір фармакотерапевтичної тактики і результати фармакотерапії із застосуванням ЛЗ всіх клініко-фармакологічних та класифікаційно-правових груп.

Результати дослідження та їх обговорення

Для вивчення причин та умов, що спричиняють поширення наркотизації серед населення, нами було узагальнено приклади із судово-фармацевтичної практики [3, 4, 18, 22], найтипівіші з яких наведено нижче.

Приклад 1. Співробітниками служби БНОН ГУМВС України в Харківській області за 7 місяців 2008 р. виявлено 30 тис. наркозлочинів, ліквідовано 19 міжнародних каналів наркотрафіку, із незаконного обігу вилучено 231 кг наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів (65 кг марихуани, 161 кг макової соломи і опію, 0,00464 кг героїну, 0,005619 кг кокаїну, крім того вилучено амфетамін, ацетон, фенілпропаноламін та ін.), внаслідок чого слідчими ГУМВС України в Харківській області порушено 30 тис. кримінальних справ за ознаками статей 306–320 КК України, більшу частину яких закінчено і направлено до суду.

Приклад 2. На початку вересня 2008 р. слідчим СВ СУ ГУМВС України в Харківській області відносно гр. А і гр. Б порушено кримінальну справу за ознаками ст. 307 ч. 3 КК України. В ході досудового слідства встановлено, що протягом серпня 2008 р. в одному із районів м. Харкова за попередньою змовою і в групі осіб гр. А і гр. Б займалися незаконним придбанням, виготовленням і збутом речовини, яка згідно з висновком судово-фармацевтичної експертизи є опієм ацетильованим – особливо небезпечним наркотичним засобом. Співробітниками служби БНОН у присутності понятих у гр. А і гр. Б вилучили 4,2 л опію, гроші в сумі 5 тис. грн., які вони незаконно отримали за збут 10 кг речовини рослинного походження, яка згідно з висновком судово-фармацевтичної експертизи є маковою соломою, що віднесено до особливо небезпечних наркотичних засобів. Злочинців заарештовано, кримінальну справу направлено до суду.

Приклад 3. Слідчим СВ СУ ГУМВС України в Луганській області порушено кримінальну справу за ч. 3 ст. 307 КК України. В ході досудового слідства було встановлено, що 11.06.2009 р. до райвідділу міліції надійшла інформація про те, що місцевий житель гр. І має намір незаконно привезти, зберігати та збути велику партію наркотичної сировини для виготовлення опію з подальшим збутом особам з числа хворих на наркоманію, токсикоманію та інші психічні та неврологічні розлади здоров'я. Співробітниками служби БНОН під час проведення спецзаходів стало відомо, що об'єкт з «товаром» у визначений час проїжджатиме на власному автотранспорті в районі сел. Комсомольський. Інспектор ДАІ зупинив автомобіль, з якого вийшов гр. І. В ході огляду автомобіля в салоні були виявлені та вилучені пакети з речовиною рослинного походження, яка була згідно з висновками судово-фармацевтичної експертизи маковою соломою загальною масою 2 кг, що є особливо небезпечним наркотичним засобом. За даними експертів, з такої кількості макової соломи можна ви-

готовити понад 300 доз опію екстракційного, призначеного для внутрішньовенного застосування. За цінами наркоринку, одна доза опію коштує приблизно 180 грн. У подальшому в ході допитів гр. І зізнався в тому, що незаконно придбав наркотичну речовину за 2 тис. грн. Останній був затриманий та арештований, нині кримінальну справу закінчено, вона перебуває в суді.

Наведені приклади із судово-фармацевтичної практики свідчать про те, що злочинці незаконно виготовляють, зберігають і збувають опій, кустарно виготовлені із опію психоактивні речовини та інші особливо небезпечні наркотичні засоби пацієнтам, які страждають на наркоманію. Об'єктивно встановлено, що всі наркопацієнти перед госпіталізацією до медичного закладу незаконно придбавали та зберігали (ознаки ст. 309 ч. 1 КК України) і вводили внутрішньовенно опій та його модифікації (опій ацетильований, екстракт макової соломи), що є злочином. Крім того, у всіх досліджуваних наркопацієнтів спостерігалася третя фаза розвитку спонтанного СВО. Для купірування СВО призначали адаптивну (тобто залежну від стану наркопацієнтів) фармакотерапевтичну тактику, яка полягала в тому, що протягом перших двох днів перебування в стаціонарі досягався компроміс, з одного боку, між тяжкістю СВО та, з другого, інтенсивністю фармакотерапії. Прийнятна ступінь тяжкості СВО характеризувалася такими показниками: соматовегетативні розлади – 8–12 одиниць за шкалою С.К.Himmelsbach; вираженість больового синдрому – 2–4 одиниці за описово-цифровою шкалою Н. Fields [35]; загальна тривалість сну – 10–12 год на добу.

Фармакотерапевтичний комплекс був представлений ЛЗ різних клініко-фармакологічних та класифікаційно-правових груп (КПГ) [21]: 1) бензодіазепіни (сібазон, нозепам), що входять до КПГ – «психотропні речовини»; 2) ненаркотичні анальгетики (анальгін, темпалгін), що входять до КПГ – «загальна група»; 3) нейролептики (амітриптилін, азафен), що входять до КПГ – «загальна група»; 4) антидепресанти (амітриптилін, азафен), що входять до КПГ – «загальна група»; 5) блокатори адренорецепторів (пирроксан, бутироксан), що входять до КПГ – «загальна група». Крім цього, застосовувалися засоби детоксикації (у перші дні) і загальнозміцнювальні ЛЗ (протягом усього періоду фармакотерапії).

У зв'язку з тим, що у дослідженнях брали участь тільки ті наркопацієнти-правопорушники, що страждали на опійну наркоманію та лікувалися добровільно, то кожен з них мав можливість перервати своє перебування в стаціонарі на різних етапах його фармакотерапії. З огляду на зазначені обставини, а також на те, що бажання хворого-злочинця, який страждає на опіоманію, позбутися своєї недуги вельми нестійкий, значна частина хворих-злочинців виписувалися із стаціонару до завершення курсу лікування. Тому, для найбільш об'єктивної оцінки результатів дослідження було враховано як остаточні, так і проміжні результати фармакотерапії.

Для аналізу результатів фармакотерапії було введено три рівні градації для обліку: 1) СВО, що купіруваний повністю (синдром м'язово-суглобного болю до рівня 0–2 одиниці за шкалою Fields; соматовегетативні розлади – до рівня 0–3 одиниці за шкалою Himmelsbach); 2) СВО, що купіруваний частково (синдром м'язово-суглобного болю – до рівня 0–2 одиниці за шкалою Fields; соматовегетативні розлади – до рівня 8–12 одиниць за шкалою Himmelsbach); 3) СВО, що не купіруваний (відсутність змін у стані хворого-злочинця на момент виписки зі стаціонару в порівнянні зі станом на момент вступу, що спостерігалася зазвичай у разі раннього самовільного припинення хворим-злочинцем лікування).

Частоту призначення ЛЗ в групах досліджуваних пацієнтів із різним рівнем прогредієнтності на опіоманію представлено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Частота застосування лікарських засобів різних класифікаційно-правових груп серед пацієнтів-правопорушників з різним рівнем прогредієнтності на опіоманію

Назва ЛЗ, класифікаційно-правова група, шлях введення	Прогредієнтність опійної наркоманії в групі			
	висока (336 випадків)***		низька (101 випадок) ***	
	Абс. дані	%	Абс. дані	%
СВО, що купіруваний частково (50 балів)				
	(336 випадків)		(101 випадок)	
Аміназин, загальна група, внутрішньом'язово	194	57,74	31	30,69 **
Галоперидол-деканоат, загальна група, внутрішньом'язово	38	11,31	7	6,93
Галопріл, загальна група, внутрішньом'язово	31	9,23	7	6,93
Діазепам, психотропна група, внутрішньом'язово, внутрішньовенно	334	99,40	101	100,00
Нозепам, психотропна група, перорально	36	10,71	12	11,88
Амітриптилін, загальна група, перорально	116	34,52	38	37,62
Метамізол натрію, загальна група, перорально	324	96,43	97	96,04
Пирроксан, загальна група, перорально	329	97,92	94	93,07
СВО, що купірований повністю (100 балів)				
	(154 випадки)		(85 випадків)	
Аміназин, загальна група, внутрішньом'язово	90	58,44	24	28,24 **
Галоперидол-деканоат, загальна група, внутрішньом'язово	28	18,18 *	7	8,24
Галопріл, загальна група, внутрішньом'язово	0	0,00 *	1	1,18 *
Діазепам, психотропна група, внутрішньом'язово, внутрішньовенно	154	100,00	85	100,00
Нозепам, психотропна група, перорально	146	94,81 *	76	* 89,41
Амітриптилін, загальна група, перорально	110	71,43 *	54	* 63,53
Метамізол натрію, загальна група, перорально	145	94,16	83	97,65
Пирроксан, загальна група, перорально	154	100,00 *	85	100,00 *

*Відмінності в групах, де СВО був купіруваний частково, вірогідні ($p < 0,05$).

**Відмінності в групах з високою прогредієнтністю вірогідні ($p < 0,05$).

***Ураховані тільки ті випадки госпіталізації, коли вдалося отримати який-небудь терапевтичний ефект. Етап часткового купірування СВО мав місце і у хворих-злочинців, у яких він був купіруваний повністю, тому вони враховані двічі.

За результатами аналізу даних табл. 1 частота застосування розглянутих ЛЗ в групах наркопацієнтів з різним рівнем прогредієнтності на опіоманію практично збігається. Єдиним виключенням є аміназин, який в групі з високою прогредієнтністю опіоманії застосовувався майже в два рази частіше, ніж у групі з низькою прогредієнтністю. Слід відмітити, що нейролептики застосовувалися тільки тоді, коли

ефект психотропних речовин – транквілізаторів (дізепам) був недостатній. З огляду на наведене можна зробити висновок про те, що випадки резистентності СВО щодо фармакотерапії транквілізаторами в групі наркопацієнтів з високим рівнем прогресивності зустрічалися в два рази частіше, ніж у групі з низьким рівнем прогресивності. Щодо відмінності частот застосування ЛЗ у групах хворих-злочинців з різними результатами лікування відмічено, що у всіх групах хворих-злочинців, у яких СВО вдалося купірувати повністю, характерно більш часте призначення нозепаму, амітриптиліну і пирроксану, а також менш часте призначення галоприлу, ніж у групах хворих-злочинців, у яких СВО вдалося купірувати частково. Стосовно нозепаму і амітриптиліну слід вказати, що відмінності в частоті їх призначення зумовлені тим, що ці ЛЗ застосовувалися на завершальному етапі фармакотерапії, в основному після усунення больового синдрому, тому природно, що в групах, де СВО купірувано повністю, вони застосовувалися частіше. Те саме можна сказати і про ЛЗ пирроксан щодо різниці в частоті його призначення, що є відображенням необхідності купірувати у деяких наркопацієнтів з пізно розвинутими вегетативними розладами. Разом з тим така інтерпретація абсолютно неможлива у разі з галоприлом, який призначався як аміназин та галоперидолу-деканоат, на висоті СВО. Однак, на відміну від лікування цими ЛЗ в ході фармакотерапії був зареєстрований тільки 1 випадок застосування звичайного галоприлу в групі тих хворих-злочинців, у яких було завершено купірування СВО. Це дає можливість зробити висновок, що ЛЗ галоприл непродлонгової дії знижує мотивацію хворих-злочинців до завершення лікування, можливо за рахунок спричинених ним побічних, екстрапірамідних та інших ефектів.

В и с н о в к и

Посилення профілактичної роботи щодо наркоманії, соціально небезпечних супутніх захворювань та наркозлочинності серед населення потребує проведення модернізації системи охорони здоров'я України у взаємодії з іншими зацікавленими органами у питаннях надання належної медико-фармацевтичної допомоги наркопацієнтам-правопорушникам.

При використанні адаптивної фармакотерапевтичної тактики на засадах доказової фармації із використанням лікарських засобів різних клініко-фармакологічних і класифікаційно-правових груп в рамках «психофармакологічної» моделі купірування синдрому відміни опіоїдів серед наркопацієнтів-правопорушників доведено, що частота застосування розглянутих ЛЗ в групах наркопацієнтів з різним рівнем прогресивності на опіоманію практично збігається; нейрорептици застосовувалися тільки тоді, коли ефект психотропних речовин – транквілізаторів (дізепам) був недостатній; випадки резистентності СВО щодо фармакотерапії транквілізаторами в групі наркопацієнтів з високим рівнем прогресивності зустрічалися в два рази частіше, ніж у групі з низьким рівнем прогресивності; частота застосування нейрорептици в групах з різним рівнем прогресивності на опіоманію різна: вища в групі з високим рівнем прогресивності та нижча в групі з низьким рівнем прогресивності опіоманії.

1. *Абрамов В.А.* Психосоциальная реабилитация больных шизофренией: монография / *В.А.Абрамов, И.В.Жигулина, Т.П.Ряполова.* – Донецк: Каштан, 2009. – 584 с.

2. *Битенский В. С.* Патогенетическая фармакотерапия опийной наркомании и хронического алкоголизма / *В.С.Битенский, Э.В.Мельник, Н.А.Романский* // Таврический журнал психиатрии. – 1998. – Т. 2, № 2–3. – С. 40–43.

3. В Луганской области СБУ направила в суд дело в отношении торговцев опиумом [Электронный ресурс]. – Режим доступа к документу : <http://www.ostro.org/news/article-280045/>.

4. В Свердловске задержан наркоторговец, купивший маковую соломку в Лу-

ганске [Электронный ресурс]. – Режим доступа к документу : <http://sverdlovsk.net.ua/content/14/read316.html>.

5. В Ставрополе появится единственный на Юге России наноцентр [Электронный ресурс]. – Режим доступа к документу : <http://www.nanotechnology.ru/node/40>.

6. Вітання Міністра охорони здоров'я України Олександра Аніщенко до дня фармацевта. – 16.09.2011. – Прес-служба МОЗ України [Електронний ресурс]. – Режим доступу до документу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20110916_4.html.

7. Досудове слідство, фармацевтичне і медичне право як складові державної політики України у протидії наркозлочинності та поширенню наркоманії: від поліцейської хімії і судової фармації до фармацевтичного і медичного законодавства, соціальної, доказової медицини і фармації : матеріали VIII Міжнар. наук.-практ. конф. (18–19 листопада 2011 р., м. Харків) / За ред. *В.В.Шаповалова, В.О.Шаповалової, О.В.Галацана, В.В.Шаповалова (мол.)*. – Х., 2011. – 270 с.

8. Епідеміологічна ситуація, що склалася внаслідок розповсюдження залежності від психоактивних речовин в Україні / *П. В. Волошин, О. І. Мінко, І. В. Лінський та ін.* // Український вісник психоневрології. – 2001. – Т. 9, вип. 3. – С. 7–9.

9. Застосування інноваційних модифікацій мембранного плазмаферезу при опіоїдній залежності : метод. реком. / *І.К. Сосін, О.Ю. Гончарова, В.В. Шаповалов (мол) та ін.* – К.: Укр. центр наук. мед. інформації та пат.-ліценз. роботи МОЗ України, 2011. – 20 с.

10. *Кукес В. Г.* Клиническая фармакология / *В. Г. Кукес.* – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – С. 518.

11. Лікарські засоби в наркопсихофармакології / За ред. *В. О. Шаповалової, В. В. Шаповалова.* – Х.: Прапор, 2002. – 592 с.

12. Лікарські засоби в неврології, психіатрії і наркології / За ред. *В. О. Шаповалової, П. В. Волошина, О. В. Стефанова та ін.* – Х.: Факт, 2003. – 784 с.

13. Лікарські засоби у психофармакології / За ред. *Ю. І. Губського, В. О. Шаповалової.* – К.: Здоров'я. – Х.: Торсінг, 1997. – 288 с.

14. *Лінський І. В.* Вивчення впливу спадщини на прогресивність захворювань наркологічного профілю / *І. В. Лінський* // Український вісник психоневрології. – 1999. – Т. 7, вип. 4. – С. 41–45.

15. *Лінський І. В.* Досвід використання галоперідола деканоату у комплексній терапії опійного абстинентного синдрому / *І. В. Лінський, В. Н. Кузьмінов* // Український вісник психоневрології. – 1996. – Т. 4, вип. 4. – С. 233–234.

16. *Лінський І. В.* Фармакотерапія при синдромі позбавлення опіоїдів у хворих з різною прогресивністю опіоманії / *І. В. Лінський* // Архів психіатрії. – 2001. – № 3. – С. 95–101.

17. *Лукачер Г. Я.* Неврологические аспекты опийной наркомании / *Г.Я.Лукачер, А.Г.Врублевский, Н.Б.Ласкова* // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 1987. — Т. 87, вып. 11. — С. 1653–1657.

18. *Мирер П.* Почти 30 тысяч наркопреступлений и 231 килограмм наркотиков – за 7 месяцев 2008 г. в Харьковской области сотрудниками службы БНОН [електронний ресурс] / *П.Мирер.* – Режим доступа к документу : http://www.mediaport.ua/news/incidents/55124/pochti_30_tyisyach_narkoprestupleniy_i_231_kilogramm_narkotikov_za_7_mesyatsev_v_oblasti.

19. Нанотехнологии уходят в регионы [Электронный ресурс]. – Режим доступа к документу : <http://rus.ruvr.ru/2011/05/19/50505903.html>.

20. Пат. 52855 Україна, МПК (2009) А 61 М 1/36 А 61 Н 39/00. Спосіб комплексної нанотехнологічної детоксикації при опіоїдній залежності / [*І.К.Сосін, В.В.Шаповалов (мол.), О.Ю.Гончарова, В.О.Шаповалова, Ю.Ф.Чусєв, В.В.Шаповалов, В.П.Черних*];

заявник і патентовласник Харк. мед. акад. післядип. освіти. – № и 201003564 ; заявл. 29.03.10 ; опубл. 10.09.10, Бюл. № 17. – 10 с.

21. Постанова КМУ від 06.05.2000 р. № 770 «Про затвердження Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів» // Фармацевтичне право. Навчальний посібник до аудиторної та позааудиторної роботи з фармацевтичного законодавства за спеціальністю “Фармація” / За ред. В.О.Шаповалової, В.В.Шаповалова, В.В.Шаповалова (мл.). – Х., 2008. – С. 98–107.

22. Правоохранители задержали 18-летнего наркоторговца [Электронный ресурс]. – Режим доступа к документу : <http://www.mvs.gov.ua/mvs/control/main/ru/publish/article/699988>.

23. Пятницкая И. Н. Клиническая наркология / И. Н. Пятницкая. — Л.: Медицина, 1975. — 332 с.

24. Сиволан Ю. П. Фармакотерапия в наркологии / Ю. П. Сиволан, В. А. Савченко. — М.: Медицина, 2000. — 350 с.

25. 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 р.р. : 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.

26. Шаповалов В.В. (мл.). Доказова фармація: організаційно-правові підходи до замісної фармакотерапії наркопацієнтів в Україні / В.В.Шаповалов (мл.) // Ліки України плюс. – 2010. – №1. – С. 13–15.

27. Шаповалов В. В. (мл.). Доказова фармація: способи детоксикаційної фармакокорекції наркозалежних пацієнтів / В.В.Шаповалов (мл.) // Український вісник психоневрології. – 2010. – Т. 18, вип. 2, додаток. – С. 63–64.

28. Шаповалов В. В. (мл.). Нераціональне вживання психоактивних речовин та судово-фармацевтичний моніторинг наркопацієнтів із розладами психіки та поведінки / В.В.Шаповалов (мл.) // Фармацевтичний журнал. – 2011. – № 1. – С. 25–28.

29. Шаповалов В. В. (мл.). Судова і доказова фармація: застосування нанотехнологічних підходів при адиктивних розладах здоров'я у наркопацієнтів з девіантною поведінкою шляхом екстракорпоральних та інтракорпоральних методів лікування / В.В.Шаповалов (мл.) // Український вісник психоневрології. – 2011. – Т. 19, вип. 2 (додаток). – С. 222–223.

30. Шаповалов В.В. (мл.). Судова фармація, судова наркологія: метод оцінювання схильності до психічних та поведінкових розладів здоров'я внаслідок зловживання психоактивними речовинами / В.В.Шаповалов (мл.), І.В.Лінський // Фармацевтичний журнал. – 2010. – №1. – С. 36–41.

31. Шаповалов В. В. (мл.). Судова фармація: використання цільової нанотерапії у наркохворих (злочинців), що страждають на адиктивні розлади здоров'я / В.В.Шаповалов (мл.) // Український вісник психоневрології. – 2010. – Т. 18, вип. 3. – С. 62–64.

32. Шаповалов В. В. (мл.). Судова фармація: комплексний підхід до лікування злочинців-наркохворих із використанням лікарських засобів та кріогенних методів / В.В.Шаповалов (мл.), І.К.Сосін // Український вісник психоневрології. – 2010. – Т. 18, вип. 4. – С. 106–109.

33. Шаповалов В.В. Судово-фармацевтичне вивчення наркобізнес-середовища на криміналістичних принципах / В.В.Шаповалов // Проблеми законності : Академ. зб. наук. пр. – Х.: Нац. юрид. акад. України, 2011. – Вип. 113. – С. 121–130.

34. Шаповалова В. О. Фармацевтичне право в наркології / В.О.Шаповалова,

I.K. Cociн, B.B. Шаповалов. – Х.: Факт, 2004. – 800 с.

35. *Fields H. Pain / H.Fields.* — New York: Rockville, MD; US Department of Health and Human Services, 1994. – P. 1–10.

36. **Legislation in pharmacy, forensic pharmacy and evidence-based pharmacy : Study book (series: Pharmaceutical law) / V.A.Shapovalova, V.V.Shapovalov (Jr.), V.V.Shapovalov et al.** – [3-rd ed.]. – Kharkiv, 2011. – 160 p.

37. *Taitslin V.I.* Neurological aspects of opium addiction in imprisoned women / *V.I.Taitslin, E.G.Matuzok* // *Addiction Biology.* — 1998. — Vol. 3. — P. 315–319.

Надійшла до редакції 12.12.2011.

B.B.Шаповалов (мл.), I.B.Линский

СУДЕБНО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ СИНДРОМЕ ОТМЕНЫ ОПИОИДОВ У ПАЦИЕНТОВ-ПРАВОНАРУШИТЕЛЕЙ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ПРОГРЕДИЕНТНОСТИ К ОПИОМАНИИ НА ОСНОВЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАЦИИ

Ключевые слова: судебная фармация, фармакотерапия, пациент-правонарушитель, опиомания

Проведено судебно-фармацевтическое изучение фармакотерапии при синдроме отмены опиоидов у пациентов-преступников с разным уровнем прогредиентности к опиомании. Приведены характерные отличия в лекарственных средствах, которые получали пациенты-правонарушители с разным уровнем прогредиентности к опиомании. Установлено, что по совокупности результатов анализа частоты и доз, в которых назначались лекарственные средства, подтвержден вывод, что тяжесть синдрома отмены опиоидов зависит от уровня прогредиентности к опиомании.

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

FORENSIC AND PHARMACEUTICAL STUDY OF THE PHARMACOTHERAPY OF OPIOID WITHDRAWAL SYNDROME AMONG PATIENTS-OFFENDERS WITH DIFFERENT LEVELS OF OPIUM ADDICTION ON A BASE OF EVIDENCE BASED PHARMACY

Keywords: forensic pharmacy, pharmacotherapy, patient-offender, opium addiction.

SUMMARY

Forensic and pharmaceutical examination of pharmacotherapy among patients-offenders with withdrawal syndrome with progressive opium addiction was conducted. Characteristic differences of the medicines, which were used by patients-offenders with different level of a progressive opium addiction were shown. The combined results of the frequency and doses, where were appointed and it was confirmed, that the severity of the withdrawal syndrome depends on the level of progressive opium addiction was concluded.

СУДОВА ФАРМАЦІЯ: СТАНОВЛЕННЯ СИСТЕМИ МІЖНАРОДНОГО КОНТРОЛЮ ЗА ОБІГОМ НАРКОТИЧНИХ ЗАСОБІВ У ПРОТИДІІ НАРКОЗАГРОЗИ

Ключові слова: судова фармація, міжнародний контроль, наркотичні засоби, протидія наркозагрози

Сучасний стан наркозагрози, який склався в Україні, свідчить про необхідність посилення міжнародної співпраці правоохоронних органів і органів охорони здоров'я України з країнами Співдружності Незалежних Держав (СНД) і Євросоюзу (ЄС). Потреба розвитку співробітництва у зазначеній сфері зумовлена тим, що незаконний обіг наркотичних засобів та зловживання ними становлять серйозну загрозу національній безпеці держав – учасниць СНД, здоров'ю та добробуту їх народів. Тому спільна ефективна протидія загрозливим явищам вимагає зміцнення інформаційно-аналітичної, кримінально-правової, соціально-економічної і медико-фармацевтичної взаємодії сторін на основі загально визнаних принципів і норм міжнародного права.

Метою роботи стало вивчення історичних аспектів становлення системи міжнародного контролю за обігом наркотичних засобів з позиції судової фармації для подальшого розвитку співпраці країн СНД, ЄС, Шанхайської організації співробітництва (ШОС), Організації Договору про колективну безпеку (ОДКБ), регіонального об'єднання чотирьох держав: Грузії, України, Азербайджанської Республіки та Республіки Молдова (ГУАМ) у протидії наркозагрози.

Результати досліджень та їх обговорення

Вивчення історичних джерел міжнародного права свідчить про те, що нелегальний обіг наркотичних засобів і зловживання ними мають давню історію. Різні форми наркоманії існували ще здавна. Історичні події дають змогу стверджувати, що інтенсивний ріст наркоманії в багатьох країнах світу розпочався саме з середини ХІХ ст. На межі ХІХ–ХХ ст. розповсюдження наркотичних засобів і їх немедичне вживання (зловживання) стало серйозною проблемою для цілого ряду країн, що і стало поштовхом для прийняття на міждержавному рівні більш радикальних, а у деяких країнах – і жорстоких заходів (фізичне знищення злочинців, які незаконно збували наркотичні засоби) [13]. Серед таких заходів слід виділити прийняті в Китаї та Індії закони, що спрямовані на заборону куріння опію, розведення опійного маку, а у Франції – прийняття в 1945 році закону «Про наркотичні речовини». У кінці ХІХ – на початку ХХ ст. у деяких штатах США було видано ряд постанов, спрямованих на боротьбу з наркоманією. Посилення нелегального обігу наркотичних засобів, а як наслідок – ріст захворювання на наркоманію, змусили керівництво ряду країн світу прийняти не тільки національні, а й узгоджені міждержавні заходи боротьби з цією соціально-економічною, медико-фармацевтичною і кримінально-правовою проблемою [3, 4, 12].

Першим кроком до прийняття міжнародних правових норм в вигляді заходів бо-

ротьби з наркоманією вважається засідання Шанхайської опійної комісії, яке відбулося в Шанхаї з 5 по 26 лютого 1909 р. за участю представників 13 держав: Росії (Україна і Таджикистан були у складі Росії), США, Австро-Угорщини, Німеччини, Англії, Франції, Китаю, Італії, Японії, Нідерландів, Персії, Португалії і Сіаму. Метою скликання комісії було розроблення спільних заходів, які перешкождали би нелегальному ввезенню наркотичних засобів з Азії до США і європейських країн, а її засідання поклало початок міжнародному контролю за розповсюдженням наркотичних засобів.

Наступним кроком боротьби з такою кримінально-правовою, соціально-економічною і медико-фармацевтичною проблемою щодо наслідків наркообігу стала Гаазька Конвенція, розроблена на міжнародній конференції з опію, що відбулася в Гаазі з 01.12.1911 р. по 23.01.1912 р. В роботі конференції брали участь представники країн, які були учасниками комісії в Шанхаї в 1909 р., крім Австро-Угорщини. Держави – учасники Гаазької Конвенції 1912 р. взяли на себе зобов'язання прийняти законодавчі акти, які дали би змогу здійснювати державний контроль над обігом (виробництвом, обліком, зберіганням і розповсюдженням) опію-сирцю, обмежити кількість географічних об'єктів, через які буде дозволено проводити імпортно-експортні операції з обігу опію. Також в Гаазькій Конвенції 1912 р. зазначалося, що ввезення і вивезення наркотичних засобів повинно здійснюватися з дозволу спеціально уповноважених на те осіб. Крім того, як і в документах засідання Шанхайської опіумної комісії, передбачалося, що держави-учасники вживатимуть відповідних заходів для подальшої поступової ліквідації обігу щодо виробництва, обліку, перевезення (транспортування) та внутрішньої торгівлі (збуту) опію для куріння, а також заборони відносно нього експортно-імпортних операцій. Державам, які ще не були готові до негайної заборони обігу (збуту і вживання) опіуму (для куріння), було рекомендовано вжити заходів, які в найкоротші строки заборонили би переміщення опію через державний кордон, а також його експорт до країн, національне законодавство яких забороняє або намагається обмежити його імпорт. Гаазька Конвенція 1912 р. відносно інших наркотичних засобів (опій медичний, морфін, кокаїн та ін.) містила ряд постанов, якими передбачалося їх використання виключно в медичних (фармацевтичних) й інших розумних цілях. Цим самим вперше було зроблено спр обу на засадах міжнародно-правових норм, які стали основою для національного фармацевтичного законодавства країни-учасниці, налагодити в майбутньому державний і міжнародний контроль за обігом (виготовленням, синтезом, перевезенням, розповсюдженням, експортом і імпортом, обліком тощо) нових наркотичних засобів. Крім того, держави-учасниці констатували про їхню готовність розглянути питання про можливе видання нових або удосконалення чинних законів, якими визначено кримінальне покарання за вказані діяння (ст. 20 гл. 5), і здійснення обміну через уряд Нідерландів текстів правових актів і статистичної інформації (ст. 21 гл. 5). На підставі рішень конференції уряд Нідерландів, як депозитарій Гаазької Конвенції 1912 р., було наділено відповідними функціями та повноваженнями, зокрема щодо розширення кола держав-учасниць багатостороннього договору. Тому всі країни Європи і Америки, які не брали участь у роботі конференції, могли без всяких обмежень підписати вказану Конвенцію та скерувати своїх уповноважених представників до Гааги. На жаль, Гаазька конвенція 1912 р. так і не набрала законної сили навіть в державах, які її підписали (до кінця Першої світової війни Гаазьку Конвенцію 1912 р. підписала 41 держава, ратифікували її тільки 16), а визначені заходи виявилися фактично безрезультативними.

Прийняттям Гаазької Конвенції 1912 р. завершився один з періодів становлення міжнародно-правових основ, юридичних норм, які були спрямовані на боротьбу з незаконним обігом наркотичних засобів, наслідками чого стало поширення наркоманії, а закріплені в документі принципи знайшли подальший розвиток у пізніших

міжнародних договорах. Досвід, який було отримано країнами на початку ХХ ст., набув нового рівня вже після створення Організації Об'єднаних націй (ООН), прийняття відповідних Конвенцій ООН (1961, 1972, 1988) та їх ратифікації спочатку в СРСР, а пізніше і в Україні (Таджикистані, Казахстані, Узбекистані, Туркменістані та ін. країнах) [7, 14]. Після створення СНД проблема протидії наркозагрози стала вирішуватися країнами-співучасницями та країнами, які стали створювати організації в рамках співпраці. Вони вирішили таким чином ефективніше боротися з наркозагрозою для держав-учасниць. На підтвердження вищезазначеного стало створення Організації за демократію та економічний розвиток. Це регіональне об'єднання чотирьох держав: Грузії, України, Азербайджанської Республіки та Республіки Молдова (ГУАМ). В основі утворення цієї форми співробітництва лежить єдність позицій країн із подібними політичними й економічними зовнішніми орієнтаціями. Організація була створена 1997 р. для протистояння впливу Росії в регіоні й отримала підтримку Сполучених Штатів. У 1999 р. організацію було перейменовано у ГУУАМ у зв'язку зі вступом Республіки Узбекистан до неї, яка, однак, вийшла з організації 5 травня 2005 р., зумовивши повернення початкової назви. Штаб-квартиру розташовано у Києві на Майдані Незалежності. В інституціональному становленні ГУАМ пройшла кілька етапів: 1) Консультативний форум ГУАМ (заснований 10 жовтня 1997 р. в рамках Саміту Ради Європи в м. Страсбурзі); 2) Об'єднання ГУУАМ (засновано 7 червня 2001 р.) з підписанням Ялтинської Хартії ГУАМ у рамках Саміту глав держав; 3) Організація за демократію та економічний розвиток – ГУАМ. Відповідно до Статуту основними цілями ГУАМ є: утвердження демократичних цінностей, забезпечення верховенства права і поваги прав людини; забезпечення сталого розвитку; зміцнення міжнародної та регіональної безпеки і стабільності; поглиблення європейської інтеграції для створення загального простору безпеки, а також розширення економічного і гуманітарного співробітництва; розвиток соціально-економічного, транспортного, енергетичного, науково-технічного та гуманітарного потенціалу; активізація політичної взаємодії та практичного співробітництва у сферах, що становлять взаємний інтерес. ГУАМ активно співпрацює з іншими державами. Так, відповідно до Рамкової програми ГУАМ - США державами ГУАМ за сприяння США, Центру SECI, експертів Болгарії, Румунії та Угорщини було реалізовано низку спільних проєктів, одним з яких стало створення Віртуального центру ГУАМ з боротьби з тероризмом, організованою злочинністю, розповсюдженням наркотичних засобів та іншими небезпечними видами злочинів. Також у складі ГУАМ створено спеціальну робочу групу з боротьби з тероризмом, організованою злочинністю та розповсюдженням наркотичних засобів [6].

Ще одним прикладом становлення міжнародно-правових основ, спрямованих на боротьбу з незаконним обігом наркотичних засобів, є підписання «Угоди про порядок передачі зразків наркотичних засобів, психотропних речовин та їх прекурсорів» на засіданні Ради глав урядів країн СНД (18.10.2011 р., Санкт-Петербург, Росія). Угода встановлює порядок передачі зразків наркотичних засобів, психотропних речовин, вилучених з незаконного обігу, для здійснення оперативного-розшукових заходів і досудового слідства, забезпечення проведення порівняльних судово-фармацевтичних і криміналістичних досліджень, а також з науковою та навчально-методичною метою. Угода стала важливою основою для зміцнення співробітництва розвідки, МВС, МОЗ, науково-експертних і судово-фармацевтичних установ у вивченні нових синтезованих препаратів наркотичної або психотропної дії, своєчасному взятті їх на державний контроль, а також виявленні, спільній розробці, встановленні судово-фармацевтичних експрес-тестів, ліквідації транснаціональних наркогруповань та каналів наркотрафіку та прикордонних каналів, нелегального переміщення наркотичних за-

собів, психотропних речовин і прекурсорів [10]. Угода не зачіпає права і зобов'язання кожної із держав, що впливають з інших міжнародних договорів, учасниками яких вони є, у тому числі про правову допомогу у кримінальних справах? про що свідчить можливість участі адвокатів країн-учасниць на досудовому і судовому слідстві при захисті прав і свобод, життя і здоров'я громадян, свідків, потерпілих, підозрюваних, обвинувачених і підсудних [2].

Проблема боротьби з наркозлочинністю має транскордонний характер, протистояти їй можна лише спільними зусиллями, на основі практичного співробітництва і скоординованих дій міжнародного співтовариства. Наприклад, сьогодні ситуація в Афганістані і масштаби наркотрафіку (героїн, опій, кокаїн) зумовлюють необхідність створення спільних механізмів реагування на розвиток наркоситуації в країнах СНД, ЄС, ШОС, ОДКБ і ГУАМ. З цією метою у червні 2001 р. було створено Шанхайську організацію співробітництва (ШОС), яка забезпечує прийняття узгоджених рішень з найважливіших аспектів медико-фармацевтичної, адвокаційної і правоохоронної діяльності, сприяє розвитку всього комплексу взаємовигідного співробітництва. До ШОС входять 6 країн-членів – Китайська Народна Республіка, Російська Федерація, Республіка Казахстан, Киргизька Республіка, Республіка Таджикистан і Республіка Узбекистан, в якості спостерігача – держава Україна. Штаб-квартиру організації розташовано в Пекіні. Офіційні робочі мови – російська та китайська. Одним з основних напрямів співпраці держав-членів ШОС у галузі регіональної, міжнародної та транскордонної безпеки є протидія наркобізнесу і наркотрафіку. У даній сфері ШОС прийнято ряд багатосторонніх документів, у тому числі Угода про співробітництво в боротьбі з незаконним обігом наркотичних засобів (від 17 червня 2004 р.). Крім того держави – члени ШОС на Нараді (м. Астана, 30 березня 2011 р.) ухвалили проект антинаркотичної стратегії держав – членів ШОС на 2011–2016 рр. та Програму з його реалізації. Стратегія визначає загальні напрями щодо вдосконалення системи протидії незаконному обігу наркотичних засобів, профілактики наркоманії, лікування і реабілітації наркозалежних осіб [5, 9, 11].

Спільні зусилля держав світу в рамках антинаркотичної стратегії спрямовані на ефективну боротьбу з незаконним обігом наркотичних засобів, психотропних речовин та їх прекурсорів. Таким прикладом є військово-політичний союз Вірменії, Білорусії, Казахстану, Киргизії, Росії, Таджикистану і Узбекистану, де спостерігачем є держава Україна, що має назву «Організація Договору про колективну безпеку» (ОДКБ). ОДКБ займається широким спектром проблем у сфері безпеки. В її полі зору, крім військових загроз, перебувають питання протидії міжнародному тероризму, наркобізнесу, нелегальній міграції, транснаціональній організованій злочинності, широкий спектр загроз в інформаційній сфері. В лютому 2009 р. країни ОДКБ погодили і підписали проект рішення про створення «Колективних сил оперативного реагування» (КСОР). Генеральний секретар ООН Пан Гі Мун у ході зустрічі з Генеральним секретарем ОДКБ М. Бордюжею назвав три головні напрями розвитку практичної взаємодії ООН і ОДКБ – взаємодія у боротьбі з наркотрафіком, тероризмом, а також підтримання миру і стабільності. Сьогодні ОДКБ планує розширити також співробітництво у сфері реабілітації наркозалежних осіб, зокрема посилити «контроль за діяльністю центрів реабілітації наркозалежних». Одним з найяскравіших прикладів ефективної взаємодії ООН і ОДКБ можна назвати операцію «Канал» з боротьби з афганським наркотрафіком. За словами Пан Гі Муна, сьогодні ситуація з наркотогівлею близька до критичної, тому що зачіпає інтереси кожної сім'ї, людини, матері, дівчини, неповнолітнього і дитини. Для протидії наркозагрозі, як упевнений він, необхідно боротися на всіх рівнях, починаючи від збирання і закінчуючи продажем наркотичних засобів, співпрацювати з усіма зацікавленими сторонами: як

з державами, так і з неурядовими організаціями [1].

Слід відмітити, що з прийняттям Україною Національної стратегії боротьби з наркотиками на період до 2020 р. поглибитися міжнародна співпраця України в рамках ООН і у міждержавних об'єднаннях: СНД, ЄС, ШОС, ОДКБ, ГУАМ та ін. [8].

В и с н о в к и

За результатами огляду історичних джерел вивчено етапи становлення системи міжнародного контролю за обігом наркотичних засобів. Доведено, що нелегальний обіг наркотичних засобів і зловживання ними мають давню історію. Обґрунтовано, що посилення міждержавних заходів протидії наркозагрозі у світі буде на користь розв'язанню соціально-економічних, медико-фармацевтичних та кримінально-правових аспектів цієї проблеми. Встановлено, що поєднання зусиль держав світу в рамках антинаркотичної стратегії сприятиме запобіганню наркобізнесу, наркотрафіку, тероризму, транснаціональній організованій злочинності, розширенню співробітництва у сфері реабілітації наркозалежних осіб тощо.

1. Генсек ООН Пан Ги Мун принял участие в заседании Постоянного совета при ОДКБ [Электронный ресурс]. – Режим доступа к документу: <http://www.dkb.gov.ru/f/czw.htm>.

2. Досудове слідство, фармацевтичне і медичне право як складові державної політики України у протидії наркозлочинності та поширенню наркоманії: від поліцейської хімії і судової фармації до фармацевтичного і медичного законодавства, соціальної, доказової медицини і фармації : матеріали VIII Міжнар. наук.-практ. конф. (18–19 листопада 2011 р., м. Харків) / За ред. В.В. Шаповалова, В.О. Шаповалової, О.В. Галацана, В.В. Шаповалова (мл.). – Х., 2011. – 270 с.

3. Казяйчева А. А. Обсуждение результатов участия адвокатов и экспертов Адвокатского объединения «Фундация адвокатов Украины» в международном круглом столе «Противодействие наркомании: новый стратегический подход» [Электронный ресурс]. – Режим доступа к документу: <http://vash-advokat.com/index.php?mact=News,cntnt01,detail,0&cntnt01articleid=316&cntnt01origid=15&cntnt01pagelimit=15&cntnt01returnid=56>.

4. Казяйчева А. О. Судова фармація: важливість вивчення міжнародного досвіду [Електронний ресурс]. – Режим доступу до документу: <http://www.apteka.ua/article/100937>.

5. Министерство внутренних дел РК. Проведено Совещание руководителей компетентных органов государств-членов ШОС, наделенных полномочиями по борьбе с незаконным оборотом наркотиков. – 31.03.2011 [Электронный ресурс]. – Режим доступа к документу: <http://www.nomad.su/?a=3-201103310033>.

6. Организация за демократию и экономическое развитие – ГУАМ [Электронный ресурс]. – Режим доступа к документу: <http://guam-organization.org/node/240>.

7. Переліки «сильнодіючих» та «отруйних» речовин та речовин таблиці 1 і 2 Конвенції Організації об'єднаних націй про боротьбу проти незаконного обігу наркотичних засобів та психотропних речовин 1988 року // Фармацевтичне право в гінекології / [Шаповалова В.О., Шаповалов В.В., Вирва О.Є. та ін.]. – Х.: Факт, 2004. – С. 245–259.

8. Пресс-служба Государственной службы по контролю за наркотиками. Украина укрепляет международное сотрудничество в борьбе с наркотиками [Электронный ресурс]. – 17.10.2011; 10:53. – Режим доступа к документу: http://www.kmu.gov.ua/control/ru/publish/article?art_id=244621024&cat_id=244313416.

9. Сосин И. К., Чувев Ю. Ф. Героиновая наркомания. – Х.: Полиграфсервис, 2002. – 147 с.

10. Список прекурсоров и химических веществ, часто используемых при незаконном изготовлении наркотических средств психотропных веществ, находящихся под международным контролем : Приложение к форме D «Красный список» // Vienna International Centre. – Vienna, Austria. – 21 p.

11. Фармацевтическое и медицинское право: учебное пособие (серия: Фармацевтического право) / Под ред. *В.В. Шаповалова*. – [1-е изд.]. – Х.: Скорпион, 2011. – 208 с.

12. Фармацевтичне законодавство : навч. посіб. (серія: фармацевтичне право) / За заг. ред. *В.О. Шаповалової*. – [2-е вид.]. – Х., 2010. – 142 с.

13. *Шаповалов В. В., Веприцький С. С.* Судово-фармацевтичне дослідження контрабанди героїну – особливо небезпечного наркотичного засобу, обіг якого в Україні заборонено // Юридичний журнал. – 2011. – № 9. – С.94–100.

14. Legislation in pharmacy, forensic pharmacy and evidence-based pharmacy: Study book (series: Pharmaceutical law) / *V.A. Shapovalova, V.V. Shapovalov (Jr.), V.V. Shapovalov, Ju. V. Vasina, V.Yu. Koneva*. – [3-rd ed]. – Kharkiv, 2011. – 160 p.

Надійшла до редакції 19.01.2012.

В.А.Шаповалова, С.М.Мусоев, В.В.Шаповалов

СУДЕБНАЯ ФАРМАЦИЯ: СТАНОВЛЕНИЕ СИСТЕМЫ МЕЖДУНАРОДНОГО КОНТРОЛЯ НАД ОБОРОТОМ НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В ПРОТИВОДЕЙСТВИИ НАРКОУГРОЗЕ

Ключевые слова: судебная фармация, международный контроль, наркотические средства, противодействие наркоугрозе

Изучение истории международного контроля над наркотиками с позиции судебной фармации является основой развития фармацевтического права в Украине, странах СНГ, ЕС, ШОС, ОДКБ, ГУАМ, что будет способствовать усилению международного сотрудничества и эффективному противостоянию наркотической угрозе в обществе, последствиями чего является распространение наркомании, ВИЧ/СПИДа, гепатита, психических, неврологических и других сопутствующих заболеваний.

V.O.Shapovalova, S.M.Mysoev, V.V.Shapovalov

FORENSIC PHARMACY: THE FORMATION OF THE INTERNATIONAL TRAFFIC CONTROL NARCOTIC DRUGS IN COUNTERING THE DRUG THREAT

Key words: forensic pharmacy, international control of narcotic drugs, countering the drug threat

S U M M A R Y

Studying the history of international drug control from a position of forensic pharmacy is the basis of the pharmaceutical law in Ukraine, CIS, EU, SCO, CSTO, GUAM, which will contribute to strengthening international cooperation and effective opposition to the drug threat to society, what is the impact of drug addiction, HIV/AIDS, hepatitis, mental, neurological and other related diseases.

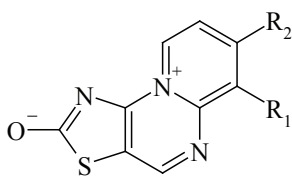
УДК 547.789.6

С.А.ДЕМЧЕНКО, провідний інженер, Л.С.БОБКОВА, головний наук. співроб., канд. хім. наук
ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»

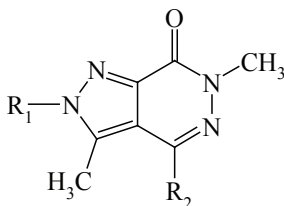
СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ 2,5,7-ЗАМІЩЕНИХ [1,3]ТІАЗОЛО[4,5-d]ПІРИДАЗИН-4(5H)-ОНІВ

Ключові слова: [1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-они, 2,5,7-заміщені похідні, протипухлинна активність

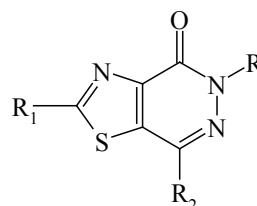
Сьогодні для лікування пухлинної хвороби та досягнення паліативного ефекту, що приводить до зменшення пухлини і відповідно до клінічної ремісії, застосовують понад 40 протипухлинних препаратів, активних при різних формах злоякісних утворень. При цьому виражений клінічний ефект становить від 20 % до 80 %. Підвищення ефективності хіміотерапії пухлинної хвороби в першу чергу пов'язано із створенням нових, ефективних протипухлинних препаратів. Значний інтерес становлять конденсовані похідні тіазолу та піридазину. Зокрема, 2-окси-3-тіазоліно[4,5-d]-4-R₂-піримідо[1,2-b]піримідини, для яких встановлено мезойонні структури (А), привертають увагу властивим їм комплексом активностей: антимікробних, противірусних, протипухлинних [6]. Досліджено протипухлинну активність похідних 7H-піразоло[3,4-d]піримідин-7-онів (В) [7,8]. Серед сполук, що виявляють протипухлинну активність, нами синтезовані конденсовані похідні тіазолу - 2,5,7-заміщені [1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-они (С).



А



В

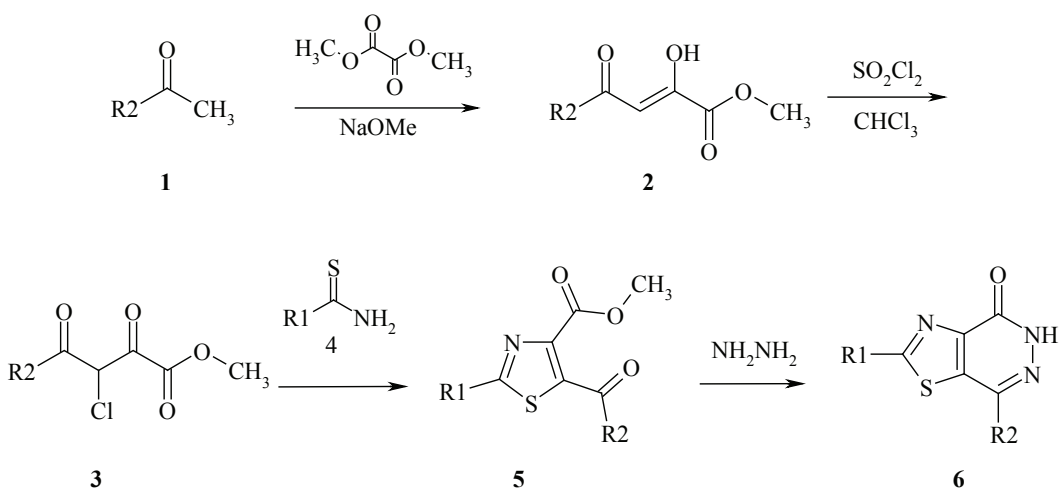


С

Метою даної роботи був синтез та дослідження протипухлинної активності 2,5,7-заміщених [1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-онів.

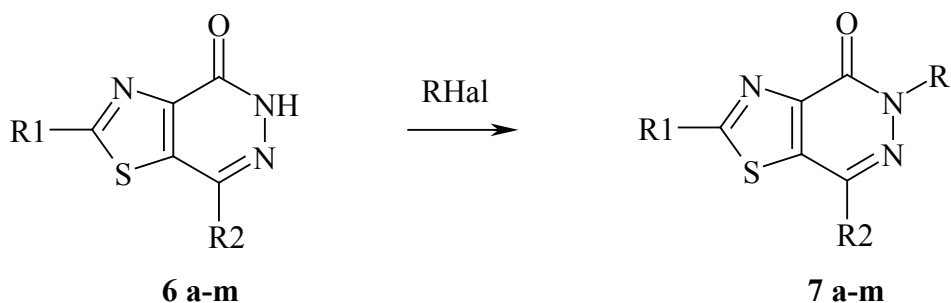
Результати дослідження та їх обговорення

Похідні [1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-ону одержують з високими виходами при використанні відомих синтетичних підходів у кілька стадій (схеми 1, 2) [1-5]. Вихідними речовинами для отримання цільових продуктів (7) були 2,7-заміщені [1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-они (6), взаємодія яких з відповідними алкілюючими агентами, що перебігає за амідним атомом азоту піридазинового циклу, приводить до 2,5,7-заміщених похідних [1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-онів (схема 2).



С х е м а 1

Синтез 2,7-заміщених похідних [1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-онів



С х е м а 2

Синтез 2,5,7-заміщених похідних [1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-онів

де:	R	R1	R2
7a	2-FC ₆ H ₄ CH ₂ -	N(CH ₂) ₄	фурил
7b	3-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -	N(CH ₂) ₄	фурил
7c	NH ₂ C(O)CH ₂ -	N(CH ₂) ₅	тієніл
7d	C ₆ H ₅ N [CH-(CH ₃) ₂]C(O)CH ₂ -	CH ₃	фурил
7e	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	N(CH ₂) ₄	тієніл
7f	4-CF ₃ OC ₆ H ₄ NH C(O)CH ₂ -	CH ₃	фурил
7g	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ NHC(O)CH ₂ -	CH ₃	тієніл
7h	C ₆ H ₅ CH ₂ NH C(O)CH ₂ -	N(CH ₂) ₄	тієніл
7i	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ C(O)CH ₂ -	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	феніл
7j	2-Me-6-Et-C ₆ H ₃ NHC(O)CH ₂ -	N(CH ₂) ₅	фурил
7k	3-FC ₆ H ₅ NH C(O) CH ₂ -	N(CH ₂) ₄	фурил
7l	CH ₃ CH ₂ CH ₂ NH C(O)CH ₂ -	N(CH ₂) ₄	тієніл
7m	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ NHC(O)CH ₂ -	N(CH ₂) ₄	фурил

Будову та чистоту всіх отриманих речовин підтверджено даними ЯМР ¹H-спектроскопії та хромато-мас-спектрометричним аналізом.

Для визначення протипухлинної активності 2,5,7-заміщених похідних [1,3]

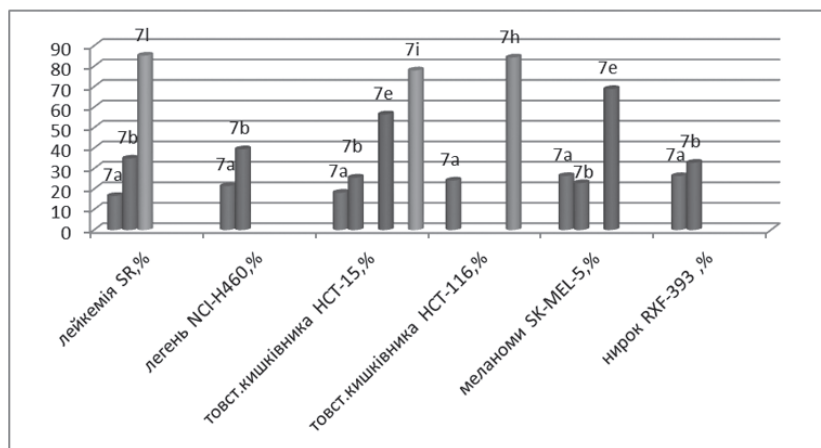
тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-онів проведено *in vitro* дослідження на 60 лініях ракових клітин (лейкемії, легень, товстого кишечника, ЦНС, меланоми, яєчників, нирок, простати, молочної залози) при дії речовини в концентрації 10^{-5} моль/л за стандартною процедурою оцінки мітотичної активності нових потенційних біологічно активних сполук, виконаних в Національному інституті раку (National Cancer Institute of Health, USA) в рамках «Development Therapeutic Program». Основною метою досліджень *in vitro* є оцінювання прямого цитотоксичного ефекту потенційних протипухлинних сполук та виявлення можливої диференційної чутливості пухлинних клітин людини різного генезу до сполук, що вивчаються. Визначення проводили високочутливим флюорометричним методом, кількісно оцінюючи інтенсивність кольору флуоресцентного випромінювання (барвник – сульфородамін Б) через 48 год опромінення клітини з тестованою сполукою. Результат проведених досліджень виражали у відсотках росту клітин раку у порівнянні з контролем. В умовах експерименту заявлені сполуки в концентрації 10^{-5} моль/л виявили здатність пригнічувати ріст клітин раку, що охоплюють практично весь спектр онкологічних захворювань людини (таблиця).

Протипухлинна активність сполук *in vitro* на найбільш чутливих лініях клітин раку (всього 60 ліній клітин) при дії речовин у концентрації 10^{-5} моль/л

Шифр сполук (7)	Діапазон мітотичної активності для найбільш чутливих ліній клітин, % (кількість чутливих ліній клітин)	Найбільш чутливі лінії клітин (мітотична активність, %)
a	16,59 – 61,54 (32)	<u>Лейкемії</u> : SR (16.59%); MOLT-4 (34.51%); K-562 (38.46%); CCRF-CEM (45.54%); HL-60 (TB) (53.78%); RPMI-8226 (55.90%). <u>Легень</u> : NCI-H460 (21.40%); A549/ATCC (37.65%); NCI-H226 (45.75%); HOP-62 (52.14%). <u>Товстого кишечника</u> : HCT-15 (18.17%); HCT-116 (24.14%); HT29 (33.05%); KMI2 (48.68%); SW-620 (56.96%); COLO205 (57.08%). <u>ЦНС</u> : SF-53 (33.13%); U251 (35.58%); SF-295 (50.29%); SNB-19 (51.08%); SF-26 (52.21%). <u>Меланоми</u> : SK-MEL-5 (26.34%); LOX IMVI (35.66); UACC-62 (54.66%). <u>Яєчників</u> : OVCAR-8 (49.91%); IGROV1 (56.14%). <u>Нирок</u> : RXF-393 (26.31%); TK-104 (44.00%); SAKI-1 (48.67%); 786-0 (49.24%). <u>Простати</u> : PC-3 (61.54%). <u>Молочної залози</u> : MCF7 (44.69%).
b	22,88 – 72,05 (26)	<u>Лейкемії</u> : SR (34,87%); K-562 (48,65%); MOLT-4 (49,55%); CCRF-CEM (51,42%); RPMI-8226 (63,50%). <u>Легень</u> : NCI-H460 (39,41%); NCI-H226 (52,58%); A549/ATCC (59,41%). <u>Товстого кишечника</u> : HCT-15 (25,56%); HCT-116 (37,17%); HT29 (61,69%); COLO205 (62,63 %). <u>ЦНС</u> : U251 (50,33%); SF-539 (53,07%); SF-268 (68,97%). <u>Меланоми</u> : SK-MEL-5 (22,88%); LOX IMVI (54,57%); UACC-62 (72,05%). <u>Яєчників</u> : OVCAR-8 (63,47%); NCI/ADR-RES (63,86%). <u>Нирок</u> : RXF-393 (32,82%); TK-10 (58,17%); 786-0 (70,52%). <u>Простати</u> : PC-3 (62,22%); <u>Молочної залози</u> : MDA-MB-468 (53,47%); MCF7 (66,47%)

c	58,43 – 84,59 (7)	Лейкемії: <i>K-562</i> (58.43%); <u>Товстого кишечнику</u> : <i>HT29</i> (74.45%); <u>ЦНС</u> : <i>SF-539</i> (84.59%); <u>Меланоми</u> : <i>UACC-62</i> (81.84%); <i>LOX IMVI</i> (82.47%); <u>Нирок</u> : <i>TK-10</i> (65.76%); <u>Молочної залози</u> : <i>MCF7</i> (81.86%).
d	77,22 - 80,27 (2)	Лейкемії: <i>HL-60(TB)</i> (80.275). <u>Нирок</u> : <i>UO-31</i> (77.22%);
e	56,46 – 85,54 (16)	Лейкемії: <i>HL-60(TB)</i> (61.71%); <i>RPMI-8226</i> (78.92%); <i>K-562</i> (84.55%); <i>SR</i> (84.55%); <i>MOLT-4</i> (85.45%); <i>CCRF-CEM</i> (85.54%). <u>Легень</u> : <i>NCI-H460</i> (84.30%). <u>Товстого кишечнику</u> : <i>HCT-15</i> (56.46%); <i>HT29</i> (73.34%); <i>HCN-116</i> (85.50%). <u>Меланоми</u> : <i>SK-MEL-5</i> (68.86%). <u>Нирок</u> : <i>TK-10</i> (77.00%); <i>A498</i> (77.53%); <i>786-0</i> (79.87%); <i>RXF 393</i> (80.81%). <u>Молочної залози</u> : <i>MCF7</i> (84.02%).
f	68,40 (1)	<u>Товстого кишечнику</u> : <i>TK-10</i> (68.40%).
g	69,35 (1)	<u>Товстого кишечнику</u> : <i>TK-10</i> (69.35%).
h	77,03 – 84,28 (5)	Лейкемії: <i>MOLT-4</i> (77.03%); <i>CCRF-CEM</i> (80.72%); <i>HL-60(TB)</i> (83.06%). <u>Товстого кишечнику</u> : <i>HCT-116</i> (84.28%); <u>Нирок</u> : <i>TK-10</i> (80.07%).
i	61,13 – 84,81 (3)	Лейкемії: <i>HL-60(TB)</i> (61.13%); <u>Товстого кишківника</u> : <i>HCT-15</i> (77.97%); <u>ЦНС</u> : <i>SF-539</i> (84.81%).
j	79,48 – 83,61 (2)	Лейкемії: <i>HL-60(TB)</i> (83.61%); <u>Нирок</u> : <i>TK-10</i> (79.48%).
k	80,18 – 84,54 (2)	<u>Молочної залози</u> : <i>MCF7</i> (80.18%); <i>MDA-MB-231/ATCC</i> (84.54%).
l	85,18 – 85,47 (2)	Лейкемії: <i>SR</i> (85.18%); <u>Молочної залози</u> : <i>MCF7</i> (85.47%)..
m	85,63 (1)	Лейкемії: <i>MOLT-4</i> (85.63%).

Як свідчать представлені результати, кращими показниками пригнічення росту клітин раку характеризуються сполуки **7a,b** (на 32 та 26 лініях клітин мітотична активність перебуває в діапазоні 16,59 – 61,54 % та 22,88 – 72,05 % відповідно). При цьому вплив цих сполук на такі лінії злоякісних клітин, як SR (лейкемія), SK-MEL-5 (меланома), RXF-393 (нирки) характеризується найменшими значеннями відсотка їх росту. Заміна арильних замісників в положенні 5 гетероциклічної системи (**7a,b**) на алкільний (**7e**), алкіламідний (**7l**) або ариламідний (**7d,f-k,m**) призводить до зниження чутливості клітин раку. Порівняння рівнів мітотичної активності досліджуваних сполук вказує на значний вплив замісника в положенні 5 базового гетероциклу на їх специфіку та величину ефекту (рисунок).



Діаграма порівняння мітотичної активності сполук **7a,b** та **7e,l,h**

Експериментальна хімічна частина

Спектри ЯМР ^1H знімали «Varian Gemini 400» (400 МГц), внутрішній стандарт – ТМС, розчинник – ДМСО- d_6 . Хромато-мас-спектрометричний аналіз (LC/MS) проведено на приладі «Agilent 1100» (США) з використанням хімічного методу іонізації. За даними аналізу чистота всіх одержаних сполук перевищувала 95 %.

Загальна методика синтезу 2,5,7-заміщених похідних [1,3]тіазоло[4,5- d]піридазин-4(5H)-онів (7). До розчину 0,001 моль (0,249 г) сполуки 6 в 10 мл сухого ДМФА додавали 0,002 моль (0,276 г) калію карбонату. Потім додавали 0,001 моль алкілюючого реагенту. Нагрівали на водяній бані 2 год. Охолоджували і виливали в 100 мл охолодженої води. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали гарячою водою. Перекристалізували із суміші ДМФА:етанол (1:1).

5-(2-Флуоробензил)-7-(2-фурил)-2-піролідин-1-іл[1,3]тіазоло[4,5- d]піридазин-4(5H)-он (7a). Вихід – 76 %. $T_{\text{пл}}$ (180-2) °C. Знайдено, %: N 14.0, S 8.23, $C_{20}H_{17}FN_4O_2S$. Обчислено, %: N 14.13, S 8.09. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 2.09 (уш.с, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3.57 (уш.с, 4H, $-\text{CH}_2\text{NCH}_2-$), 5.42 (с, 2H, CH_2), 7.10 – 7.36 (м, 4H, C_6H_4), 6.68 (м, 1H, 4-CH, фурил-2), 6.92 (д, 1H, $J = 3.6$ Гц, 3-CH, фурил-2), 7.88 (д, $J = 1.6$ Гц, 1H, 5-CH, фурил-2).

5-(3-Хлоробензил)-7-(2-фурил)-2-піролідин-1-іл[1,3]тіазоло[4,5- d]піридазин-4(5H)-он (7b). Вихід – 81 %, $T_{\text{пл}}$ (197-8) °C. Знайдено, %: N 13.8, S 7.73, $C_{20}H_{17}ClN_4O_2S$. Обчислено, %: N 13.57, S 7.77. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 2.10 (уш.с, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3.61 (уш.с, 4H, $-\text{CH}_2\text{NCH}_2-$), 5.45 (с, 2H, CH_2), 7.13 – 7.48 (м, 4H, C_6H_4), 6.65 (м, 1H, 4-CH, фурил-2), 6.91 (д, 1H, $J = 4.0$ Гц, 3-CH, фурил-2), 7.86 (д, $J = 1.6$ Гц, 1H, 5-CH, фурил-2).

2-(4-Оксо-2-піперидин-1-іл-7-тієн-2-іл[1,3]тіазоло[4,5- d]піридазин-5(4H)-іл)ацетамід (7c). Вихід – 55 %, $T_{\text{пл}}$ = (270-2) °C. Знайдено, %: N 18.6, S 16.9, $C_{16}H_{17}N_5O_2S_2$. Обчислено, %: N 18.65, S 17.08. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 1.70 (уш.с, 6H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3.69 (уш.с, 4H, $-\text{CH}_2\text{NCH}_2-$), 4.70 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 7.18-7.68 (м, 5H, NH_2 тієніл-2).

2-[7-(2-Фурил)-2-метил-4-оксо[1,3]тіазоло[4,5- d]піридазин-5(4H)-іл]-N-ізонпропіл-N-фенілацетамід (7d). Вихід – 83 %, $T_{\text{пл}}$ (230-1) °C. Знайдено, %: N 13.5, S 7.66, $C_{21}H_{20}N_4O_3S$. Обчислено, %: N 13.72, S 7.85. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 1.08 (д, $J = 6.8$ Гц, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 2.90 (с, 3H, CH_3), 4.49 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 4.83 (м, 1H, CH), 6.70 (м, 1H, 4-CH, фурил-2), 7.02 (д, 1H, $J = 4.0$ Гц, 3-CH, фурил-2), 7.40 - 7.57 (м, 5H, Ph), 7.87 (д, $J = 1.6$ Гц, 1H, 5-CH, фурил-2).

5-Пропіл-2-піролідин-1-іл-7-тієн-2-іл[1,3]тіазоло[4,5- d]піридазин-4(5H)-он (7e). Вихід – 65 %, $T_{\text{пл}}$ (214-5) °C. Знайдено, %: N 16.1, S 18.4, $C_{16}H_{18}N_4O_2S_2$. Обчислено, %: N 16.17, S 18.51. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 0.96 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH_3 , н-пропіл), 1.81 (кв, $J = 7.3$ Гц, 2H, CH_2 н-пропіл), 2.10 (уш.с, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3.59 (уш.с, 4H, $-\text{CH}_2\text{NCH}_2-$), 4.13 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H, N-CH_2 , н-пропіл), 7.16 – 7.20 (м, 1H, 4-CH, тієніл-2), 7.51 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, 3-CH, тієніл-2), 7.65 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H, 5-CH, тієніл-2).

2-[7-(2-Фурил)-2-метил-4-оксо[1,3]тіазоло[4,5- d]піридазин-5(4H)-іл]-N-[4-(трифлуорометокси)феніл]ацетамід (7f). Вихід – 81 %, $T_{\text{пл}}$ (255-7) °C. Знайдено, %: N 12.6, S 7.24, $C_{19}H_{13}FN_4O_4S$. Обчислено, %: N 12.44, S 7.12. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 2.92 (с, 3H, CH_3), 5.07 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 6.74 (м, 1H, 4-CH, фурил-2), 7.08 (д, 1H, $J = 3.6$ Гц, 3-CH, фурил-2), 7.28 и 7.69 (дд, $J = 9.2$ Гц, 4H, C_6H_4 -пара), 7.94 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, 5-CH, фурил-2), 10.5 (с, 1H, NH).

N-(2,4-Диметоксифеніл)-2-(2-метил-4-оксо-7-тієн-2-іл[1,3]тіазоло[4,5- d]піридазин-5(4H)-іл)ацетамід (7g). Вихід – 88 %, $T_{\text{пл}}$ (165-7) °C. Знайдено, %: N 12.7, S 14.3, $C_{20}H_{18}N_4O_4S_2$. Обчислено, %: N 12.66, S 14.49. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 2.93 (с, 3H, CH_3), 3.76 (с, 3H, OCH_3), 3.85 (с, 3H, OCH_3), 5.09 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 6.44 – 7.76 (м, 6H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{S} + \text{C}_6\text{H}_3$), 9.32 (с, 1H, NH).

N-Бензил-2-(4-оксо-2-піролідин-1-іл-7-тієн-2-іл-4H-тіазоло-[4,5- d]піридазин-5-іл)ацетамід (7h). Вихід – 78 %, $T_{\text{пл}}$ (241-3) °C. Знайдено, %: N 15.3, S 14.3,

$C_{22}H_{21}N_5O_2S_2$. Обчислено, %: *N* 15.51, *S* 14.20. ЯМР 1H (δ , м.ч.): 2.10 (уш.с, 4H, $-CH_2CH_2-$), 3.59 (уш.с, 4H, $-CH_2NCH_2-$), 4.34 (д, 2H, $J = 5.8$ Гц, CH_2-NH), 4.82 (с, 2H, CH_2-CO), 7.23 – 7.34 (м, 5H, Ph), 7.20 (м, 1H, 4-CH, тієніл-2), 7.54 (д, 1H, $J = 3.7$ Гц, 3-CH, тієніл-2), 7.67 (д, 1H, $J = 5.1$ Гц, 5-CH, тієніл-2), 8.62 (т, 1H, $J = 5.8$ Гц, NH).

5-[2-(3,4-Диметоксифеніл)-2-оксоетил]-2-морфолін-4-іл-7-феніл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5H)-он (**7i**). Вихід – 70 %, $T_{\text{пл}}$ (160-2) °С. Знайдено, %: *N* 11.5, *S* 6.34, $C_{25}H_{24}N_4O_5S$. Обчислено, %: *N* 11.37, *S* 6.51. ЯМР 1H (δ , м.ч.): 3.67 (уш.с, 4H, $-CH_2NCH_2-$), 3.77 (уш.с, 4H, $-CH_2OCH_2-$), 3.86 (с, 3H, OCH_3), 3.90 (с, 3H, OCH_3), 5.72 (с, 2H, CH_2-CO), 7.07 – 7.76 (м, 8H, Ph+ C_6H_5).

N-(2-Етил-6-метилфеніл)-2-[7-(2-фурил)-4-оксо-2-піперидин-1-іл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-5(4H)-іл]ацетамід (**7j**). Вихід – 67 %. $T_{\text{пл}}$ (268-70) °С. Знайдено, %: *N* 14.8, *S* 6.65, $C_{25}H_{27}N_5O_3S$. Обчислено, %: *N* 14.66, *S* 6.71. ЯМР 1H (δ (м.ч.): 1.15(т, $J = 7.6$ Гц, 3H, CH_3), 2.12 (уш.с, 6H, $-CH_2CH_2CH_2-$), 2.20(с, 3H, CH_3), 2.58 (кв, $J = 7.6$ Гц, 2H, CH_2), 3.70 (уш.с, 4H, $-CH_2NCH_2-$), 4.97 (с, 2H, CH_2-CO), 7.04 – 7.12 (м, 3H, C_6H_5), 6.67 (м, 1H, 4-CH, фурил-2), 6.98 (д, 1H, $J = 3.2$ Гц, 3-CH, фурил-2), 7.82 (д, $J = 1.2$ Гц, 1H, 5-CH, фурил-2), 9.45 (с, 1H, NH).

N-(3-Флуорофеніл)-2-[7-(2-фурил)-4-оксо-2-піролідин-1-іл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-5(4H)-іл]ацетамід (**7k**). Вихід – 85%, $T_{\text{пл}}$ (265-6) °С. Знайдено, %: *N* 16.1, *S* 7.43, $C_{21}H_{18}FN_5O_3S$. Обчислено, %: *N* 15.94, *S* 7.30. ЯМР 1H (δ , м.ч.): 2.12 (уш.с, 4H, $-CH_2CH_2-$), 3.60 (уш.с, 4H, $-CH_2NCH_2-$), 4.98 (с, 2H, CH_2-CO), 6.81 – 7.56 (м, 4H, C_6H_4), 6.67 (м, 1H, 4-CH, фурил-2), 6.97 (д, 1H, $J = 3.6$ Гц, 3-CH, фурил-2), 7.84 (д, $J = 1.6$ Гц, 1H, 5-CH, фурил-2), 10.5 (с, 1H, NH).

2-(4-Оксо-2-піролідин-1-іл-7-тієн-2-іл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-(4H)-іл)-*N*-пропілацетамід (**7l**). Вихід – 70 %, $T_{\text{пл}}$ (235-7) °С. Знайдено, %: *N* 17.5, *S* 15.7, $C_{18}H_{21}N_5O_2S_2$. Обчислено, %: *N* 17.36, *S* 15.89. ЯМР 1H (δ , м.ч.): 0.90 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH_3 , *n*-пропіл), 1.47 (кв, $J = 7.2$ Гц, 2H, CH_2 , *n*-пропіл), 2.10 (уш.с, 4H, $-CH_2CH_2-$), 3.07 (кв, $J = 6.5$ Гц, 2H, N- CH_2 , *n*-пропіл), 3.58 (уш.с, 4H, $-CH_2NCH_2-$), 4.72 (с, 2H, CH_2-CO), 7.16-7.21 (м, 1H, 4-CH, тієніл-2), 7.52 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, 3-CH, тієніл-2), 7.65 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H, 5-CH, тієніл-2), 8.05 (т, $J = 5.6$ Гц, 1H, NH).

N-(3,4-Диметоксифеніл)-2-[7-(2-фурил)-4-оксо-2-піролідин-1-іл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-5(4H)-іл]ацетамід (**7m**). Вихід – 83 %, $T_{\text{пл}}$ (240-1) °С. Знайдено, %: *N* 14.4, *S* 6.35, $C_{23}H_{23}N_5O_5S$. Обчислено, %: *N* 14.54, *S* 6.66. ЯМР 1H (δ , м.ч.): 2.09 (уш.с, 4H, $-CH_2CH_2-$), 3.58 (уш.с, 4H, $-CH_2NCH_2-$), 3.71 (с, 3H, OCH_3), 3.73 (с, 3H, OCH_3), 4.95 (с, 2H, CH_2-CO), 6.85 – 7.33 (м, 3H, C_6H_5), 6.71 (м, 1H, 4-CH, фурил-2), 6.99 (д, 1H, $J = 3.6$ Гц, 3-CH, фурил-2), 7.91 (д, $J = 1.6$ Гц, 1H, 5-CH, фурил-2), 10.2 (с, 1H, NH).

Висновки

1. Синтезовано ряд нових 2,5,7-заміщених [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5H)-онів із 2,7-заміщених похідних [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5H)-онів шляхом їх алкілювання арилметилхлоридами, 2-хлорацетамідом та *N*-алкіл(арил)заміщеними α -хлорацетамідами. Будову та чистоту всіх отриманих речовин підтверджено даними ЯМР 1H -спектроскопії та хромато-мас-спектрометричним аналізом.

2. Досліджено протипухлинну активність синтезованих сполук у дослідах *in vitro* та встановлено, що заміна арильних замісників в положенні 5 гетероциклічної системи (**7a,b**) на алкільний (**7e**), алкіламідний (**7l**) або ариламідний (**7d,f-k,m**) призводить до зниження чутливості клітин раку. Порівняння рівнів мітотичної активності досліджуваних сполук вказує на значний вплив замісника в положенні 5 базового гетероциклу на їх специфіку та величину ефекту.

3. В умовах експерименту синтезовані сполуки в концентрації 10^{-5} моль/л виявили

здатність пригнічувати ріст злоякісних клітин, що охоплюють практично весь спектр онкологічних захворювань людини.

1. Демченко С.А., Лозинський М.О. Синтез та противірусна активність 2-метил-7-гієніл-[1,3]тіазоло[4,5-d]-піридазин-4(5H)-онів // Фармац. журн. – 2010. – № 6. – С. 20–25.

2. *Tetsuo Yamasaki, Eiji Kawaminami, Fumi Uchimura et al.* A novel synthesis of 2-arylaminothiazolo[4,5-d]pyridazinones // J. Heter. Chem. – 1991. – Vol. 28, Issue 4. – P. 859–865.

3. *Tornetta B., Guerrera F., Ronsisvalle G.* Reazioni tra ariltioammidi e β -cloroacetoneossalato di etile. Sintesi di derivati tiazolici, tiazolossazinici e tiazolopiridazin-4-onici // Annali di Chimica. – 1974. – Vol. 64. – P. 477–479.

4. *McCluskey A., Finn M., Bowman A. et al.* 2,7-Dimethylthiazolo[4,5-d]pyridazine-4-(5H)-thione: A Corticotrophin-Releasing Hormone Type 1 Receptor Agonist // Australian J. Chem. – 2000. – Vol. 53. – P. 905–908.

5. *Makki M.S.I., Faidalah H.M.* Synthesis and Biological Evaluation of New Fused Thiazolo[4,5-d]Pyridazine Derivatives // J. Chin. Chem. Soc. – 1996. – Vol. 43. – No5. – P.433–438.

6. *Ollis D., Ramsden C.* Mesoionic compounds // Advances in heterocyclic chemistry. – 1976. – № 19 – P. 30–98.

7. Матійчук В.С., Потопник М.А., Обушак Н.Д. Молекулярний дизайн піразоло[3,4-d]піридазинів // Ж. орган. хімії. – 2008. – Т.44. – Вып.9. – С. 1368–1376.

8. Потопник М.А., Скробала В.Е., Матійчук В.С., Обушак М.Д. Синтез та протипухлинна активність 2-арил-4-[(гетарилсульфаніл)метил]-3-метил-2,6-дигідро-7Н-піразоло[3,4-d]піридазин-7-онів // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2009. – № 34.

9. *Teicher B. A., Andrews P. A.* Anticancer drug development guide: preclinical screening, clinical. – Medical. – 2004. – V. 1. – 450 p.

Надійшла до редакції 16.01.2012.

С.А.Демченко, Л.С.Бобкова

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ 2,5,7-ЗАМЕЩЕННЫХ [1,3] ТИАЗОЛО[4,5-d]ПИРИДАЗИН-4(5H)-ОНОВ

Ключевые слова: [1,3]тиазоло[4,5-d]пиридазин-4(5H)-оны, 2,5,7-замещенные производные, противоопухолевая активность

Синтезирован ряд новых 2,5,7-замещенных [1,3]тиазол [4,5-d]пиридазин-4(5H)-онов, исходя из 2,7-замещенных производных [1,3]тиазол[4,5-d]пиридазин-4(5H)-онов путем их алкилирования арилметилхлоридами, 2-хлорацетамидом и N-алкил(арил) замещенными α -хлорацетамидами. Строение и чистоту всех полученных веществ подтверждено данными ЯМР ¹H-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрическим анализом. Исследована противоопухолевая активность синтезированных соединений в опытах *in vitro* и установлено, что замена арильных заместителей в 5-м положении гетероциклической системы (**7a**, **b**) на алкильный (**7e**), алкиламидный (**7l**) или ариламидный (**7d**, **fk**, **m**) приводит к снижению чувствительности клеток рака. Сравнение уровней митотической активности исследуемых соединений указывает на значительную роль заместителя в положении 5 базового

гетероцикла на его специфику и величину. В условиях эксперимента заявленные соединения в концентрации 10^{-5} моль/л обнаружили способность подавлять рост злокачественных клеток, охватывающих практически весь спектр онкологических заболеваний человека.

S.A.Demchenko, L.S.Bobkova

SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY OF 2,5,7-SUBSTITUTED [1,3]THIAZOLO[4,5-d]PYRIDAZINE-4(5H)-ONES

Key words: [1,3]thiazolo[4,5-d]pyridazine-4(5H)-ones, 2,5,7-substituted derivatives, antitumor activity

SUMMARY

Synthesized a series of new 2,5,7-substituted [1,3] thiazole [4,5-d] pyridazine-4 (5H)-ones from 2,7- substituted derivatives [1,3] thiazole [4,5-d] pyridazine-4 (5H)-ones by their alkylation arylmethylchlorides, 2-chloroacetamide and N-alkyl (aryl)-substituted α -chloroacetamide. The structure and purity of the obtained compounds was confirmed by ^1H NMR spectroscopy and liquid chromatography-spectrometric analysis. Investigated the antitumor activity of the synthesized compounds in experiments *in vitro* and found that the substitution of aryl substituents in the fifth position of the heterocyclic system (**7a, b**) on the alkyl (**7e**), alkylamido (**7l**) or arylamido (**7d, fk, m**) leads to a decrease sensitivity of cancer cells. Comparison of the mitotic activity of these compounds indicates a significant role in the fifth position on the heterocycle and its specific value. Under the experimental conditions stated in compound concentrations of 10^{-5} mol / l found the ability to inhibit the growth of malignant cells that cover the entire range of human cancers.

СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЕКСПЕРТНИХ ОЦІНОК З ВИЗНАЧЕННЯ КОМПЕТЕНЦІЙ ПРОВІЗОРА АПТЕКИ

Ключові слова: компетенції спеціалістів фармації, метод експертних оцінок, статистичний аналіз

Постановка проблеми та її зв'язок з важливими науковими та практичними завданнями

Своєчасність визначення і реалізації компетентної моделі підготовки спеціалістів фармації (СФ) підтверджено необхідністю реформування вітчизняної освітньої системи, зокрема фармацевтичної, визначеної у проектах законів України «Про освіту», «Про вищу освіту», акцент у яких робиться саме на компетенціях.

Водночас, з огляду на сучасні процеси в фармації – впровадження стандартів належних фармацевтичних практик, спрямованість на інвестиційно-інноваційну модель розвитку галузі, поширення інформаційно-комунікативних технологій, високу конкуренцію і насиченість ринку лікарськими засобами, необхідним виявляється забезпечення ефективності діяльності СФ шляхом вибудови процесу управління персоналом на засадах компетенцій.

Таким чином, важливим завданням постає визначення компетенцій СФ, які зумовлюють високу ефективність виконання обов'язків на певних фармацевтичних посадах (ФП).

Аналіз публікацій

За результатами проведених нами досліджень, які були викладені у попередніх публікаціях, узагальнено зарубіжний досвід визначення компетенцій персоналу, запропоновано методологічні основи розробки моделей компетенцій СФ, науково-обґрунтовані моделі компетенції двох стратегічних посад фармацевтичної галузі – завідувача і провізора аптеки [1–4].

Виділення невирішених завдань та формулювання цілей статті

Оскільки у дослідженнях використано, насамперед, соціологічні наукові методи, то важливим аспектом є доведення репрезентативності та статистичної значущості отриманих результатів, що і стало метою цієї роботи.

Виклад основного матеріалу

Для визначення мінімальної кількості експертів (k_{\min}) використовували формулу [5]:

$$k_{\min} = 0.5 \cdot \left(\frac{3}{\alpha} + 5 \right), \quad (1)$$

де α – допустима похибка результатів експертизи.

Вірогідність даного дослідження було встановлено на рівні 99 % ($\alpha = 0,01$). Отже, мінімальна кількість експертів дорівнює $k_{\min} = 153$ особи. Для проведення експертної оцінки компетенцій провізора аптеки залучено 307 осіб.

Для оцінки та відбору компетенцій, які розрізняють ефективне та неефективне виконання обов'язків працівниками певної ФП, експертам були запропоновані такі запитання:

1) оцініть у балах (від 1 до 5), наскільки вказана характеристика дає змогу відокремити високоефективне виконання роботи на певній ФП від виконання на адекватному рівні;

2) оцініть у балах (від 1 до 5), чи виникнуть проблеми при виконанні роботи, якщо вказана характеристика не враховувалася при відборі або навчанні працівника, який обіймає певну ФП;

3) оцініть у балах (від 1 до 5) можливість включення вказаної характеристики до вимог, які висуваються до претендентів на певну ФП;

4) оцініть у балах (від 1 до 5) можливість розвитку вказаної характеристики у працівників, що обіймають певну ФП.

Статистичний аналіз експертних оцінок здійснювали, використовуючи програми «Microsoft Excel» та «STATISTICA 6.0», за такою послідовністю:

– кожному експерту присвоювали i -тий номер, де $i=1,2,3 \dots k$;

– кожній компетенції присвоювали j -тий номер, де $j = 1,2,3 \dots n$;

– кожному запитанню присвоювали f -тий номер, де $f=1,2,3,4$.

– оцінку на f -запитання, надану i -тим експертом щодо j -тої компетенції, позначали як Z_{ijf} ;

– підсумкову оцінку, надану i -тим експертом j -тій компетенції, позначали як Z_j , де

$$Z_j = \sum_{f=1}^4 Z_{ijf}$$

Надалі обчислювали підсумкові середні оцінки (\bar{Z}_j) певних компетенції, які надані групою експертів окремого регіону, за формулою:

$$\bar{Z}_j = \frac{\sum_{i=1}^k Z_j}{k} \quad (2)$$

Оцінки експертів (Z_j) характеризували стандартним відхиленням (S_{Z_j}) за формулою:

$$S_{Z_j} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^k (Z_j - \bar{Z}_j)^2}{k-1}} \quad (3)$$

Варіацію оцінок ($v_{Z_{ij}}$) визначали за допомогою коефіцієнта варіації, який обчислювали за формулою:

$$v_{Z_{ij}} = \frac{S_{Z_j}}{\bar{Z}_j} \quad (4)$$

Середньогрупові оцінки j -тої компетенції \bar{Z}_j обчислювали за формулою:

$$\bar{Z}_j = \frac{Z_j}{4} \quad (5)$$

Узгодженість оцінювання компетенцій групою експертів ($k>2$) характеризується коефіцієнтом конкордації Кендалла (W), який обчислювали за формулою [6]:

$$W = \frac{2 S}{k^2 n(n^2 - 1) - k \sum_{i=1}^k \sum_{t_j} (t_j^3 - t_j)} \quad (6)$$

де: S – сума квадратів відхилень рангів;

t_j – кількість пов'язаних рангів у ранжировці.

Для цього отримані середньогрупові оцінки ранжували у порядку зростання оцінок та одержували ранги компетенцій, надані групою експертів.

Значущість рангового множинного зв'язку у групі експертів встановлювали за гіпотезами, що наведені нижче.

H_0 = ранговий множинний зв'язок між ієрархіями рангів експертів не відрізняється від нуля.

H_1 = ранговий множинний зв'язок між ієрархіями рангів експертів вірогідно відрізняється від нуля.

Для перевірки гіпотез обчислювали значення критерію Пірсона (χ^2 – критерій) за формулою [6]:

$$\chi^2 = (n-1) \cdot k \cdot W. \quad (7)$$

Якщо емпіричне значення статистичного критерію було більше, ніж значення табличне $\chi^2_{\text{табл}} = \chi^2(\alpha, n-1)$, то ранговий множинний зв'язок (узгодженість оцінок експертів) вважали не випадковим та значущим.

Узгодженість середньогрупових оцінок у двох групах експертів a і b визначали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена ($R_s(a, b)$):

$$R_s(a, b) = 1 - \frac{6 \cdot \sum_{j=1}^n (d_j)^2}{n \cdot (n^2 - 1)}, \quad (8)$$

де: d_j – різниця між рангами середньогрупових оцінок компетенцій;

n – кількість оцінюваних компетенцій.

Значущість кореляційного зв'язку між розподілом рангів у двох групах експертів встановлювали за гіпотезами, що наведені нижче.

H_0 = кореляція між ієрархіями рангів груп a та b не відрізняється від нуля.

H_1 = кореляція між ієрархіями рангів груп a та b вірогідно відрізняється від нуля.

Перевірку гіпотез здійснювали, порівнюючи емпіричне значення (R_s) із значенням критичним ($R_{s \text{ критич}}$), де $R_{s \text{ критич}} = 0,83$ ($p \leq 0,01$), для $n=9$; $R_{s \text{ критич}} = 0,76$ ($p \leq 0,01$), для $n=11$ [7].

Якщо емпіричне значення досягало або перевищувало критичне значення, кореляцію вважали статистично значущою.

Узагальнену середню оцінку обчислювали за об'єднаною оцінкою лише тих груп експертів, між якими було встановлено не випадкову статистично значущу узгодженість.

За результатами проведеного статистичного аналізу:

- компетенції, узагальнена середня оцінка яких дорівнювала мінімальній, тобто одиниці, вилучали зі списку;

- компетенції, узагальнена середня оцінка яких становила два бали, відносили до порогових, тобто обов'язкових для виконання роботи на певній ФП, але таких, що не дають змоги розрізнити високу і середню ефективність її виконання;

- компетенції, які отримали узагальнену середню оцінку від трьох до п'яти балів, були визнані диференційованими, тобто такими, що забезпечують високу ефективність виконання обов'язків певної ФП.

Зазначимо, що оцінки j -тої компетенції, надані i -тим експертом (Z_{ij}), а також підсумкові середні (\bar{Z}_j), обчислені за формулою (2), розподілялися у діапазоні між 4,00 та 20,00 балами, а середньогрупові оцінки (\bar{Z}_j), обчислені за формулою (5), – між 1,00 та 5,00 балами.

У табл. 1 надані результати первинного статистичного аналізу експертних оцінок кожної із десяти груп експертів, які взяли участь у дослідженнях. Зокрема, обчислення підсумкової середньої оцінки (\bar{Z}_j), її стандартного відхилення (S_{Z_j}) та варіації (V_{Zij}), середньогрупової (\bar{Z}_j) та ранжування середньогрупових оцінок.

Таблиця 1

Результати первинного статистичного аналізу оцінок експертів

Група, кількість експертів та статистичні показники її оцінок	Компетенції провізора аптеки								
	Аналітичне мислення	Здатність впливати	Командна робота	Міжособистіс- не розуміння	Спрямованість на пацієнта	Піклування про порядок, якість та акуратність	Налагодження відносин	Самоконтроль	Удосконалення кваліфікації
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. (κ=30)									
\bar{Z}_{ij}	8.93	14.20	10.30	18.67	19.10	14.93	9.20	14.60	17.97
$S_{Z_{ij}}$	1.20	3.80	1.74	1.40	0.99	3.29	1.21	3.48	2.30
$\nu_{Z_{ij}}$	0.13	0.27	0.17	0.07	0.05	0.22	0.13	0.24	0.13
\bar{Z}_j	2.23	3.55	2.58	4.67	4.78	3.73	2.30	3.65	4.49
Ранг \bar{Z}_j	1	4	3	8	9	6	2	5	7
2. (κ=38)									
\bar{Z}_{ij}	8.87	13.74	8.74	18.55	18.74	13.74	8.97	17.50	17.47
$S_{Z_{ij}}$	0.81	1.72	0.76	1.11	1.50	1.91	0.85	1.33	1.43
$\nu_{Z_{ij}}$	0.09	0.13	0.09	0.06	0.08	0.14	0.10	0.08	0.08
\bar{Z}_j	2.22	3.43	2.18	4.64	4.68	3.43	2.24	4.38	4.37
Ранг \bar{Z}_j	2	5	1	8	9	5	3	7	6
3. (κ=33)									
\bar{Z}_{ij}	13.85	9.18	18.49	8.70	19.27	13.49	9.06	17.58	17.85
$S_{Z_{ij}}$	1.79	1.31	1.15	0.77	1.35	1.75	0.86	1.50	1.44
$\nu_{Z_{ij}}$	0.13	0.14	0.06	0.09	0.07	0.13	0.10	0.09	0.08
\bar{Z}_j	3.46	2.30	4.62	2.17	4.82	3.37	2.27	4.39	4.46
Ранг \bar{Z}_j	5	3	8	1	9	4	2	6	7
4. (κ=35)									
\bar{Z}_{ij}	11.09	11.46	9.71	18.74	18.26	14.40	11.63	14.54	15.17
$S_{Z_{ij}}$	2.73	1.96	2.18	1.31	1.42	2.88	2.62	2.73	4.11
$\nu_{Z_{ij}}$	0.25	0.17	0.22	0.07	0.08	0.20	0.23	0.19	0.27
\bar{Z}_j	2.77	2.86	2.43	4.69	4.56	3.60	2.91	3.64	3.79
Ранг \bar{Z}_j	2	3	1	9	8	5	4	6	7
5. (κ=34)									
\bar{Z}_{ij}	14.00	14.85	12.50	12.65	15.29	13.32	14.68	14.47	16.94
$S_{Z_{ij}}$	4.02	3.39	2.79	3.80	3.49	3.24	3.70	3.31	2.53
$\nu_{Z_{ij}}$	0.29	0.23	0.22	0.30	0.23	0.24	0.25	0.23	0.15

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5. (κ=34)									
\bar{Z}_j	3.50	3.71	3.13	3.16	3.82	3.33	3.67	3.62	4.24
Ранг \bar{Z}_j	4	7	1	2	8	3	6	5	9
6. (κ=22)									
\bar{Z}_{ij}	9.23	13.64	9.96	18.96	18.96	11.86	9.82	13.50	13.55
$S_{z_{ij}}$	1.60	3.17	1.05	1.00	1.25	2.57	1.99	2.37	3.20
$v_{z_{ij}}$	0.17	0.23	0.11	0.05	0.07	0.22	0.20	0.18	0.24
\bar{Z}_j	2.31	3.41	2.49	4.74	4.74	2.97	2.45	3.38	3.39
Ранг \bar{Z}_j	1	7	3	8.5	8.5	4	2	5	6
7. (κ=19)									
\bar{Z}_{ij}	8.58	12.95	9.84	16.00	17.47	14.63	8.68	16.42	16.90
$S_{z_{ij}}$	0.51	3.31	1.57	3.32	1.90	2.22	0.95	3.02	3.09
$v_{z_{ij}}$	0.06	0.26	0.16	0.21	0.11	0.15	0.11	0.18	0.18
\bar{Z}_j	2.14	3.24	2.46	4.00	4.37	3.66	2.17	4.11	4.22
Ранг \bar{Z}_j	1	4	3	6	9	5	2	7	8
8. (κ=27)									
\bar{Z}_{ij}	11.44	12.65	9.74	18.88	19.47	12.56	10.80	15.80	16.88
$S_{z_{ij}}$	3.63	1.72	1.56	0.95	0.75	3.32	2.67	2.24	2.38
$v_{z_{ij}}$	0.32	0.14	0.16	0.05	0.04	0.26	0.25	0.14	0.14
\bar{Z}_j	2.86	3.16	2.43	4.72	4.87	3.14	2.70	3.95	4.22
Ранг \bar{Z}_j	3	5	1	8	9	4	2	6	7
9. (κ=35)									
\bar{Z}_{ij}	9.86	12.83	9.83	16.83	15.71	12.34	9.26	14.03	14.03
$S_{z_{ij}}$	1.63	4.03	1.15	2.42	3.87	2.73	1.31	3.26	3.03
$v_{z_{ij}}$	0.17	0.31	0.12	0.14	0.25	0.22	0.14	0.23	0.22
\bar{Z}_j	2.46	3.21	2.46	4.21	3.93	3.09	2.31	3.51	3.51
Ранг \bar{Z}_j	2.5	5	2.5	9	8	4	1	6.5	6.5
10. (κ=34)									
\bar{Z}_{ij}	13.26	13.04	12.22	12.07	14.30	14.04	11.70	15.33	17.11
$S_{z_{ij}}$	3.36	3.45	3.20	2.76	3.82	2.94	2.93	3.11	1.93
10. (κ=34)									
$v_{z_{ij}}$	0.25	0.26	0.26	0.23	0.27	0.21	0.25	0.20	0.11
\bar{Z}_j	3.31	3.26	3.06	3.02	3.57	3.51	2.93	3.83	4.28
Ранг \bar{Z}_j	5	4	3	2	7	6	1	8	9

Як це видно з табл. 1, результати первинного статистичного аналізу доводять, що отримані дані (експертні оцінки) у більшості груп розподіляються достатньо рівномірно, але для перевірки узгодженості думок експертів та підтвердження їх статистичної значущості необхідно визначити кореляційні зв'язки.

Для вирішення цього завдання ми обчислювали коефіцієнти конкордації Кендалла за формулою (6) та перевіряли їх статистичну значущість, обчислюючи χ^2 -критерій за формулою (7).

Результати перевірки узгодженості думок експертів окремих десяти груп, які брали участь у дослідженнях, наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Результати перевірки узгодженості думок експертів окремих груп

Групи	Коефіцієнт конкордації Кендалла, W	Емпіричне значення критерію Пірсона, χ^2 -критерій	Табличне значення критерію Пірсона	Висновок щодо узгодженості оцінок експертів
1	0,69677	167,2242	$\alpha=0,05$ 15,507	Узгоджені
2	0,88965	270,4547		Так само
3	0,88639	234,0063		-//-
4	0,58122	162,7414		-//-
5	0,13514	36,75779	$\alpha=0,01$ 20,090	-//-
6	0,69296	121,9604		-//-
7	0,66574	101,1927		-//-
8	0,70606	192,0475		-//-
9	0,45251	126,7040		-//-
10	0,24477	52,87088		-//-

Із табл. 2 видно, що рівень узгодженості думок експертів різних груп коливається. У групах 1, 2, 3, 8 він високий ($W \geq 0,70$), у групах 5, 6, 7, 9 – достатній ($0,45 \leq W \leq 0,69$), у групах 5 та 10, навпаки, низький ($W < 0,25$). При цьому, табличне значення критерію Пірсона як при $\alpha=0,05$, так і при $\alpha=0,01$, в усіх групах менше за обчислене емпіричне значення, що свідчить про статистично значущу не випадкову узгодженість думок експертів у групах.

Результати перевірки сили та напрямку міжгрупових кореляційних зв'язків шляхом обчислення коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена за формулою (8) наведено у табл. 3.

Т а б л и ц я 3

Коефіцієнти рангової кореляції Спірмена

Групи	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	1.000	0.887	0.200	0.883	0.267	0.879	0.917	0.883	0.891	0.417
2	0.887	1.000	0.059	0.937	0.402	0.857	0.879	0.962	0.920	0.418
3	0.200	0.059	1.000	-0.067	0.250	0.033	0.417	0.117	0.101	0.633
4	0.883	0.937	-0.067	1.000	0.317	0.762	0.817	0.900	0.857	0.317
5	0.267	0.402	0.250	0.317	1.000	0.318	0.467	0.467	0.227	0.517
6	0.879	0.857	0.033	0.762	0.318	1.000	0.795	0.879	0.911	0.226
7	0.917	0.879	0.417	0.817	0.467	0.795	1.000	0.867	0.849	0.667
8	0.883	0.962	0.117	0.900	0.467	0.879	0.867	1.000	0.950	0.483
9	0.891	0.920	0.101	0.857	0.227	0.911	0.849	0.950	1.000	0.412
10	0.417	0.418	0.633	0.317	0.517	0.226	0.667	0.483	0.412	1.000

Порівняння обчислених коефіцієнтів рангової кореляції із його критичним значенням $R_{с критич}$ = 0,68 ($p \leq 0,05$), для $n=9$; $R_{с критич}$ = 0,83 ($p \leq 0,01$), для $n=9$, довело, що високий статистично значущий зв'язок підтверджений між групами експертів 1, 2, 4, 7, 8, 9. У групі 6 виявлено статистично значущий зв'язок із групами 4 та 7, та високий статистично значущий зв'язок із групами 1, 2, 8, 9.

Навпаки, аналіз виявив неузгодженість думок зазначених груп із групами 3, 5, 10, тому оцінки експертів цих груп при обчисленні узагальненої середньої ми не враховували.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Здійснено статистичний аналіз результатів експертного оцінювання компетенцій провізора аптеки, зокрема, обчислено середні оцінки, їх стандартне відхилення

та варіацію, узагальнені середньогрупові оцінки, узгодженість у ранжуванні компетенцій окремих та різних груп експертів, що підтверджує репрезентативність і статистичну значущість отриманих даних.

2. Запропоновані й опрацьовані методичні підходи доцільно використовувати при визначенні компетенцій спеціалістів інших ФП.

1. *Галій Л.В.* Наукове узагальнення зарубіжного досвіду визначення компетенцій персоналу // Фармацевтичний журнал. –2009. – № 2. – С. 40–44.

2. *Толочко В.М., Галій Л.В.* Методологічні основи визначення компетенцій спеціалістів фармації // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 2 (10).– С. 94–97.

3. *Галій Л.В.* Наукове обґрунтування моделі компетенцій провізора аптеки // Фармаком. –2009. – № 3. – С. 58–62.

4. *Галій Л.В.* Розробка моделі компетенцій завідувача аптеки // Фармацевтичний журнал. –2009. – № 4. – С.59–64.

5. *Гайдышев И.* Анализ и обработка данных: специальный справочник / *И.Гайдышев.* – СПб. : Питер, 2001. – 752 с.

6. *Никитина Н.Ш.* Математическая статистика для экономистов: Учеб. пособие / *Н.Ш.Никитина.* – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ИНФРА–М; Новосибирск: Изд-во НГТУ, 2001. – 170 с.

7. *Большев Л.Н.* Таблицы математической статистики / *Л.Н.Большев, Н.В.Смирнов.* – М. : Наука, 1983. – 416 с.

Надійшла до редакції 25.11.2011.

Л.В.Галій, Т.Н.Серопян

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭКСПЕРТНЫХ ОЦЕНОК ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ КОМПЕТЕНЦИЙ СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦИИ

Ключевые слова: компетенции специалистов фармации, метод экспертных оценок, статистический анализ

Проведены первичный и вторичный статистические анализы экспертных оценок по определению компетенций провизора аптеки. Рассчитаны средние оценки, их стандартное отклонение и вариация, обобщенные среднегрупповые оценки. Определена согласованность в ранжировании компетенций среди отдельных и разных групп экспертов, что подтверждает репрезентативность и статистическую значимость полученных данных.

L.V.Galiy, T.M.Seropyan

STATISTICAL ANALYSIS OF EXPERT JUDGMENTS BY DETERMINATION OF PHARMACY SPECIALISTS COMPETENCIES

Key words: pharmacy specialists competencies, peer review method, statistical analysis

S U M M A R Y

The primary and secondary statistical analysis of expert judgments by determination of pharmacist competencies has been carried out. The average estimates, their standard deviation and variation, aggregate average group estimates have been calculated. The consistency in ranking of competencies in individual and between different groups of experts, that confirms the representativeness and statistical significance of the data has been determined.

ВИВЧЕННЯ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ЯК ЕЛЕМЕНТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АЗИТРОМІЦИН, КАПСУЛИ ПО 500 МГ

Ключові слова: фармацевтична розробка, біоеквівалентність, випробування на розчинення, азитроміцин

Лікарські форми (ЛФ) азитроміцину широко представлені на ринку України. Серед твердих ЛФ у наявності таблетки, вкриті оболонкою, та капсули. Дозування у ЛФ становить 250 мг та 500 мг. З метою розширення асортименту та для задоволення ринку ТОВ «АСТРАФАРМ» поставило завдання додати до номенклатури випуску до капсул з дозуванням по 250 мг ще дозування по 500 мг. Однією зі складової фармацевтичної розробки [1] є дослідження з еквівалентності лікарських засобів (ЛЗ). При реєстрації додаткового дозування йдеться про «по суті аналогічні препарати» та для цієї процедури в даному разі вимагається проведення випробування на розчинення згідно з Додатком А [2].

Виходячи з вищенаведеного, метою даного дослідження було проведення вивчення біоеквівалентності за методикою випробування на розчинення для ЛЗ «АЗИТРОМІЦИН-АСТРАФАРМ», капсули по 500 мг у порівнянні з референтним препаратом такого самого дозування.

Експериментальна частина

Об'єкти дослідження, застосовані реагенти та обладнання

Об'єктами дослідження були такі лікарські засоби: «АЗИТРОМІЦИН-АСТРАФАРМ», капсули по 500 мг, серії 010110 та референтний препарат з дозуванням азитроміцину по 500 мг в одиниці дозованого ЛЗ.

У роботі було використано реактиви і розчинники: РСЗ азитроміцину серії 60308062; 2-нітробензальдегід партії НБ 2544; кислота оцтова льодяна партії 73250; кислота хлористоводнева концентрована партії 02.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр «Scinco», ваги електронні «Precisa XT 220A», мірний посуд класу А.

Умови випробування на розчинення

Прилад з лопаттю (50 об/хв); середовища розчинення (СР) рН 1.2, рН 4.6, рН 6.8; об'єм СР – 900 мл; температура СР – $(37,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$; час відбору проб – 10, 15, 20, 25 хв.

Загальна методика кількісного визначення азитроміцину

Готують стандартний розчин у кислоті оцтовій льодяній з концентрацією азитроміцину близько 0,5 мг/мл. Потім у вісім мірних колб, місткістю 25 мл поміщають по 2 мл: стандартного розчину, СР та кислоти оцтової льодяної (компенсаційний розчин). У кожен колбу додають по 4 мл 0,4 % розчину 2-нітробензальдегіду в кислоті оцтовій льодяній та ретельно перемішують. У кожен колбу додають по 6 мл кислоти хлористоводневої концентрованої, перемішують, доводять об'єм розчину кислотою оцтовою льодяною до позначки та перемішують і витримують протягом 25 хв. Вимірюють оптичну густину стандартного та випробуваних розчинів на спектрофотометрі за довжиною хвилі 488 нм у кюветі з шаром завтовшки 1 см на фоні компенсаційного розчину. Розраховують ступінь вивільнення азитроміцину в умовах випробування на розчинення за валідованою раніше методикою [3, 4]. Процедуру виконують двічі для отримання результатів для 12 одиниць дозованого ЛЗ.

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 та 2 наведено результати вивільнення азитроміцину для ЛЗ «АЗИТРОМІЦИН-АСТРАФАРМ», капсули по 500 мг та референтного препарату та середнє квадратичне відхилення (СКВ).

Таблиця 1

Результати вивільнення для ЛЗ «АЗИТРОМІЦИН-АСТРАФАРМ», капсули по 500 мг та референтного препарату

№ СР	«АЗИТРОМІЦИН-АСТРАФАРМ, капсули по 500 мг»				Референтний препарат			
	10	15	20	25	10	15	20	25
0,1 М розчин хлористоводневої кислоти								
1	41,85%	58,36%	73,60%	79,83%	66,11%	78,07%	85,18%	93,87%
2	56,43%	75,33%	86,06%	87,96%	60,55%	78,45%	84,97%	92,97%
3	49,14%	81,81%	91,78%	95,11%	57,90%	77,48%	78,32%	86,48%
4	64,43%	73,65%	85,56%	88,13%	58,91%	73,19%	84,44%	87,20%
5	65,33%	81,23%	89,60%	88,83%	60,47%	73,00%	79,18%	92,71%
6	67,91%	77,61%	81,09%	84,19%	57,76%	78,14%	84,93%	92,99%
7	62,19%	75,69%	88,40%	85,07%	71,11%	79,74%	87,91%	94,86%
8	59,76%	79,26%	89,49%	84,26%	67,22%	80,12%	85,88%	95,94%
9	74,41%	80,80%	86,67%	88,24%	59,57%	79,14%	81,05%	88,46%
10	61,86%	63,39%	74,90%	84,03%	67,24%	74,86%	86,25%	89,18%
11	53,62%	80,34%	85,56%	85,46%	67,97%	74,67%	80,09%	95,68%
12	47,05%	69,73%	76,78%	82,88%	66,09%	79,80%	86,74%	96,95%
Середнє	58,67%	74,77%	84,12%	86,17%	63,41%	77,22%	83,75%	92,27%
СКВ	9,41%	7,47%	6,10%	3,85%	4,65%	2,60%	3,21%	3,58%
буфер рН 4,6								
1	47,4%	71,3%	83,0%	89,3%	47,78%	76,03%	85,37%	91,63%
3	34,9%	55,7%	82,8%	89,6%	46,56%	78,86%	85,71%	92,04%
3	56,4%	77,4%	87,3%	95,0%	46,04%	76,91%	85,56%	90,54%
4	57,0%	77,5%	88,8%	95,3%	39,92%	77,61%	85,19%	91,22%
5	40,9%	59,6%	77,7%	85,2%	43,37%	78,75%	85,51%	90,75%
6	46,6%	64,4%	79,8%	88,7%	43,62%	77,52%	85,53%	91,29%
7	48,8%	73,4%	88,2%	95,4%	47,78%	74,49%	84,53%	92,54%
8	34,3%	58,2%	80,0%	87,5%	43,19%	77,32%	84,86%	92,95%
9	68,3%	79,6%	84,4%	89,4%	47,73%	73,07%	83,03%	91,45%
10	38,3%	63,4%	83,8%	90,9%	41,61%	76,07%	84,34%	92,13%
11	44,1%	64,9%	78,0%	85,2%	47,59%	77,21%	84,66%	93,47%
12	45,6%	72,2%	81,7%	87,6%	46,99%	75,21%	83,00%	90,38%
Середнє	46,87%	68,13%	82,95%	89,91%	45,18%	76,59%	84,77%	91,70%
СКВ	9,88%	8,17%	3,75%	3,61%	2,73%	1,71%	0,93%	0,96%
буфер рН 6,8								
1	46,91%	58,40%	76,86%	84,58%	54,7%	76,7%	86,1%	92,0%
3	49,69%	73,62%	83,23%	90,29%	54,7%	75,4%	85,5%	93,7%
3	52,99%	66,52%	82,72%	89,85%	40,7%	76,4%	86,3%	94,0%
4	50,50%	63,63%	78,85%	88,69%	45,4%	76,7%	85,9%	93,2%
5	45,00%	76,94%	86,70%	96,65%	56,2%	77,1%	86,3%	94,6%
6	44,04%	58,38%	74,16%	85,11%	45,9%	75,5%	83,5%	94,2%
7	58,00%	65,40%	80,14%	93,55%	56,4%	76,0%	84,5%	93,0%
8	47,20%	63,01%	76,87%	87,58%	56,3%	74,6%	84,7%	91,9%

9	70,00%	73,33%	87,26%	96,98%	44,0%	74,1%	84,6%	93,1%
10	67,77%	69,53%	80,60%	86,82%	45,4%	76,0%	84,3%	94,1%
11	55,67%	66,79%	88,43%	98,38%	57,8%	76,4%	83,8%	92,8%
12	60,51%	73,31%	81,83%	90,24%	49,3%	73,2%	84,3%	92,3%
Середнє	54,02%	67,40%	81,47%	90,73%	50,58%	75,69%	84,98%	93,24%
СКВ	8,61%	6,07%	4,47%	4,68%	6,04%	1,17%	1,01%	0,88%

Графічне зображення отриманих результатів наведено на рис. 1–6.

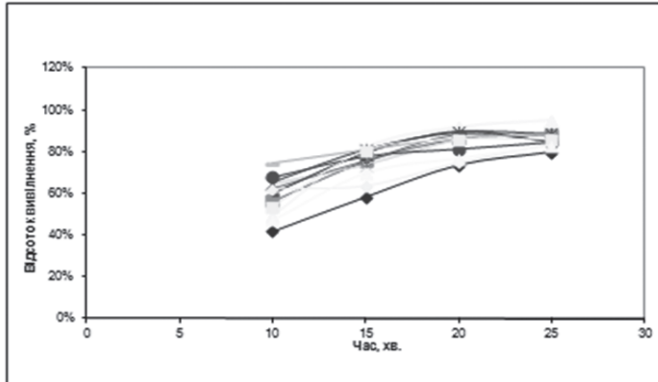


Рис. 1. Криві вивільнення азитроміцину для ЛЗ «АЗИТРОМИЦИН-АСТРАФАРМ, капсули по 500 мг» в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти

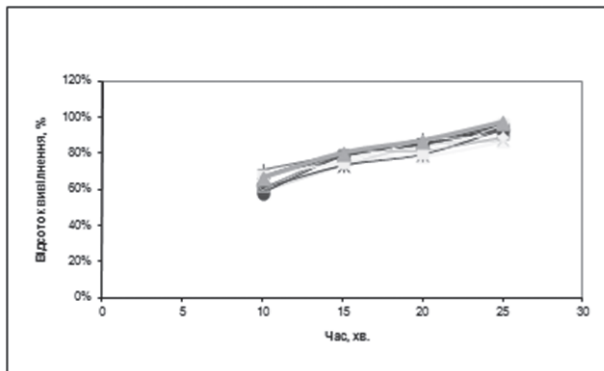


Рис. 2. Криві вивільнення азитроміцину для референтного препарату в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти

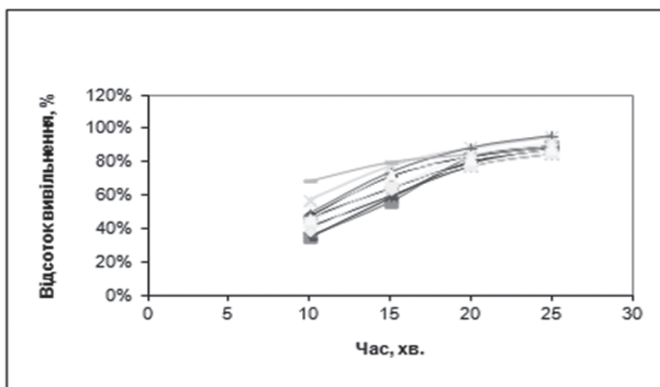


Рис. 3. Криві вивільнення азитроміцину для ЛЗ «АЗИТРОМИЦИН-АСТРАФАРМ, капсули по 500 мг» в буфері рН 4,6

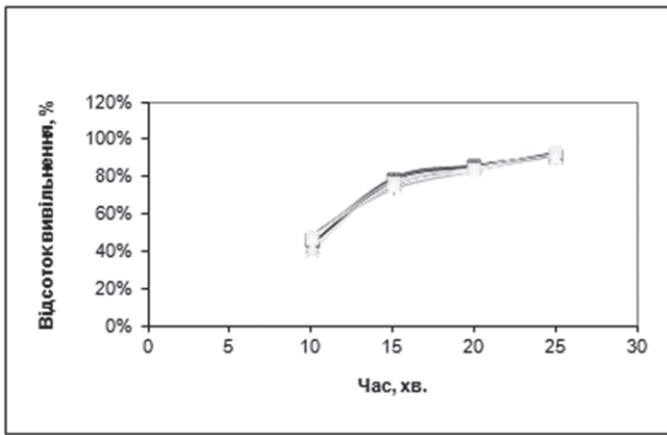


Рис. 4. Криві вивільнення азитроміцину для референтного препарату в буфері рН 4,6

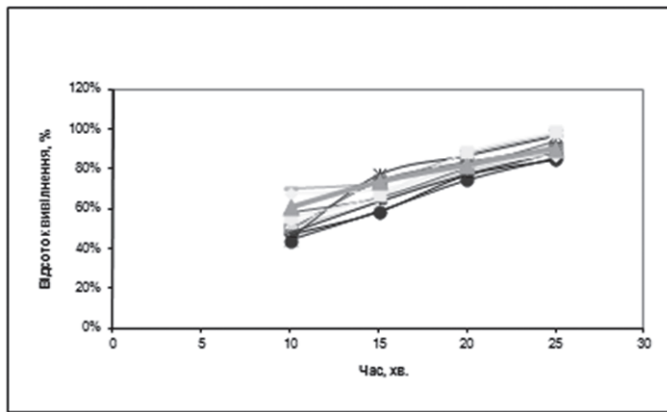


Рис. 5. Криві вивільнення азитроміцину для ЛЗ «АЗИТРОМИЦИН-АСТРАФАРМ, капсули по 500 мг» в буфері рН 6,8

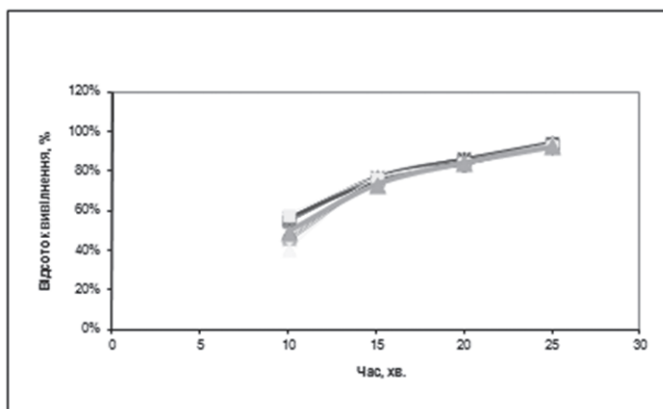


Рис. 6. Криві вивільнення азитроміцину для референтного препарату в буфері рН 6,8

У табл. 2 наведено отримані значення коефіцієнтів подібності для різних СР. Отже, вони більше за коефіцієнт прийнятності.

Т а б л и ц я 2
Значення коефіцієнтів подібності

Середовище розчинення	Коефіцієнт подібності (f_2)	Коефіцієнт прийнятності
0,1 М розчин хлористоводневої кислоти	68,9	50
Буфер рН 4,6	66,8	
Буфер рН 6,8	64,7	

Таким чином, можна вважати ЛЗ «АЗИТРОМИЦИН-АСТРАФАРМ, капсули по 500 мг» подібним до референтного препарату.

В и с н о в к и

1. Лікарський засіб «АЗИТРОМИЦИН-АСТРАФАРМ», капсули по 500 мг, який створено в процесі фармацевтичної розробки та відповідно до вимог Настанови 42-7.1.2005 є подібним до референтного препарату, що доступний на ринку України.

2. Результати проведеної роботи стали складовою частиною досліджень, на підставі яких було зареєстровано ЛЗ «АЗИТРОМИЦИН-АСТРАФАРМ», капсули по 500 мг РП UA/2390/01/02, наказ МОЗ України № 750 від 01.09.10.

1. Настанова 42-3.1.2004. Настанова з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка.

2. Настанова 42-7.1.2005. Настанова з якості. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності.

3. Шкляєв С.А., Цуркан О.О., Колядич О.П., Кулікова О.О. // Фармацевтичний журнал. – 2010. – № 6 – С. 50–55.

4. Шкляєв С.А., Цуркан О.О., Колядич О.П., Кулікова О.О. // Фармацевтичний журнал. – 2011. – № 1 – С. 64–68.

Надійшла до редакції 04.11.2011.

С.А.Шкляєв, О.А.Кулікова

ИЗУЧЕНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ КАК ЭЛЕМЕНТА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «АЗИТРОМИЦИН», КАПСУЛЫ ПО 500 МГ

Ключевые слова: фармацевтическая разработка, биоэквивалентность, испытание на растворимость, азитромицин

Проведена фармацевтическая разработка и внедрение в производство лекарственного средства «Азитромицин», капсулы по 500 мг. Указанный препарат является эквивалентным референтному препарату, который зарегистрирован в Украине в соответствии с требованиями к исследованию биодоступности и биоэквивалентности.

S.A.Shklyayev, O.A.Kulikova

BIOEQUIVALENCE STUDY AS COMPONENT OF THE PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT FOR THE AZITHROMYCIN CAPSULES 500 MG.

Key words: pharmaceutical development, bioequivalence dissolution testing, azithromycin

SUMMARY

Pharmaceutical development is carried out and the medicine Azithromycin, capsules 500 mg introduced into production. The medicine is equivalent to the reference preparation, which was registered in Ukraine, in accordance with the requirements of the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence.

ТЕОРЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ СТАНУ РОЗРОБКИ І ВПРОВАДЖЕННЯ НОВИХ ВІТЧИЗНЯНИХ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ З НІМЕСУЛІДОМ

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, німесулід, м'які лікарські форми, промислова фармація

Сучасний світовий ринок лікарських засобів має свої певні особливості – це великий вибір та різноманітність асортименту. Приблизно 8% усього фармацевтичного промислового виробництва становлять м'які лікарські форми.

Як відомо, пероральне та парентеральне застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЛЗ) навіть у невеликих дозах може призвести до розвитку побічних дій, насамперед з боку шлунково-кишкового тракту. Тому, застосування НПЛЗ у вигляді м'яких лікарських форм для місцевої дії – реальна альтернатива іншим лікарським формам. Серед НПЛЗ при лікуванні захворювань опорно-рухового апарату найпопулярніші та безпечні препарати – селективні НПЛЗ (німесулід, мелоксікам), що пов'язано з малою частотою побічних реакцій та високою терапевтичною активністю. На фармацевтичному ринку України значна частина цих препаратів у вигляді м'яких лікарських форм іноземного виробництва, нові вітчизняні препарати представлені незначним асортиментом. Незважаючи на це, в нашій державі промислове виробництво нестероїдних протизапальних препаратів (НПП) у вигляді м'яких лікарських форм, особливо у вигляді гелів, розвивається у наш час повільно. Номенклатура вітчизняних препаратів даної групи досить обмежена.

Найближчим аналогом є ремесулід гель, обсяг виробництва якого не задовольняє потреб національного ринку.

Метою є висвітлення теоретичного аналізу стану розробки і впровадження м'яких лікарських форм з німесулідом.

В результаті бурхливого розвитку фармацевтичної промисловості постійно збільшується кількість як оригінальних, так і генеричних лікарських препаратів, а також підвищується різноманітність їх найменувань та лікарських форм, але кількість ефективних і доступних вітчизняних лікарських засобів є обмеженою. Таким чином, при зростаючому обсягу інформації про етіопатогенез, клініку, сучасні методи діагностики захворювань лікар стикається з об'єктивними труднощами відносно систематизації величезного інформаційного матеріалу, що стосується як існуючих, так і нових лікарських препаратів, які постійно надходять на ринок. Це, у свою чергу, знижує якість та ефективність лікарської допомоги, пропонованої населенню. У таких обсягах номенклатури препаратів виробництва вітчизняних та зарубіжних фірм лікарю-ревматологу буває доволі важко зорієнтуватися і вибрати для пацієнта оптимальний курс лікування. Далеко не для кожного хворого виправдане застосування дорогих новітніх препаратів. Водночас далеко не завжди курс лікування дешевим препаратом обходиться дешевше, ніж дорогим, адже курс лікування першим може включати необхідність застосування додаткових лікарських засобів, чого не вимагає другий. [7]

Вирішення проблеми раціонального використання лікарських засобів стає актуальним завданням охорони здоров'я.

Поняття «раціональне використання ліків» включає три взаємозв'язані аспекти: клінічну ефективність, безпеку і економічну ефективність лікування. Розробкою перших двох аспектів займається фармакологія та клінічна фармакологія, а останнього – фармакоекономіка. Якщо для більшості практикуючих лікарів економічна оцінка різних препаратів зводиться до порівняння їх вартості, то фармакоекономічний підхід дає змогу оцінити ефективність використання ресурсів охорони здоров'я, спрямованих на фармакотерапію, інші медичні та фармацевтичні послуги, а також дозволяє проводити порівняльний комплексний аналіз різних схем лікування.

Ревматичний артрит (РА) є найчастішим запальним захворюванням суглобів, поширеність якого в популяції становить близько 1 %, а економічні втрати для суспільства можна порівняти з втратами, що зумовлені ішемічною хворобою серця. Через 10 – 15 років від початку хвороби близько 90 % пацієнтів втрачають працездатність. Ревматичні захворювання (РЗ) призводять до зменшення тривалості життя пацієнтів в середньому на 5–10 років. Понад 25 % пацієнтів потребують дорогого консервативного або оперативного лікування [6].

За сучасними уявленнями, в основі розвитку і прогресування РЗ лежить генералізований дефект імунорегуляторних механізмів, що визначають розвиток клітинних і гуморальних імунних реакцій. Це призводить до хронічного прогресуючого запалення, що зачіпає різні органи і системи організму людини. У ряді випадків РЗ перебігають швидко і з множинним ураженням суглобів, розвитком резистентності до терапії, що проводиться, і важкими порушеннями функцій внутрішніх органів [5].

На початку 80-х років ХХ ст. ВООЗ сформулювала основні вимоги до сучасного лікарського засобу (ЛЗ): ефективність, безпека, доступність і прийнятність для пацієнта. Сьогодні національними службами охорони здоров'я майже в усіх країнах світу, в тому числі в Україні, впроваджені відповідні організаційні заходи щодо регулювання на державному рівні цих вимог (таблиця).

Т а б л и ц я

Регуляторні вимоги до створення нових лікарських засобів

Якість і валідність	Терапевтична ефективність та біологічна доступність	Безпека застосування	Науково обґрунтована інформація
<ul style="list-style-type: none"> • перевірка якості як фрагмент процедури реєстрації препарату • формування норм і стандартів • ліцензування засобів виробництва і персоналу • інспектування засобів виробництва та продукції • контроль якості препаратів 	<ul style="list-style-type: none"> • перевірка ефективності як фрагмент процедури реєстрації препарату • надання дозволу на проведення клінічних випробувань 	<ul style="list-style-type: none"> • перевірка безпеки як фрагмент процедури реєстрації препарату • моніторинг АОН-інформування про АОР, відкликання препаратів 	<ul style="list-style-type: none"> • перевірка і затвердження інструкцій для медичного застосування та маркування препаратів • регулювання реклами та просування ЛЗ на ринку

В основу їх реалізації покладено співвідношення користь/ризик, яке є головним критерієм при проведенні раціональної індивідуальної фармакотерапії за принципами доказової медицини.

Під поняттям користь/ризик розуміють користь від застосування ЛЗ, яка може бути визначена за ступенем зниження тяжкості перебігу захворювання. Вона складається з трьох параметрів:

- ступеня забезпечення виліковування (видужання), зменшення тяжкості перебігу захворювання чи вираженості симптомів захворювання при застосуванні препарату у хворого;
- інтенсивності реакції організму хворого на ЛЗ;
- тривалості реакції організму хворого на ЛЗ.

Оцінка ризику включає поетапний процес, який потребує ідентифікації, підтвердження, характеристики (в тому числі, ідентифікації визначаючих факторів ризику) та визначення кількості небезпечних факторів щодо безпеки застосування препарату в групі населення, в якій застосовується ЛЗ. [3; 4].

Принципово до груп ризику хворих щодо розвитку побічної дії належать:

- діти раннього віку (особливо недоношені та новонароджені), особи похилого та старечого віку (паспортний вік не завжди відповідає біологічному), вагітні;
- хворі з ураженням органів біотрансформації та екскреції лікарських речовин або їх активних метаболітів;
- хворі з обтяженим анамнезом (алергологічним тощо);
- хворі, які тривалий період отримують фармакотерапію;
- хворі, які отримують одночасно понад 4 ЛЗ (розвиток фармакодинамічних і фармакокінетичних процесів стає непередбаченим);
- хворі, які отримують ЛЗ, що викликають однакові побічні дії.

Наприклад, чинниками розвитку побічних дій при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів (НПП) є:

1. Доведені фактори ризику:

- вік хворих (понад 65 років);
- наявність патології з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) в анамнезі (пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, шлунково-кишкові кровотечі);
- вживання НПП у високих дозах або одночасне застосування кількох НПП;
- одночасне застосування глюкокортикоїдів;
- тривале (понад 3 міс) застосування НПП;
- комплексна терапія із застосуванням антикоагулянтів та антиагрегантів.

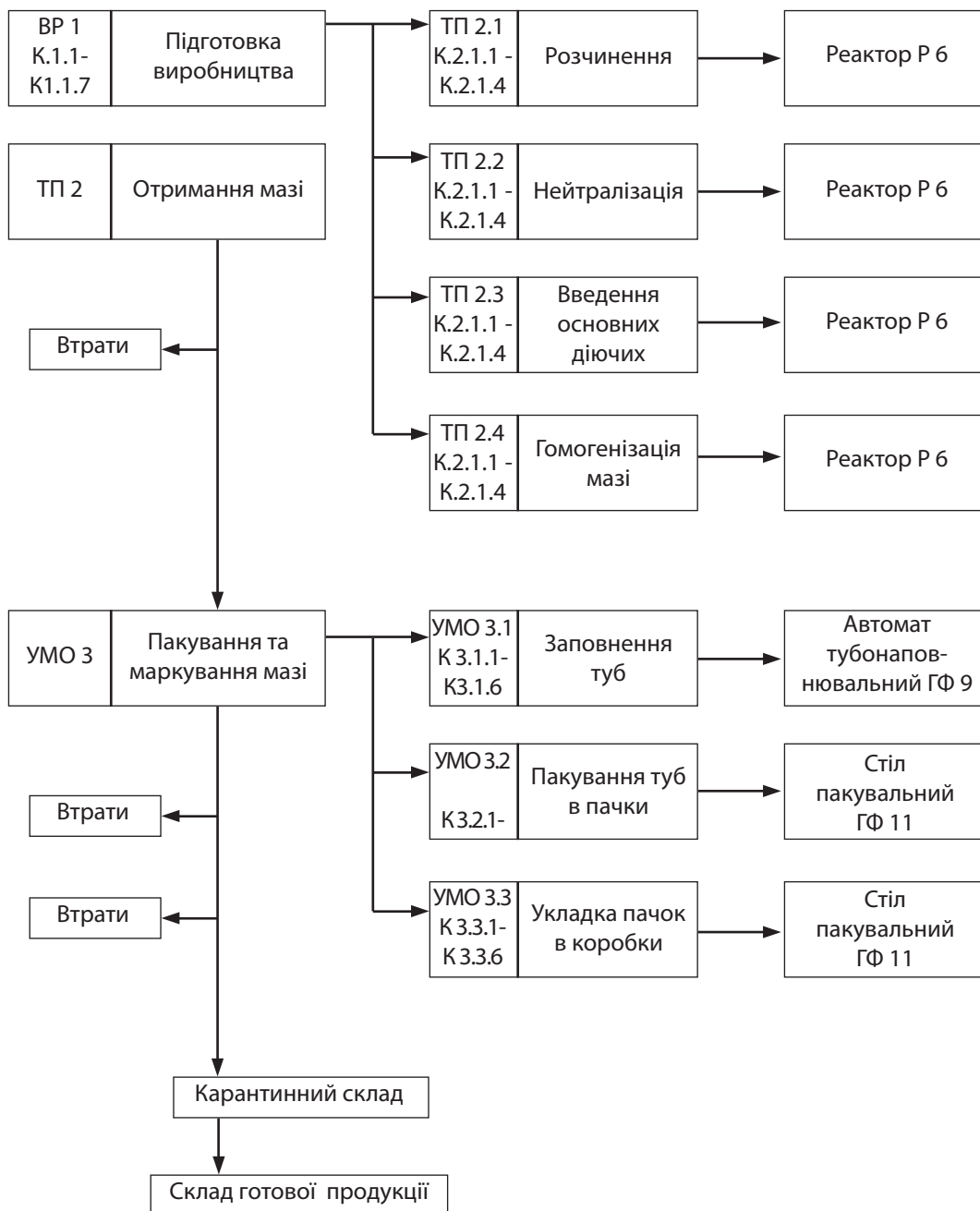
2. Вірогідні фактори ризику:

- наявність ревматоїдного артрити;
- жіноча стать;
- тютюнопаління;
- зловживання/вживання алкоголю;
- інфікування *Helicobacter pylori* [1; 2].

Узагальнюючи результати теоретичного аналізу, доходимо висновку, що створення нової м'якої лікарської форми з німесулідом як доступного, ефективного та безпечного засобу місцевої дії є актуальною науковою розробкою для вітчизняної промислової фармації.

Нами обґрунтовано технологічну схему виробництва м'якої лікарської форми – мазі з німесулідом, представлену на рис. 1 (Блок-схема).

Рис. 1. Блок-схема технологічного процесу виробництва м'якої лікарської форми



В и с н о в к и

Проведені дослідження довели, що вітчизняним фармацевтичним підприємствам необхідно розширити номенклатуру м'яких лікарських форм з німесулідом. Це надасть можливість краще забезпечити споживачів якісними та ефективними засобами місцевої дії для лікування запальних хвороб опорно-рухового апарату і помірної вартості.

1. *Бабак О.Я., Князькова И.И., Нестерцова И.А.* Применение нестероидных противовоспалительных средств в терапии. / *О.Я.Бабак, И.И.Князькова, И.А.Нестерцова* // Український терапевтичний журнал. – 2007. – № 2. – С. 1–4.
2. *Викторов А.П.* Ремесулид: новые горизонты противовоспалительной терапии // Провизор. – 2005. – № 18. – С. 23–25.
3. *Викторов А.П., Кучер В.Г., Кашиба А.В.* Проблемы применения анальгетиков-антипиретиков в соответствии с критериями их безопасности // Український ревматологічний журнал. – 2006. – № 2(24). – С. 4–9.
4. *Викторов А.П., Матвеева Е.В., Мальцев В.И.* Принципиальные подходы к оценке соотношения риск/польза при выборе лекарственного средства // Здоровье Украины. – 2006. – № 15–16. – С. 22–26.
5. *Farragher T.M., Goodson N.J., Naseem H. et al.* (2008) Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid and inflammatory arthritis polyarthritis Arthritis Rheum., 58: 359–369.
6. *Finckh A., Ciurea A., Brulhart L. et al.* (2010) Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? Ann. Rheum. Dis., 69: 387–393.
7. *Герболюк Н.Л.* Нестероїдні протизапальні та протиревматичні лікарські засоби у вітчизняній та світовій медичній практиці // Фармацевтичний журнал. – 2005. – № 5. – С. 64–70.

Надійшла до редакції 17.01.2012.

В.В.Довжук

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ РАЗРАБОТКИ И ВНЕДРЕНИЯ НОВЫХ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С НИМЕСУЛИДОМ

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, нимесулид, мягкие лекарственные формы, промышленная фармацевтика

В статье опубликованы результаты теоретического анализа состояния разработки и внедрения новых отечественных мягких лекарственных форм с нимесулидом. Автором обоснована разработка состава новой мягкой лекарственной формы – мази с нимесулидом.

V.V.Dovžuk

THEORETICAL ANALYSIS OF DESIGN AND IMPLEMENTATION OF NEW DOMESTIC SOFT DOSAGE FORMS WITH NIMESULIDE

Key words: non-steroidal anti-inflammatory, nimesulide, soft dosage forms, industrial pharmacy

S U M M A R Y

In an article published the results of theoretical analysis of the design and implementation of new domestic soft dosage forms with nimesulide. The author is the development of new soft dosage forms-ointment with nimesulide.

ВПЛИВ СЕРЕДОВИЩА НА ФІЗИКО-ХІМІЧНИЙ СТАН ПОВЕРХНІ МАГНІТНИХ НАНОЧАСТИНОК

Ключові слова: частки барію гексафериту, поверхня

Одним з напрямів розвитку нанотехнологій у фармації є використання наночасток магнітного матеріалу для створення фармацевтичних препаратів з магнітокерованими властивостями [6–11]. При створенні магнітокерованих фармацевтичних препаратів для внутрішнього застосування важливо прогнозувати поведінку магнітних наночастинок в умовах агресивного середовища шлунково-кишкового тракту. Відповідно до певних відділів шлунково-кишкового тракту значення показника концентрації катіонів гідрогену змінюється від 1,6 (агресивне кислотне середовище шлунка) до 9,0 (верхній відділ товстого кишечника) [1].

Специфіка магнітних властивостей малих часток зумовлена, крім ефектів розмірів та форми їх, і морфологією приповерхневого шару. Треба враховувати скошену геометрію відкритої поверхні часток, структурні та морфологічні дефекти (кути, загострення, багатоатомні виступи). У приповерхневому шарі відбувається скошення магнітних моментів. У малих частках поверхнево-дефектна магнітна структура може становити 20 % [5]. Оцінка стану та товщини магнітно збудженого приповерхневого шару часток під дією кислого та лужного середовищ, які імітують різні ділянки шлунково-кишкового тракту, дадуть змогу прогнозувати магнітну поведінку часток самостійно та у складі лікарської форми.

Мета роботи – дослідження зміни фізико-хімічного стану приповерхневого шару часток феритів в агресивному кислому та лужному середовищах.

Експериментальна частина

В роботі використовували частки барію гексафериту ($\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$), які були одержані методом хімічного співосадження [3] – вихідний зразок 1. Зразки 2 та 3 одержували обробкою вихідного зразку ($T=37^\circ\text{C}$, $t = 60$ хв) розчином HCl ($\text{pH}=1,6$) та розчином NaOH ($\text{pH}=9,0$) відповідно.

Визначення розміру часток проводили за допомогою скануючого електронного мікроскопа JSM-820 (JEOL). Для встановлення елементного складу часток використовували скануючий електронний мікроскоп з приставкою EDX. Рентгенівські спектри одержували за допомогою бомбардування зразків електронами з використанням напруги прискорення 20 кВ (відповідно лініям характеристичних спектрів феруму та кисню).

Кінетику розчинення досліджували відповідно до статті 2.9.3. ДФУ [1] при температурі 37°C та $\text{pH}=1,6$. Визначення концентрацій іонів у дослідному розчині проводили методом атомно-абсорбційної спектроскопії (спектрофотометр “Сатурн”) з атомізацією в повітряно-ацетиленовому полум’ї за таких умов: тиск – 0,2 МПа, температура полум’я – 2250°C .

Концентрації іонів дослідних зразків феритів визначали за методом градуювального графіка.

Результати досліджень та їх обговорення

Встановлення елементного складу дослідних зразків проводили аналізом одер-

жаних спектрів характеристичного рентгенівського випромінювання з об'єма та поверхні часток барію гексафериту (рис. 1).

Рентгенівські спектри, які відповідають значенням напруги 0,3–0,9 кеВ, характеризують елементний склад приповерхневого шару часток.

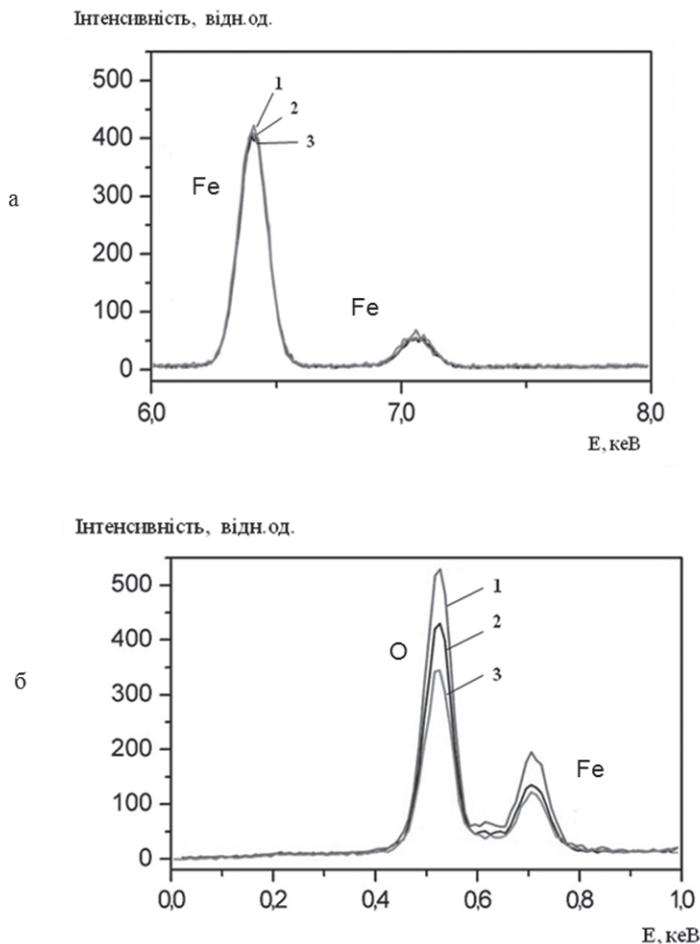


Рис. 1. Спектри характеристичного рентгенівського випромінювання з об'єма (а) та поверхні (б) часток $BaFe_{12}O_{19}$:

- 1– вихідний зразок;
- 2 – зразок після обробки розчином кислоти;
- 3– зразок після обробки розчином луку

Відповідно до проведених досліджень було встановлено відсутність змін за вмістом феруму в об'ємі часток для усіх зразків (рис. 1а). Для приповерхневого шару було зафіксовано зміни вмісту феруму та кисню. Після обробки зразків агресивними середовищами в обох випадках (зразки 2 та 3) вміст феруму зменшився на 30 %. Зменшення вмісту кисню після обробки розчином кислоти (зразок 2) становило майже ~15 %, після обробки розчином луку (зразок 3) – 30 %.

Одержані дані елементного складу зразків були доповнені результатами досліджень розчинності часток барію гексафериту у кислому середовищі (рН=1,6). Дослідження проводили з метою встановлення товщини шару, що змінює фізико-хімічний стан під впливом агресивного кислого середовища. Встановлені зміни концентрації катіонів феруму (III) та барію при розчиненні часток наведено в таблиці.

Т а б л и ц я 1

Умови та показники ступеня розчинності часток барію гексафериту в кислому середовищі

Час розчинення, хв	Концентрація, моль/л	
	Fe ³⁺	Ba ²⁺
30	$(1,45 \pm 0,04) \times 10^{-3}$	$(2,1 \pm 0,2) \times 10^{-4}$
60	$(1,63 \pm 0,03) \times 10^{-3}$	$(2,4 \pm 0,3) \times 10^{-4}$
90	$(1,71 \pm 0,05) \times 10^{-3}$	$(2,5 \pm 0,3) \times 10^{-4}$
120	$(1,84 \pm 0,02) \times 10^{-3}$	$(2,6 \pm 0,1) \times 10^{-4}$
150	$(2,13 \pm 0,06) \times 10^{-3}$	$(2,7 \pm 0,3) \times 10^{-4}$
180	$(2,98 \pm 0,20) \times 10^{-3}$	$(2,8 \pm 0,4) \times 10^{-4}$

При постійному значенні кислотності середовища (рН = 1,6) із збільшенням часу обробки часток спостерігається закономірне підвищення концентрації катіонів у розчині. Максимальний ефект ступеня розчинності спостерігався через три години перебування часток в агресивному середовищі. Суттєвих змін при подальшому розчиненні не відбувалося.

У подальшому вважали, що концентрація феруму та барію, які перейшли у розчин, відповідає об'єму частки, що розчинився.

Для встановлення товщі шару часток, що розчинився, використовували параметри розміру часток, які були встановлені електронно-мікроскопічними дослідженнями. Як випливає з рис. 2 частки мають пластинчасту шестигранну форму. Встановлена середня товщина часток становить $\langle h \rangle = 220$ нм.

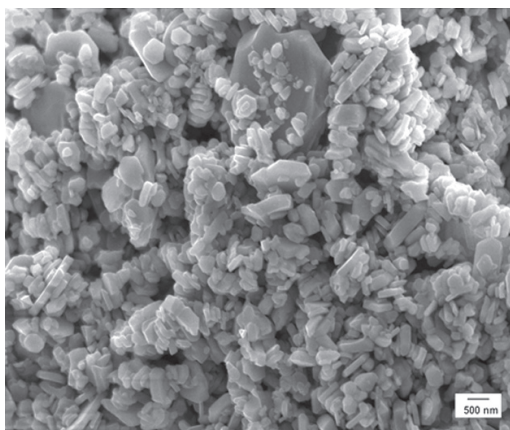


Рис. 2. Мікрофотографія часток BaFe₁₂O₁₉

Використовуючи в розрахунках максимальну концентрацію катіонів, які перейшли у розчин, масу наважки та встановлену середню товщину часток, було визначено товщину приповерхневого шару часток, який розчинився, 0,45 нм. Кристалева структура барію гексафериту відповідає (за міжнародною системою ASTM) гексагональній сингонії R₆mnc з параметрами ґратки: $a = 5.893 \text{ \AA}$, $c = 23.194 \text{ \AA}$ [5]. Встановлена товщина частки, що розчинилася, відповідає 0,2 параметру ґратки c або 4 шарам іонів Fe³⁺, які займають міжвузіль кристалевої структури гексафериту. В проведених розрахунках передбачалося, що стравлення відбувається переважно в базисній площині часток уздовж кристалографічної осі c з більш слабкою хімічною взаємодією [11].

В и с н о в к и

1. Вплив агресивного лужного та кислого середовищ призводить до стравлення ~ (10-15)% структурно-дефектного приповерхневого шару часток барію гексафериту (= 3,5 нм [2]) та не викликає змін фізико-хімічного стану їх об'ємної частки.

2. Розчинення часток феритів пов'язане з порушенням стехіометрії структурного складу та обмінних взаємодій зв'язків Fe-O-Fe на поверхні та в прилеглих шарах, прогнозовано вплине на "скошену" магнітну структуру приповерхневого шару, на магнітні характеристики в цілому, що має бути досліджено в подальшому.

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний центр». – 1-е вид. – Х.: РИРЕГ, 2001. – 556 с.

2. Камзин А.А., Штал Б.А., Клингельхофер Г.О. та ін. // ФТТ. – 2000. – Т.42, вып. 5. – С.873–878.

3. Коваль А.А., Левитин Е.Я., Цихановская И.В. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. статей. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2006. – Вип. XV, Т.1. – С.161–166.

4. Ольховик Л.П. Еволюція магнітних властивостей високоанізотропного феримагнетика $BaFe_{12}O_{19}$ при переході від макро- до нанокристалу: Дис. ... докт. фіз.-мат. наук: 01.04.11 / Л.П. Ольховик. – Харків, 2006. – 328 с.

5. Смит Я., Вейн Х. Ферриты: пер. с англ. – М.: Иностран. лит., 1962. – 504 с.

6. Emerich D., Thanos C. // J. Drug Target. – 2007. – Vol. 15, № 3. – P. 163–183.

7. Goya G., Grazu V., Ibarra M. // Current nanoscience. – 2008. – Vol. 4, №1. – P. 801–816.

8. Krishnan K. // IEEE Transactions on magnetic. – 2010. – Vol. 46, № 7. – P. 2523–2558.

9. Kumar C. Nanomaterials for medical diagnosis and therapy // Darmstadt, Germany: Wiley VCH, 2009. – 289 p.

10. Saiyed Z., Telang S., Ramchand C. // Indian J Eng. Mater. Sci. – 2004. – Vol.11. – P. 358–362.

11. Townes W.D., Fang J.H., Perrota A.J. // J.Kristallogr. – 1967. – Vol.125. – P. 437–449.

Надійшла до редакції 25.11.2011.

И.А.Ведерникова, Л.П.Ольховик, А.А.Коваль

ВЛИЯНИЕ СРЕДЫ НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПОВЕРХНОСТИ МАГНИТНЫХ ЧАСТИЦ

Ключевые слова: частицы гексаферрита бария, поверхность

С использованием электронно-микроскопических, рентгенографических исследований элементного состава и параметров размера частиц гексаферрита бария изучено влияние среды (рН = 1,6, рН = 9,0) на физико-химическое состояние поверхности частиц. Установлено стравливание до ~ (10–15) % структурно-дефектной приповерхностной области частиц и отсутствие изменений в структуре их объемной части.

I.A.Vedernikova, L.P.Ol'khovik, A.A.Koval

INFLUENCE OF THE MEDIUM ON PHYSICAL-CHEMICAL STATE OF THE SURFACE OF MAGNETIC PARTICLES

Key words: hexaferrite of barium particles, surface

S U M M A R Y

The influence of the medium (pH = 1.6, pH = 9.0) on the physico-chemical state of the particle surface were studied using electron microscopy, X-ray studies of elemental composition and particle size parameters of barium hexaferrite. It was determined the etching up to ~ (10–15) % structural-defective surface region of the particles and stability of the structure of the bulk part.

ВИЗНАЧЕННЯ ДОМІШОК КУПРУМУ У СУБСТАНЦІЇ ГЛІЦИНУ

Ключові слова: гліцин, аскорбінова кислота, метиленовий синій, каталітичний кінетичний метод, визначення домішок купруму

Гліцин (аміноацетатна (аміноетанова) кислота) – найпростіша серед аліфатичних амінокислот, яка не має оптичних ізомерів.

Вона входить до складу багатьох білків і біологічно активних сполук. З гліцину в живих клітинах синтезуються порфірини і пуринові основи [5]. Гліцин також є нейромедіаторною амінокислотою. Рецептори до гліцину є в багатьох ділянках головного і спинного мозку та чинять «гальмуючий» вплив на нейрони, зменшують виділення з нейронів «збуджувальних» амінокислот, таких як глутамінова кислота (ГАМК), і підвищують виділення ГАМК [4].

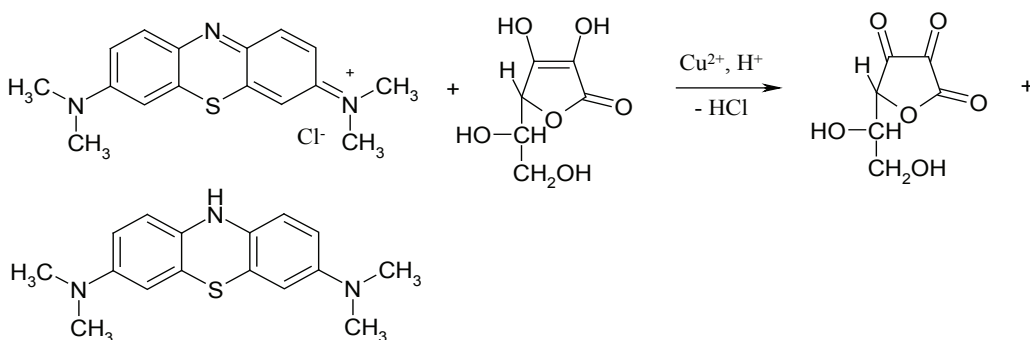
Наявність домішок важких металів у препараті негативно впливає на його стабільність та безпечність. Зокрема, купрум здатний утворювати хелатні сполуки з гліцином, що призводить до зменшення фармакологічної активності останнього [3].

Згідно з ДФ України у субстанції гліцину вміст важких металів рекомендують виявляти візуальним напівкількісним тіоацетамідним методом [2].

У науковій літературі описано високочутливу методику кількісного визначення купруму кінетико-спектрофотометричним методом за реакцією окиснення аскорбінової кислоти метиленовим синім у цитратно-фосфатному буферному розчині у таблетках «Stress Tabs» з використанням ультразвуку під час підготовки проби до аналізу [6].

Метою даного дослідження було з'ясування можливості застосування кінетико-спектрофотометричного каталітичного методу для визначення вмісту домішок купруму у субстанції гліцину без попереднього здійснення мінералізації зразків проби. Як індикаторна на купрум нами використана реакція каталітичного окиснення аскорбінової кислоти (АК) метиленовим синім (МС) у кислому середовищі з використанням гліцину як буферної речовини (рН 2,2), швидкість якої реєстрували за зменшенням світлопоглинання забарвленого розчину барвника при 620 нм.

Процес відновлення метиленового синього можна зобразити такою схемою:



Матеріали та методи дослідження

Реагенти. Використовували реагенти кваліфікації х.ч. або ч.д.а.; розчини виготовляли на одержаній за допомогою кварцового дистилятора двічі дистильованій воді.

Використовували субстанцію лікарської речовини «Гліцин» фармакопейної чистоти (Китай).

Вихідний розчин $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л купруму (II) був виготовлений об'ємно-ваговим методом шляхом розчинення 0,2497 г купруму сульфату п'ятиводного (MERC) у двічі дистильованій воді у мірній колбі об'ємом 1 літр. Одержаний розчин стандартизували методом йодометричного титрування [2]. Робочий розчин 10^{-5} моль/л купруму (II) готували розбавленням вихідного розчину двічі дистильованою водою.

Розчин хлоридної кислоти з концентрацією 4 моль/л отримували методом ізотермічної дистиляції, який розбавляли двічі дистильованою водою до одержання розчину потрібної концентрації.

Розчин АК, додатково очищений за допомогою катіонообмінника КУ-2-8 у H^+ -формі з концентрацією 0,1 моль/л, виготовляли щоденно об'ємно-ваговим методом, шляхом розчинення 1,7610 г наважки АК (MERC) у 100,00 мл двічі дистильованої води. Катіонообмінник КУ-2-8 переводили у H^+ -форму згідно з методикою [1]. Вміст АК у розчині аскорбінової кислоти визначали методом йодометричного титрування [2]. Робочий розчин з концентрацією $5 \cdot 10^{-2}$ моль/л та рН 2,20 отримували безпосередньо перед аналізом шляхом точного розбавлення вихідного розчину двічі дистильованою водою. Розчин підкисляли розбавленою хлоридною кислотою до рН 2,20.

Водневий показник вимірювали за допомогою рН-метра-мілівольметра 150 МА з точністю $\pm 0,01$ од. рН.

Розчин $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л метиленового синього виготовляли шляхом розчинення 0,1599 г наважки у 100,00 мл двічі дистильованої води. Розчин з концентрацією $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л МС отримували щоденно шляхом точного розбавлення вихідного розчину водою.

Температуру $30 \pm 0,5^\circ C$ підтримували за допомогою термостату ТС-80 та термостатованого пристрою.

Оптичну густину розчинів вимірювали на спектрофотометрі «UNICO SPECTRO QUEST 2800» (Японія) у кварцовій кюветі завтовшки 10 мм при 620 нм.

Використовували диференціальний варіант кінетичного методу; тангенс кута нахилу лінійних ділянок кінетичних кривих у координатах оптична густина – час характеризував швидкість реакції ($tg\alpha$, $хв^{-1}$).

Результати дослідження та їх обговорення

За оптимальну було обрану концентрацію гліцину 0,02 моль/л (1,5 мг/л), яка дозволяла здійснювати достатню кількість вимірювань оптичної густини в часі на лінійній ділянці кінетичної кривої.

На рис. 1 наведено кінетичні криві залежності швидкості знебарвлення МС з розчином АК за наявності субстанції гліцину та додатково з додаванням солі купруму при рН 2,2. Як видно, додаванням купруму 6,35 нг/мл призводить до збільшення швидкості реакції у 1,2 разу.

За оптимальних умов перебігу індикаторної реакції нами опрацьована нова кінетична методика кількісного визначення домішок купруму у субстанції гліцину методом добавок.

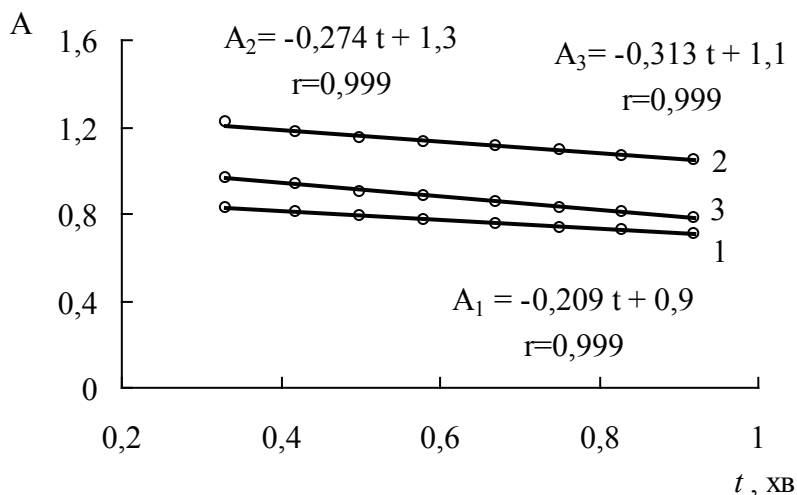


Рис. 1. Кінетична крива знебарвлення метиленового синього в реакції з АК:
 1 – АК $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л; 2 – АК $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л з гліцином $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л;
 3 – АК $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л з гліцином $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л та добавкою купруму 6,35 нг/мл;
 $c(\text{МС}) = 5 \cdot 10^{-5}$ моль/л; рН 2,2

На рис. 2 наведено залежність $\text{tg } \alpha$ кінетичних кривих у реакції АК з МС залежно від наважки гліцину. Як видно, умовна швидкість некаталітичної реакції становить $0,208 \text{ хв}^{-1}$, яка практично збігається з такою у «сліпому» досліді (за відсутності гліцину) (див. рис. 1). Можна зробити висновок про відсутність впливу матриці (гліцину) на каталітичну активність йонів купруму в індикаторній реакції за умов здійснення аналізу (рН 2,2).

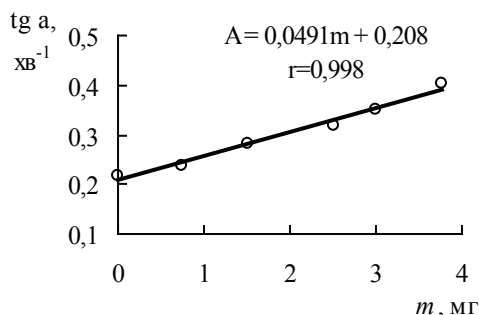


Рис. 2. Залежність умовної швидкості знебарвлення метиленового синього в індикаторній реакції з аскорбіновою кислотою від величини маси наважки субстанції гліцину.

$c(\text{АК}) = 5 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $c(\text{МС}) = 5 \cdot 10^{-5}$ моль/л; рН=2,20

Методика кількісного визначення домішок купруму в субстанції «Гліцин»: Близько 0,751 г (точна наважка) гліцину розчиняли в 100,00 мл двічі дистильованої води. Ретельно перемішували і переносили у термостат. Розчини термостатували впродовж 15–20 хв при температурі $30 \text{ }^\circ\text{C}$. Концентрація – 0,1 моль/л.

До 0,50 мл розчину АК $5 \cdot 10^{-2}$ моль/л додавали 1,00 мл $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л розчину МС, 2,00 мл 0,1 моль/л розчину субстанції гліцину і до 10,00 мл доводили двічі дистильованою водою, ретельно перемішували та вимірювали оптичну густину при 620 нм

у кварцовій кюветі на 1 см впродовж 2 хв з інтервалом кожних 5 с в автоматичному режимі (робочий дослід).

Аналогічно здійснювали дослід з додаванням 1,00 мл $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л стандартного розчину купруму (II). До 0,50 мл розчину АК $5 \cdot 10^{-2}$ моль/л додавали 1,00 мл $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л розчину МС, 2,00 мл 0,1 моль/л розчину субстанції гліцину і доводили двічі дистильованою водою до 10,00 мл, ретельно перемішували та вимірювали оптичну густину при 620 нм на спектрофотометрі у кварцовій кюветі на 1 см впродовж 2 хв з інтервалом кожних 5 с в автоматичному режимі.

Для визначення швидкості некаталітичної реакції до 0,50 мл розчину АК $5 \cdot 10^{-2}$ моль/л додавали 1,00 мл $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л розчину МС і доводили двічі дистильованою водою до 10,00 мл, ретельно перемішували та вимірювали оптичну густину при 620 нм у кварцовій кюветі на 1 см впродовж 2 хв з інтервалом кожних 5 с в автоматичному режимі.

За одержаними результатами знаходили тангенс кута нахилу лінійної ділянки кінетичних кривих, $tg\alpha$, у $хв^{-1}$. Тангенс кута нахилу кривої некаталітичної реакції знаходять за даними графічної залежності $tg\alpha$ знебарвлення МС в індикаторній реакції від величини маси наважки субстанції гліцину, $хв^{-1}$.

Кількісний вміст купруму в гліцині розраховували за формулою:

$$C = \left[\frac{C_1}{(tg\alpha_2 - tg\alpha_1)} \cdot (tg\alpha_1 - tg\alpha_3) \right] \cdot 1/m,$$

де: C – вміст купруму у субстанції АК, мкг/г;

C_1 – кінцева концентрація добавки купруму (II), г/л;

$tg\alpha_1$ – тангенс кута нахилу кінетичної кривої у робочому досліді з субстанцією гліцину, $хв^{-1}$;

$tg\alpha_2$ – тангенс кута нахилу кінетичної кривої у досліді з субстанцією гліцину та добавкою купруму(II), $хв^{-1}$;

$tg\alpha_3$ – тангенс кута нахилу кривої некаталітичної реакції, $хв^{-1}$;

m – маса наважки субстанції гліцину, г.

Т а б л и ц я

Результати кількісного визначення вмісту домішок купруму у субстанції гліцину ($n=5$; $P=0,95$)

Назва препарату	Вміст купруму мкг/г	Метрологічні характеристики
Гліцин*	2,45	$\bar{X} = 2,46 \cdot \text{мкг/г}$ $\Delta X = 1,46 \cdot 10^{-7}$ $S = 1,2 \cdot 10^{-7}$ $S_{x(\text{cp})} = 5,27 \cdot 10^{-8}$ $RSD = 4,80\%$ $\varepsilon = 5,96\%$ $\delta = +1,99\%$
	2,44	
	2,65	
	2,42	
	2,32	

Примітка: вміст купруму, визначений хемілюмінесцентним методом добавок [7], становив 2,51 мкг/г.

Методом добавок встановлено, що вміст купруму у субстанції не перевищував допустимого значення ($\leq 10 \text{ ppm}$) – 2,46 мкг/г, причому RSD середнього результату $\leq 4,80\%$.

До переваг запропонованого нами каталітичного кінетико-спектрофотометричного методу, які вигідно відрізняють його від візуального напівкількісного тіоацетамідного методу, варто віднести вищу чутливість, відсутність потреби мінералізації досліджуваного зразка, доступність використовуваної апаратури та реактивів, а також простоту та швидкість здійснення аналізу.

В и с н о в к и

Опрацьовано нову кінетико-спектрофотометричну методику кількісного визначення домішок купруму у субстанції лікарської речовини гліцину. Вміст купруму становив 2,46 мкг/г (RSD=4,80%) і добре узгоджувався з середнім значенням, знайденим методом хемільюмінесценції ($\delta=+1,99\%$).

1. Аналитическая химия. Лабораторный практикум: учебное пособие для вузов / В.П.Васильев, Р.П.Морозова, Л.А.Кочергина: под ред. В.П.Васильева. – 3-е изд., стереотип. – М.: Дрофа, 2006. – 414 с.

2. Державна фармакопея України/Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.

3. Кузнецов Н.Т. Комплексные соединения. Методическое пособие / Н.Т.Кузнецов, Б.Д.Стёпин, Л.Ю.Аликберова, Н.С. Рукк. – М., МИТХТ. – 2002. – 150 с.

4. Машиковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т.1. / М.Д.Машиковский. – 14-е изд., перераб., испр. И доп. – М.:ООО «Изд. Новая волна»: Издатель С.Б.Дивов. – 2002. – 540 с

5. Северина Е.С. Биохимия / Е.С.Северина – М. : Изд-во «ГЭОТАР - МЕД», 2003. – 779 стр.

6. Khan M.N. // Analytical sciences. – 2001. – Vol. 17. – P. 1195–1197.

7. Xiaoyan Z., Xiaodong F., Xiaoli Liu, Jianqiang Du // Chem. J. Internet. – 2002. – V. 4, № 11. – P. 52. <http://web.chemistrymag.org/cji/2002>.

Надійшла до редакції 22.11.2011.

Н.Е.Блажеевский, И.Н.Боровская

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИМЕСИ МЕДИ В СУБСТАНЦИИ ГЛИЦИНА

Ключевые слова: глицин, аскорбиновая кислота, метиленовый синий, каталитический кинетический метод, определение примеси меди

Предложена селективная кинетико-спектрофотометрическая методика количественного определения примеси меди в субстанции глицина, основанная на индикаторной реакции каталитического окисления аскорбиновой кислоты метиленовым синим. Показана возможность избирательного определения примеси меди в субстанции глицина.

M. Ye. Blazheevskiy, I. N. Borovskaya

DETERMINATION OF COPPER IMPURITIES IN THE SUBSTANCE OF GLYCINE

Keywords: glycine, ascorbic acid, methylene blue, the catalytic kinetic method, determination of copper impurities.

S U M M A R Y

A selective kinetic-spectrophotometric procedure of quantitative determination of copper impurities in the substance of glycine, which is based on the indicator catalytic reaction of ascorbic acid oxidation by methylene blue. The possibility of selective determination of copper impurities in the drug substance of glycine was shown.

ДОСЛІДЖЕННЯ АДГЕЗІЙНИХ КОМПОЗИЦІЙ НА ОСНОВІ ПОЛІВІНІЛПІРРОЛІДОНУ ДЛЯ СТВОРЕННЯ МАТРИЧНОЇ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ

Ключові слова: трансдермальна терапевтична система, мерказоліл, адгезійна композиція, полівінілпірролідон

Створення інноваційних лікарських препаратів у вигляді трансдермальних терапевтичних систем (ТТС) є одним з найперспективніших наукових напрямів сучасної фармацевтичної технології у всьому світі [2–10].

Розробка нового складу ТТС вимагає проведення комплексних досліджень щодо обрання оптимального складу системи. При цьому питання вибору адгезійної композиції є одним з ключових при розробці нових матричних систем [2, 4, 6, 7].

З літературних джерел відомо [2, 3, 7], що використання полівінілпірролідону (ПВП) у певному поєднанні з пластифікаторами та розчинниками дає змогу отримати адгезійні композиції, які відповідають усім необхідним фізико-хімічним та технологічним вимогам та можуть бути використані в якості носія лікарської речовини (ЛР) при створенні матричної ТТС. Незважаючи на універсальність уже існуючих подібних складів, використання яких дає змогу вводити у склад системи різні діючі речовини, науковий пошук з метою розробки нових композицій може не тільки розширити перелік ЛР, придатних для трансдермальної подачі, а й суттєво поліпшує як технологію одержання матричних ТТС, так і фармакокінетичні показники діючого початку системи [6, 7, 9, 10].

Метою даної роботи є створення та дослідження перспективних адгезійних композицій на основі полімеру полівінілпірролідону для створення ТТС матричного типу.

Об'єкти та методи дослідження

Для створення перспективних адгезійних композицій нами були вивчені композиції на основі ПВП таких молекулярних модифікацій: середньомолекулярний ПВП (ПВПс) фірми Sigma–Aldrich (США) та низькомолекулярний ПВП (ПВПн) фірми Merck (Німеччина). Також для створення композицій нами були обрані два пластифікатори (№ 1 – поліетиленоксид 400, № 2 – гліцерин), які згідно з літературними джерелами [3, 5] сприяють penetрації ЛР крізь шкіру людини та використовуються при розробці ТТС, а також розчинники з ряду неводних гідрофільних розчинників (етанол, пропіленгліколь) та вода очищена. Адгезійні композиції були одержані шляхом нанесення ракельним способом клейких розчинів на основі ПВП на плівку поліетилентерефталатну завтовшки 20 мкм. Для нанесення на підкладку використовували лабораторний пристрій для нанесення мас. Пристрій складається з металевої станини, верхня поверхня якої є робочим столом для протягування підкладки. З одного боку пристрою розташовано вузол нанесення, який має валик з плівкою-підкладкою, бункер для маси та робочий ніж-ракець. Протягування тканини здійснюється за допомогою протягувального механізму. У ході експерименту величину зазору між поверхнею робочого ножа та підкладкою, яка становила 300 мкм, встановлювали за допомогою метричного шупу. Швидкість руху

підкладки становила 0,015 м/с. Одержані системи висушували при кімнатній температурі та покривали захисним антиадгезійним покриттям.

Дослідивши різноманітні сполучення обраних речовин ми отримали такі адгезійні композиції (табл. 1):

Т а б л и ц я 1

Досліджувані адгезійні композиції

№ складу	Використаний полімер	Пластифікатор	Розчинник	Опис та технологічні характеристики адгезійної композиції
Склад №1	ПВПс	Пластифікатор №1	Етанол	Еластична плівка світло-жовтого кольору. Адгезійний шар не стабілізований, при висушуванні спостерігається «збігання» від країв плівки
Склад №2	ПВПс	Суміш пластифікатора №1 та пластифікатора №2	Етанол	Еластична плівка світло-жовтого кольору. Адгезійний шар нанесений більш рівномірно, стабілізований
Склад №3	ПВПн	Пластифікатор №1	Етанол	Еластична плівка світло-жовтого кольору. Адгезійний шар не повністю стабілізований, після висушування частково перейшов на захисне покриття
Склад №4	ПВПн	Суміш пластифікатора №1 та пластифікатора №2	Пропілен-гліколь	Еластична плівка світло-жовтого кольору. Адгезійний шар нанесений більш рівномірно, але після висушування також частково перейшов на захисне покриття
Склад №5	Суміш ПВПс та ПВПн	Суміш пластифікатора №1 та пластифікатора №2	Суміш гідрофільних неводних розчинників та води очищеної	Еластична плівка світло-жовтого кольору. Адгезійний шар нанесений рівномірно. Після висушування повністю стабілізований, трансферу на захисне покриття не спостерігається

У ході дослідження запропонованих композицій, нами були вивчені такі показники: сила адгезії, еластичність та рН.

Визначення величини адгезії системи проводили на розривній машині МТ-140/RV2. Для цього систему, звільнену від захисного шару, наклеювали на попередньо протерту етиловим спиртом металеву пластину (чистота обробки поверхні за 8-м класом) розміром 50x100±0,1 мм, таким чином, щоб система виступала за край пластини на 7–10 мм. Систему накручували до пластини ручним катком масою 800±50 г, роблячи п'ять подвійних ходів катка, не чинячи додаткового тиску. Виступаючий край системи нарощували з боку підкладки смужкою лейкопластиру. Пластину із системою закріплювали в нерухомому затиску розривної машини, а в рухливому – кінець стрічки лейкопластиру. Відшаровування системи від пластини закінчували, не доходячи до кінця пластини 5–10 мм. Величину зусилля відшаровування визначали за шкалою навантажень розривної машини в Н.

За величину адгезії системи приймали визначене на розривній машині зусилля відшаровування в грамах зразка від сталеві пластини під кутом 180°.

Величину адгезії А (Н/см) визначали за формулою: $A = F/L$

де: F – зусилля відшаровування згідно зі шкалою навантажень розривної машини, Н;
L – ширина системи, см.

При вивченні адгезійних властивостей композицій ми взяли до уваги, що величина адгезії до металічної пластини не адекватна величині адгезії до шкіри, що потребує кореляції між цими величинами. У результаті для зручності розрахунку сили адгезії нами була використана п'ятибальна шкала, де інтервал кожного балу відповідає значенню А від 1 до 50 Н/см. Так, найменший бал – 1 (значення 150-200 Н/см), а найбільший – 5 (350–400 Н/см відповідно).

Міцність систем при вигині (еластичність) вивчали згідно з ДСТУ 6806-73 на пристрої, який являє собою панель з 12 сталевими хромованими стрижнями.

Звільнену від захисного шару систему притискали до стрижня шкали гнучкості найбільшого діаметра і плавно згинали довкола нього на 180°. Якщо при цьому дифузійний шар системи не відшаровувався і на ньому не помітно тріщин, експеримент повторювали навколо стрижня меншого діаметра і так далі доти, поки не виявлялися дефекти, видимі в лупу з 4-кратним збільшенням. Випробування проводили на трьох рівнобіжних зразках.

Запропоновані методики аналізу вже використовувались раніше при розробці полімерних композицій ТТС [2,3].

Визначення рН досліджуваних складів проводили таким чином: 2,0 г препарату поміщали у хімічний стакан місткістю 50 мл, додавали 20 мл води, перемішували протягом 10 хв і вимірювали рН одержаного розчину потенціометрично (ДФУ І вид., 2.2.3) [1].

Результати дослідження та їх обговорення

Компоненти адгезійної композиції крім наявності липких властивостей мають бути біосумісними зі шкірою, мати хімічну сумісність з діючою речовиною та забезпечувати ефективну доставку ЛР у системний кровообіг [2, 3]. Для створення адгезійних композицій матричної ТТС ми використовували речовини, які широко застосовують у медицині (дерматології) та у фармацевтичній технології [2, 7]. Крім того, вони є хімічними посилювачами проникності шкіри для гідрофільних речовин [3, 5].

Адгезія є однією з основних показників трансдермальної системи. Вона має забезпечувати достатній рівень контакту ТТС зі шкірою протягом тривалого часу, що впливає як на час утримання системи, так і на швидкість вивільнення діючої речовини. Згідно з нашими розрахунками рівень задовільної адгезії починається від значення А 150 Н/см. Однак слід зазначити, що адгезія не має бути занадто великою, щоб при видаленні системи з поверхні шкіри не з'являлись больові відчуття. Дослідження показали, що при значенні $A > 400$ Н/см адгезійні властивості систем вже не є оптимальними.

Еластичність дає змогу ТТС моделювати рельєф ділянки шкіри, на яку вона кріпиться. При низьких значеннях еластичності система не буде в достатній мірі прилягати до шкіри, що впливатиме на час вивільнення діючої речовини та, як наслідок, на ефективність фармакотерапії.

Ще одним важливим показником ТТС є величина рН. Система, яка має сильні кислотні чи лужні властивості, викликає різноманітні подразнення шкіри. Щоб цього уникнути необхідно, щоб значення рН перебували в інтервалі 5.5–7.0.

Т а б л и ц я 2

Фізико-хімічні властивості композицій

Склад	Адгезія, бал	Еластичність	рН
Склад №1	4	8	6,15
Склад №2	4	10	6,10
Склад №3	3	8	6,12
Склад №4	2	10	6,17
Склад №5	5	8	6,25

Результати свідчать, що у всіх розроблених складах рівень адгезії виявився оптимальним, однак у композиціях на основі ПВПс (склади №1 та №2) він є вищим, ніж у системах на основі ПВПн (склади №3 та №4). Також слід зазначити, що у складі №5, де були поєднані обидва полімери, був зафіксований найбільш високий показник адгезії.

Еластичність усіх досліджених систем відповідає встановленим вимогам. Аналізуючи композиції №1,3,5 можна констатувати, що молекулярна маса полімеру практично не впливає на еластичність, однак при збільшенні кількості пластифікатора (склад №2), пластичність системи значно поліпшується.

Усі системи мають задовільний показник рН, який практично не змінюється при використанні різних пластифікаторів та розчинників.

В и с н о в к и

1. Проведено дослідження перспективних адгезійних композицій на основі полівінілпірролідону різних молекулярних мас.

2. Доведено, що всі розроблені композиції мають оптимальні показники адгезії, еластичності та рН і можуть бути використані для подальшої розробки матричної ТТС. До кожного складу можна вводити ЛР, які не реагують з компонентами основи та відповідають усім вимогам трансдермальної доставки.

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

2. Ратушний С.В. Розробка складу та оптимізація технології полімерної композиції трансдермальної терапевтичної системи / С.В.Ратушний, І.А.Єгоров, Т.О.Шитєєва, А.А.Асланьянц / Вісник фармації. – 2009. – № 2 (58). – С. 60–63.

3. Тохмачи В.Н. Трансдермальные терапевтические системы на основе полимерной гидрофильной матрицы: Дисс... к. фармацев. н.: 15.00.01. – М., 2008. – 255 с.

4. Anna M. Wokovich. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute / Anna M. Wokovich, Suneela Prodduturi, William H. Doub, Ajaz S. Hussain, Lucinda F. Buhse / European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2006. – 64. – P. 1–8.

5. Anubhav Arora. Multicomponent chemical enhancer formulations for transdermal drug delivery: More is not always better / Anubhav Arora, Edward Kisak, Pankaj Karande, John Newsam, Samir Mitragotri / Journal of Controlled Release. – 2010. – 144. – P. 175–180.

6. Eva Gutschke. Adhesion testing of transdermal matrix patches with a probe tack test – In vitro and in vivo evaluation / Eva Gutschke, Stefan Bracht, Stefan Nagel, Werner Weitschies / European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2010. – 75. – P. 399–404.

7. Piyush Jain. Inhibition of crystallization in drug-in-adhesive-type transdermal patches / Piyush Jain, Ajay K. Banga / International Journal of Pharmaceutics. – 2010. – 394. – P. 68–74.

8. Qiuxi Fan. Iontophoretic transdermal drug delivery system using a conducting polymeric membrane / Qiuxi Fan, Kamallesh K. Sirkar, Bozena Michniak / Journal of Membrane Science. – 2008. – 321. – P. 240–249.

9. Xiaoping Zhan. A new poly(2-hydroxy-3-phenoxypropylacrylate, 4-hydroxybutyl acrylate, diethyl maleate) membrane controlled clonidine linear release in the transdermal drug delivery system / Xiaoping Zhan, Sijing Chen, Guochun Tang, Zhenmin Mao / European Polymer Journal. – 2007. – 43. – P. 1588–1594.

10. Yasuko Obata. A statistical approach to the development of a transdermal delivery system for ondansetron / Yasuko Obata, Yuriko Ashitakaa, Shingo Kikuchia, Koichi Isowab, Kozo Takayamaa / International Journal of Pharmaceutics. – 2010. – 399. – p. 87–93.

Надійшла до редакції 24.11.2011.

С.В.Ратушный, В.Е.Буцкая, Т.А.Шитеева

ИССЛЕДОВАНИЯ АДГЕЗИВНЫХ КОМПОЗИЦИЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНА ДЛЯ СОЗДАНИЯ МАТРИЧНОЙ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Ключевые слова: трансдермальная терапевтическая система, мерказолил, адгезивная композиция, поливинилпирролидон

В статье приведены результаты исследований адгезивных композиций на основе поливинилпирролидона разных молекулярных масс. Доказано, что все разработанные основы имеют оптимальные показатели адгезии, эластичности и pH. Композиции могут быть использованы для последующей разработки матричной трансдермальной терапевтической системы. В каждую из них можно вводить лекарственные вещества, которые не реагируют с компонентами основы и соответствуют всем условиям трансдермальной доставки.

S.Ratushnyi, V.Butcka, T.Shiteeva

INVESTIGATION OF THE ADHESIVE COMPOSITIONS INCLUDING POLYVINYLPIRROLIDONE FOR TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM'S CREATION

Key words: transdermal drug delivery system, adhesive composition, thiamazolium, polyvinylpyrrolidone

S U M M A R Y

The aim of the article was investigation of the adhesive polymer composition which including polyvinylpyrrolidone. According to our results, all of them have optimal adhesive force, stretchability and pH. Compositions could be used as a basis of new medicine in transdermal drug delivery system form.

ВПЛИВ СИРОПУ «АМКЕСОЛ» НА РІВЕНЬ ПРОДУКЦІЇ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЗАПАЛЕННІ

Ключові слова: бронхолегеневі захворювання, амкесол, протизапальні цитокіни

Бронхо-легеневі захворювання у дітей займають одне з провідних місць у структурі захворюваності в цій віковій групі. Незалежно від етіології бронхо-легеневої патології запалення відіграє ключову роль у патогенезі захворювань легенів, що призводить до гіперсекреції, порушень мукоциліарного кліренсу, розвитку бронхіальної обструкції, зниження місцевих захисних механізмів і, отже, до розвитку «хибного кола» взаємопов'язаних і взаємозумовлених чинників запалення.

Реалізація активації неспецифічних і специфічних імунних реакцій при запальних захворюваннях легенів пов'язана з впливом на різноманітні гомеостатичні системи організму цілого ряду універсальних медіаторів, серед яких особливе місце займає мережа цитокінів, які контролюють процеси реалізації імунної і запальної реактивності [1, 15]. Встановлено, що при розвитку гострого ушкодження легенів підвищується рівень прозапальних цитокінів: IL-1, 6, 8, 12, TNF α [2]. Їх ефект пов'язаний з розширенням судин, збільшенням їх проникності і накопиченням рідини в тканині легенів [7], що викликає порушення капілярного кровообігу, збільшення проникності судин, індукує локальний набряк тканин. Подальша міграція лейкоцитів у вогнище запалення контролюється хемокінами, які продукуються і секретуються не лише активованими макрофагами, а й ендотеліальними клітинами, фібробластами, гладкими міоцитами [8]. Їх основна функція – залучати нейтрофіли у вогнище запалення і активувати їх функціональну активність. Основним хемокіном для нейтрофілів є IL-8 [9, 10]. Дерівати гинучих нейтрофілів – еластаза, катепсин G, протеаза, колагеназа, желатиназа, чинник активації плазміногена, вільні радикали, мієлопероксидаза, оксидаза, цитокіни, ендотоксин – сприяють розвитку «респіраторного вибуху» і можуть безпосередньо руйнувати легеневі структури (еластин, фібронектин та інші структурні білки), що сприяє формуванню бронхоектазів. Крім того, нейтрофільна еластаза – потенційний стимулятор продукції IL-8 і бронхіального секрету [16]. Клінічним проявом «хибного кола» інфекція–запалення–ушкодження тканин легенів є прогресуюче зниження легеневих функцій. Існує думка, що IL-8 є одним з найважливіших цитокінів у патофізіології гострих легеневих ушкоджень [18]. Найбільш сильним його індукторами є бактерійні ліпополісахариди, IL-1 і TNF α [17].

У ряді досліджень [13, 14, 20] також містяться відомості, що рівень продукції IL-1 β , IL-8, TNF α ендотелієм судин легенів впливає на розвиток гострого легеневого ушкодження і, вочевидь, контроль їх рівня може бути використаний у клінічній практиці для ранньої діагностики і прогнозу хронізації захворювання.

Метою даної роботи було простежити вплив нового комбінованого лікарського засобу сиропу «Амкесол» на рівень продукції прозапальних цитокінів IL-1 β , TNF α

та хемокіну ІЛ–8 на різних етапах розвитку експериментального запалення у тварин різних вікових груп.

Сироп амкесолю (С-АКС) – новий комбінований препарат, призначений для лікування бронхо-легеневих захворювань у дітей. Раціональний склад С-АКС (амброксол, кетотифен, екстракт кореню солодки, теобромін) забезпечує політропну фармакологічну дію, що спрямована на корекцію основних ланок патогенезу патології дихальної системи. На доклінічному етапі на експериментальних моделях у С-АКС виявлено бронхолітичний, протикашльовий, протиалергічний, протизапальний і жарознижувальний ефекти, з яких дві останніх відображують додаткову активність, що виникла в результаті комплексної дії всіх компонентів [3, 4, 5].

Дослідження було виконане на 90 щурах лінії WAG обох статей раннього віку (1,2,3-місячних) з дотриманням правил роботи з лабораторними тваринами відповідно до існуючих вимог «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей» [12] на моделі бронхоальвеоліту [11]. У кожній віковій серії тварин було розподілено на 3 групи: інтактні, контроль (без лікування) і групи, які щодня отримували С-АКС (0,9 мл/кг) впродовж 7 і 14 днів. Запалення викликали інгаляційним введенням Сефадекса А-25, «Pharmacia», Швеція (5 мг/кг). Для кількісного визначення прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-8, TNF α в периферичній крові використали метод імуноферментного аналізу [6], тест-система ТОВ «Укрмедсервіс» (Донецьк, Україна). Перебіг експериментального запалення було підтверджено патоморфологічно (фарбування гематоксиліном-еозином). Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми «Statistika 6.0» методом ANOVA [19].

За даними патоморфологічного дослідження на 7-му добу після введення ірританту у тварин контрольної групи розвивався переважно гострий бронхіт, нейтрофільний альвеоліт та вікарна емфізема (рис. 1). На 14-ту добу розвитку запалення нейтрофільний альвеоліт змінюється лімфоідно-гістіоцитарним (рис. 2).

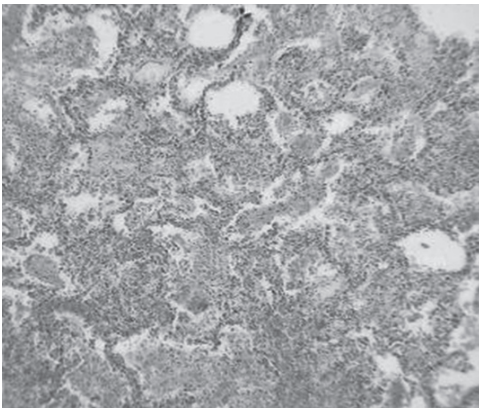


Рис. 1 Інфільтрація стінки бронхіоли 3-місячних щурів, у просвіті – секрет з великою кількістю нейтрофілів, фарбування гематоксиліном-еозином, x100

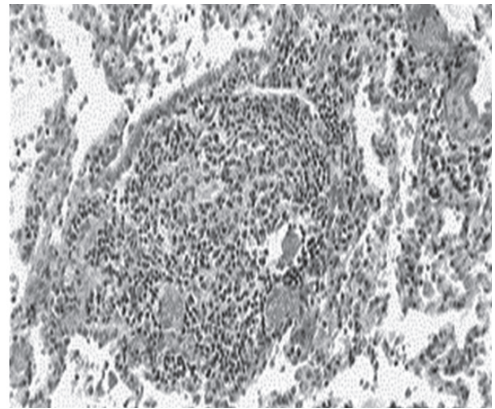
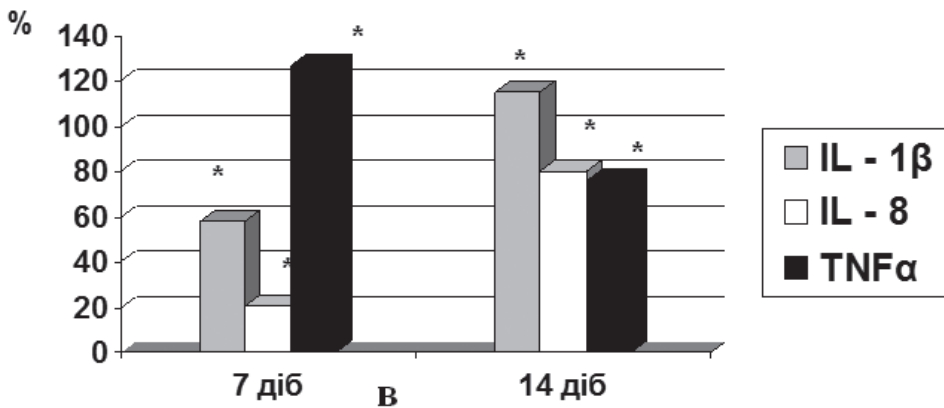
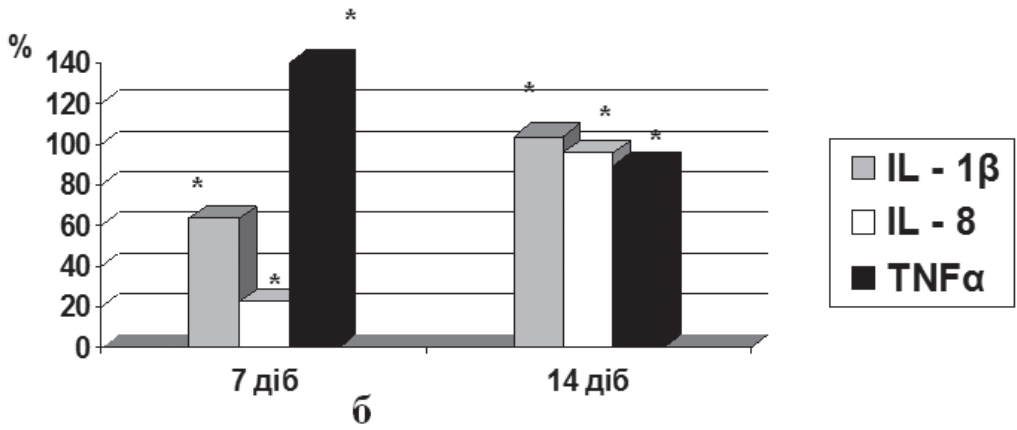
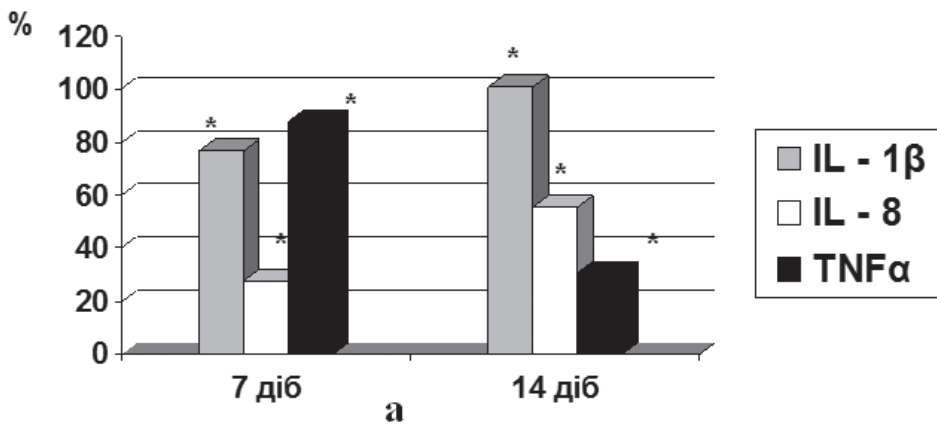


Рис. 2 Бронхіоліт з лімфогістіоцитарною інфільтрацією стінки бронхіоли у 3-місячних щурів, фарбування гематоксиліном-еозином, x100

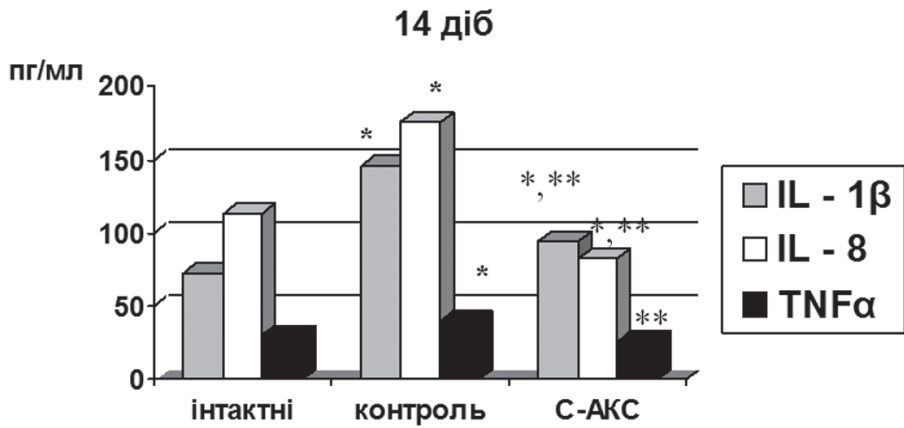
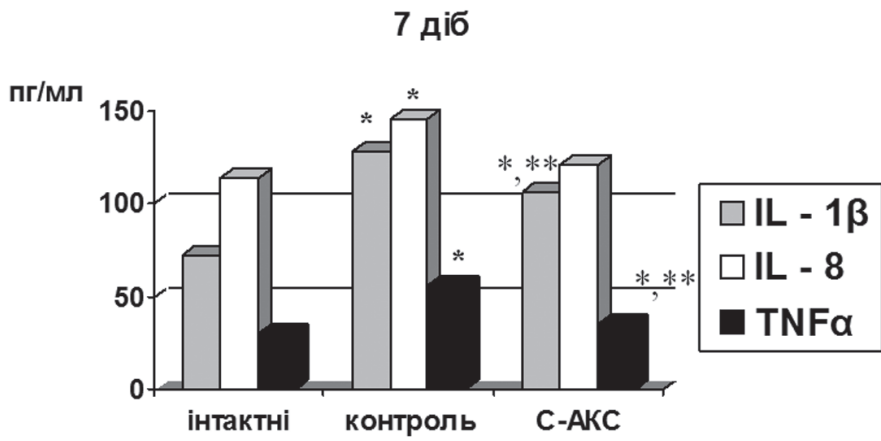
У контрольних тварин (без лікування) в усіх вікових групах спостерігалось вірогідне підвищення рівня ІЛ-8 і ІЛ-1 β і TNF α на 7-му та 14-ту добу запалення (рис.3).



Примітка: * - $P < 0,05$ щодо інтактної групи.

Рис.3. Динаміка прозапальних цитокінів у сироватці крові щурів з бронхоальвеолітом: а – 1-місячних; б – 2-місячних; в – 3-місячних (у відсотках)

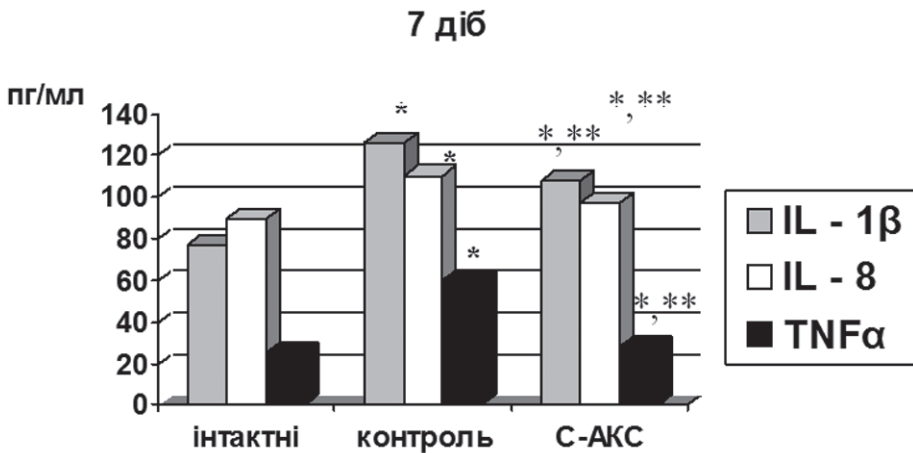
На фоні застосування С-АКС у групі одномісячних тварин спостерігалось зниження рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові (рис. 4). Так, на 7-му добу розвитку бронхоальвеоліту рівень IL-1 β та IL-8 знижувався на 30 %, TNF α – на 63 % порівняно з контролем, наближаючись до рівня інтактних тварин. На 14-ту добу експериментального бронхоальвеоліту спостерігалось виражене зниження рівня IL-1 β на 72 %, IL-8 – на 83 %, а також TNF α – на 47 % від показників контрольної групи.

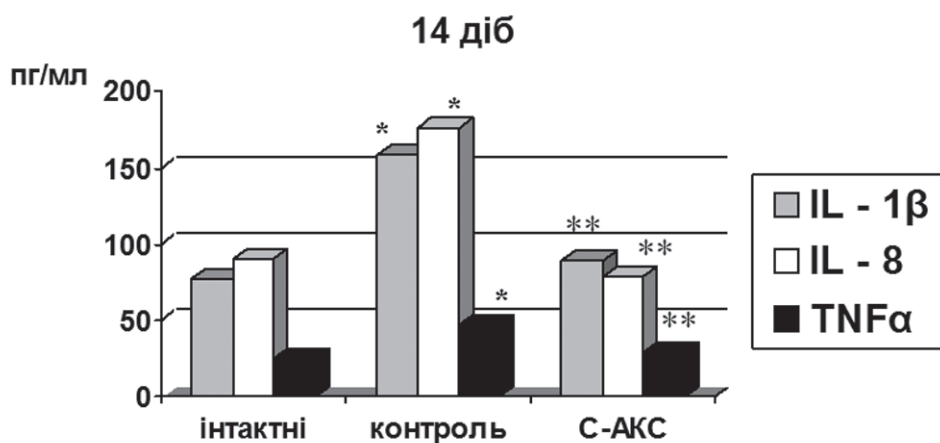


Примітка: *P<0,05 щодо інтактної групи,
**P<0,05 щодо контролю.

Рис. 4. Вплив сиропу «Амкесол» на рівень прозапальних цитокінів у динаміці розвитку бронхоальвеоліту в групі 1-місячних щурів

У 2-місячних тварин під впливом С-АКС на 7-му добу перебігу експериментального запалення рівень IL-1β знижувався на 24 %, IL-8 – на 14,5 % і TNFα – на 77 % порівняно з контролем. На 14-ту добу спостерігається вірогідне зниження рівня IL-1β на 127 %, IL-8 і TNFα – на 97 % порівняно з контролем (рис. 5).

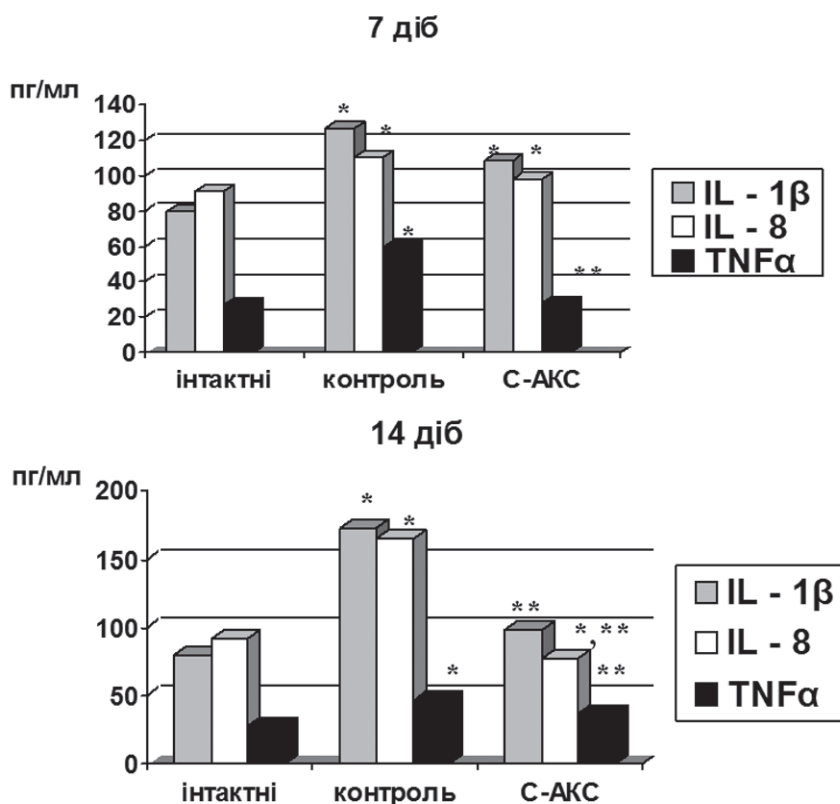




Примітка: *P<0,05 щодо інтактної групи,
**P<0,05 щодо контролю.

Рис. 5. Вплив сиропу «Амкесол» на рівень прозапальних цитокінів у динаміці розвитку бронхоальвеоліту в групі 2-місячних щурів

Дія С-АКС в умовах експериментального бронхоальвеоліту у 3-місячних щурів також проявляється зниженням рівня IL-1β і IL-8 та TNFα, особливо на 14-ту добу експерименту (рис. 6).



Примітка: *P<0,05 щодо контролю,
**P<0,05 щодо експериментальної патології.

Рис. 6. Вплив сиропу «Амкесол» на рівень прозапальних цитокінів у динаміці розвитку бронхоальвеоліту в групі 3-місячних щурів

Таким чином, в усіх вікових групах зниження рівню цитокінів більш виражено відбувалось відносно TNF α на усіх етапах запальної реакції, за винятком експерименту з 3-місячними тваринами, де на 14-ту добу ступінь зниження цього показника зменшується в порівнянні з даними на 7-му добу.

Виходячи з ролі досліджуваних цитокінів у розвитку запалення в легеневій тканині, можна припустити, що одним з механізмів протизапальної активності С-АКС є пригнічувальний вплив на індуктори запалення – IL-1 β та TNF α .

В и с н о в к и

Отримані дані дають змогу зробити висновок, що застосування С-АКС сприятливо впливає на розвиток запального процесу, викликає зниження рівня досліджуваних прозапальних цитокінів впродовж експериментального бронхоальвеолиту: спочатку TNF α і надалі IL-1 β і IL-8, що, очевидно, зменшує ризик гострого ушкодження легеневої тканини і хронізації запального процесу при бронхо-легеневих захворюваннях незалежно від віку експериментальних тварин. Надалі було б корисно вивчити вплив досліджуваного препарату на стан сполучної тканини легенів на час перебігу експериментального запалення та показники стану прооксидантно-антиоксидантної системи.

1. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- и нейтрофилокинами // Иммунология. – 2000. – №5. – С. 11–17.

2. Данилов Л.Н., Лебедева Е.С., Двораковская И.В., Симбирцев А.С., Илькович М.М. Влияние рецепторного антагониста ИЛ-1 на развитие оксидативного стресса в легких//Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 14–20.

3. Звягинцева Т.В., Киричек Л.Т., Ганзий Т.В., Сыровая А.О., Миронченко С.И., Ермоленко Т.И. Экспериментальное изучение жаропонижающего эффекта амкесола Медицина сьогодні і завтра. – 2009, № 3, 4. – С. 4–10.

4. Звягинцева Т.В., Ананько С.Я., Ганзий Т.В., Кратенко А.С., Сыровая А.О., Стороженко Е.В., Трутаев И.В., Халин И.В., Черкас Л.П. Адьювантные эффекты специфической фармакодинамики комбинированного препарата для лечения бронхо-легочной патологии. XVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», сборник материалов конгресса (тез. докл.) 6 - 10.04.2009.

5. Звягинцева Т.В., Киричек Л.Т., Кратенко А.С., Халин И.В., Стороженко Е.В., Хинд Зейдан. Противокашлевая активность комбинированного препарата амкесол в эксперименте. XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», сборник материалов конгресса (тез. докл.) 6 - 10.04.2009.

6. Иммунологические методы / Под ред. Х.Фримеля. – М.: Медицина, 1987. – 472 с.

7. Козлов В.А. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор: физиологическая активность, патофизиологические и терапевтические проблемы // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 3–15.

8. Лысикова М., Вальд М., Масиновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 48–53.

9. Ляшенко А.А., Уваров В.Ю. К вопросу о систематизации цитокинов//Успехи совр. биологии. – 2001. – Т. 121, № 6. – С. 589–603.

10. Майборода А.А., Кирдей Е.Г., Семинский И.Ж., Цибель Б.Н. Иммунный ответ, воспаление // Учебное пособие по общей патологии. - М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 112 с.

11. Макарова О.В., Ковалева В.Л., Сладкопечевцев А.С. и др. Экспериментальная модель неинфекционного гранулематоза легких // Пульмонология. – 1996. – № 1. – С. 76–79.

12. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загоря, В.П.Георгиевского, Е.П.Безуглой. – К.:МОРИОН, 1999. – С. 508–545.

13. *Нестерова И.В., Колесникова Н.В.* Цитокиновая регуляция и функционирующая система нейтрофильных гранулоцитов // Гематология и трансфузиология. – 1999. – Т. 44, № 2. – С. 43–51.

14. *Сенников С.В., Силков А.Н., Козлов В.А.* Аллельные варианты и изоформы цитокинов в диагностике и патогенезе иммунопатологических состояний // Иммунология. – 2002. – № 4. – С. 243–247.

15. *Симбирцев А.С.* Биология семейства интерлейкина-1 человека // Иммунология. – 1998. – № 3. – С. 9–17.

16. *Симбирцев А.С.* Интерлейкин – 8 и другие хемокины // Иммунология. – 1999. – № 4. – С. 9–14.

17. *Симбирцев А.С.* Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9–16.

18. *Старикова Э.А., Фрейдлин И.С., Соколов Д.И., Сельков С.А.* Изменения свойств эндотелиальных клеток линии EA.hy 926 под влиянием фактора некроза опухоли α , интерферона-гамма и интерлейкина-4. Иммунология. – 2005. – Т. 26, № 2. – С. 83–87.

19. *Халафян А.А.* STATISTICA 6. Статистический анализ данных. – 3-е изд. Учебник. – М.: ООО «Бином-пресс», 2007. – 512 с.

20. *Meager A.* Cytokine regulation of cellular adhesion molecule expression in inflammation // Cytokine and growth factor reviews. – 1999. – Vol. 10. – P. 27–39.

Надійшла до редакції 12.12.2011.

Е.В.Стороженко

ВЛИЯНИЕ СИРОПА «АМКЕСОЛ» НА УРОВЕНЬ ПРОДУКЦИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВОСПАЛЕНИИ

Ключевые слова: бронхо-легочные заболевания, амкесол, провоспалительные цитокины

Исследованиями на крысах разного раннего возраста с экспериментальным бронхоальвеолитом установлено влияние сиропа «Амкесол» на уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

Результаты исследования свидетельствуют о фармакологической эффективности сиропа «Амкесол» и перспективности последующих исследований с целью изучения влияния на основные патогенетические звенья бронхо-легочных заболеваний.

К. V. Storozhenko

EFFECT OF SYRUP AMKESOL ON THE LEVEL OF PRODUCTION PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN EXPERIMENTAL INFLAMMATION

Key words: broncho-pulmonary diseases, amkesol, proinflammatory cytokines

SUMMARY

Studies in rats of different age groups of children with an experimental set of bronchoalveolitis influence of syrup amkesol on the level of proinflammatory cytokines in the serum.

These results indicate the effectiveness of syrup amkesol and prospects of further research to study the influence of basic pathogenetic links of broncho-pulmonary diseases

ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ПЕРЕРОБКИ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

Ключові слова: лікарська рослинна сировина, комплексна технологія, екстракція, розчинники

У сучасній медичній практиці важливе місце посідають лікарські засоби рослинного походження, частка яких на фармацевтичному ринку розвинутих країн сягає понад 50%. Актуальність використання лікарських рослин та фітохімічних препаратів значно підвищилася в останні десятиріччя у зв'язку з низкою соціально-економічних причин, у тому числі з поширенням токсико-алергічних захворювань, збільшенням вживання хіміко-терапевтичних засобів, що призвело до появи так названої «лікарської хвороби». Збільшенню виробництва та продажу рослинних препаратів сприяє також поширення наукових та медичних пізнань щодо профілактики захворювань серед населення різних країн. І чим вище економічний рівень життя, тим більше приділяється увага запобіганню та лікуванню захворювань за допомогою фітозасобів. За даними Інституту вивчення громадської думки в Німеччині понад 80 % опитуваних віддають перевагу лікуванню рослинними препаратами і тільки 20 % вважають надійнішими хімічні засоби [3]. Більш популярними стали такі лікарські форми, як сиропи, капсули, гранули, фільтр-пакети, таблетки, що містять фітохімічні субстанції або рослинні порошки.

Водночас у багатьох країнах світу і, в Україні в тому числі, на фармацевтичному ринку склалась ситуація, що характеризується зростанням потреби у фітохімічних лікарських засобах при одночасному погіршенні екологічної обстановки, зменшенні природних запасів лікарської рослинної сировини, а також його нераціональним використанням. До найважливіших завдань раціонального використання природних сировинних ресурсів закономірно можна віднести вирішення проблеми комплексної переробки рослинної сировини з метою одержання цілого ряду корисних продуктів (лікарських засобів, дієтичних харчових добавок, кормових добавок, натуральних барвників, консервантів, коригентів смаку та ін.) для застосування в медицині, ветеринарії, парфумерії, косметології, алкогольній, хлібопекарській промисловості та ін. Слід звернути увагу на те, що не тільки у фармацевтичній промисловості в результаті переробки залишаються різноманітні та багатотоннажні відходи виробництва фітопрепаратів (ефірних та жирних олій, настоянок, екстрактів, ліпофільних препаратів тощо). В інших галузях господарства також не вирішено завдання використання відходів виробництва. Однією з глобальних екологічних проблем усього світу є вирубка лісів, не менш глобальною з економічної точки зору є переробка відходів сільськогосподарської, текстильної, харчової та інших промисловостей. Так, у харчовій промисловості при одержанні соків з плодів та ягід залишається значна кількість відходів (вичавки), які в подальшому практично не використовуються. В агропромисловому секторі широко розповсюджені та перероблюються такі культури, як гречка, ячмінь, рапс, соняшник, овес, томати та ін., відходи яких також не знаходять свого застосування.

Одним з напрямків раціонального використання сировинних ресурсів і зниження собівартості лікарських засобів є технологія комплексної переробки лікарської рослинної сировини [1,2].

На багатьох підприємствах у фітохімічному виробництві при вилученні речовин ліпофільної природи не використовується гідрофільна фракція. При одержанні настоїв, екстрактів у шротах залишається ліпофільна, білково-полісахаридна фракції та інші речовини. У виробництві ефірних олій шроти містять речовини ліпофільної та гідрофільної природи. Зокрема, при дослідженні шротів після одержання настоїв [2] було встановлено, що шрот плодів глоду містить 2,8 % ліпофільних речовин, 21 % – водорозчинних сполук; шрот листя м'яти перцевої містить 2 % ліпофільних речовин, 9 % – водорозчинних сполук; шрот квіток нагідків – 2,2 % ліпофільних речовин, 27 % – водорозчинних сполук.

Дослідження шротів цілого ряду лікарської рослинної сировини (плоди обліпихи, плоди шипшини, плоди аронії чорноплідної, плоди горобини звичайної, квітки ромашки, квітки нагідків та ін.) після екстракції зрідженими хладонами та одержання ліпофільних комплексів виявили наявність сахарів 2,2–28,5 %, азотистих сполук 0,7–3,3 %, клітковини 6,0–38,6 %, вітамінів, амінокислот, макро- та мікроелементів та ін. [6,7].

Як відомо, лікарська рослинна сировина містить у своєму складі різні групи біологічно активних речовин (БАР), що відносяться до полярних, малополярних і неполярних сполук. Аналогічно класифікують розчинники (екстрагенти), що їх вилучають. Вибір оптимального екстрагенту в технології фітохімічних препаратів має велике значення, оскільки є одним з основних факторів, що визначає ефективність процесу в цілому. Екстрагент має виявляти вибірково дію й максимально вилучати необхідні БАР, бути хімічно та фармакологічно індиферентним, стійким, доступним, економічним, не бути середовищем для розвитку мікроорганізмів, задовольняти вимоги техніки безпеки і т.д. Одночасно з цим бажано, щоб вони мали консервувальні, стабілізувальні, пролонгувальні та інші властивості. При виборі розчинника також враховують можливості його впливу не тільки на технологічні, а й інші характеристики лікарських засобів (фармакологічну дію, призначення та зручність використання). Відповідно до положень біофармації метою при виборі екстрагенту є не тільки одержання лікарського препарату, а й модифікації фармакокінетики БАР, що входять до його складу [5, 9, 11]. Сьогодні існують багато класифікацій екстрагентів залежно від їх різних властивостей (природа, хімічна структура, в'язкість, молекулярна маса, токсичність тощо). У виробництві лікарських засобів рослинного походження використовують низку розчинників, властивості яких наведено у таблиці.

Т а б л и ц я 1

Властивості екстрагентів у фітохімічному виробництві

№ п/п	Екстрагент	Діелектрична проникність D^{20}	В'язкість МПа·с (20°C)	Густина г/см ³ (20°C)	Поверхневий натяг, мН/м	Температура кипіння, °C	Розчинність у воді
1.	Вода очищена	78,2	1,00	1,00	72,75	100,0	∞
2.	Гліцерин	64,1	1490	1,26	62,47	290,0	∞
3.	Водно-спиртові розчини	78,1- 51,8	1,01- 1,10	0,99- 0,91	72,74- 47,39	99,9- 89,20	∞
4.	Спирто-водні розчини	51,9- 25,3	1,11- 1,19	0,92- 0,79	47,38- 22,02	89,19- 78,40	∞
5.	Спирт метиловий	37,9	0,55	0,793	22,99	64,6	∞
6.	Спирт етиловий	25,4	1,20	0,789	22,03	78,39	∞

7.	Ацетон	20,7	0,32	0,790	23,70	56,24	∞
8.	Спирт пропиловий	19,7	2,23	0,804	22,90	97,2	∞
9.	Спирт бутиловий	17,7	2,95	0,810	24,60	117,0	∞
10.	Дихлоретан	10,3	0,82	1,26	32,20	83,5	0,9 ^{0°}
11.	Дихлорометан	9,1	0,45	1,33	27,50	40,00	2,2
12.	Етилацетат	6,0	0,49	0,90	23,75	77,15	8,5 ^{15°}
13.	Хлороформ	4,7	0,57	1,49	27,14	61,26	0,82 ^{20°}
14.	Ефір діетиловий	4,2	0,23	0,71	16,49	34,6	7,8 ^{20°}
15.	Дифлуорохлорометан (хладон-22)	3,12	0,24	1,200	8,00	-40,8	-
16.	Толуол	2,36	0,584	0,866	28,53	110,8	н.р.
17.	Бензол	2,3	0,65	0,88	28,87	80,1	0,07 ^{22°}
18.	Тетрахлорометан	2,2	0,97	1,595	25,68	76,80	н.р.
19.	Дифлуородихлорометан (хладон-12)	2,13	0,26	1,329	9,12	-29,8	-
20.	Гексан	1,90	0,32	0,659	18,42	68,74	н.р.
21.	Пропан	-	0,108	0,501	12,00	-42,7	6,5 ^{18°мл}
22.	Вуглецю Двоокис	-	0,069	0,77	-	-78,5	-

Виходячи з принципу, що подібне екстрагується подібним, полярні, малополярні та неполярні екстрагенти вилучатимуть БАР відповідної природи. Полярність розчинників і БАР визначається їх діелектричною проникністю. Так, екстрагенти з високими значеннями діелектричної проникності вилучатимуть БАР гідрофільної природи. Розчинники з середніми значеннями діелектричної проникності екстрагуватимуть БАР, що займають проміжне місце між гідрофільними та ліпофільними речовинами. Речовини ліпофільної природи вилучатимуть неполярними розчинниками з малими показниками діелектричної проникності. Однак, існують речовини, що мають амфотерні властивості. Так, наприклад, білки з молекулярною масою від кількох тисяч до мільйонів одиниць, які мають електричний заряд, що значно змінюється залежно від структури білка та реакції середовища. Тому одні білки легко розчиняться у воді, інші потребують для розчинення невеликих концентрацій солей у воді або переходять у розчин тільки під впливом лугів чи кислот.

Крім діелектричної проникності екстрагенту великий вплив на розчинність та швидкість дифузії речовин чинять інші фізичні властивості. Найважливішими з них є в'язкість та поверхневий натяг. При збільшенні в'язкості пропорційно зменшується коефіцієнт дифузії. Тому при екстрагуванні доцільно використовувати розчинники з низькими показниками в'язкості. Науковими дослідженнями також встановлено, що зниження поверхневого натягу позитивно впливає на швидкість процесу екстракції. Для зменшення поверхневого натягу у фітохімічному виробництві використовують різні поверхнево-активні речовини, за наявності яких відбувається прискорення процесу екстрагування. Це пояснюється їх властивістю знижувати поверхневий натяг на межі розподілу фаз, тим самим, поліпшуючи змочування клітин рослинного матеріалу, збільшувати поверхню розчинника та глибину його проникнення у клітини.

Експериментально доведено, що поверхнево-активні речовини можуть також підвищувати розчинність БАР, що вилучаються з лікарської рослинної сировини (наприклад, ефірні олії) [4, 8, 10].

Відповідно до вищезазначеного, для виділення різних фракцій з лікарської рослинної сировини у разі її комплексного використання проводити процес екстрагування запропоновано за такими схемами:

- I схема послідовної обробки лікарської рослинної сировини розчинниками: вода → водно-спиртові розчини → спирто-водні розчини → спирти → малополярні розчинники → неполярні розчинники, розчини кислот, лугів, солей;

- II схема послідовної обробки лікарської рослинної сировини розчинниками: неполярні розчинники → малополярні розчинники → спирти → спирто-водні розчини → водно-спиртові розчини → вода → розчини кислот, лугів, солей.

За першою схемою доцільно екстрагувати лікарську рослинну сировину, що містить значні кількості гідрофільних речовин, як наприклад, плоди шипшини, плоди горобини звичайної, листя шавлії, квітки ромашки та ін., тобто спочатку водою, а потім розчинниками з діелектричною проникністю, значення якої поступово зменшується.

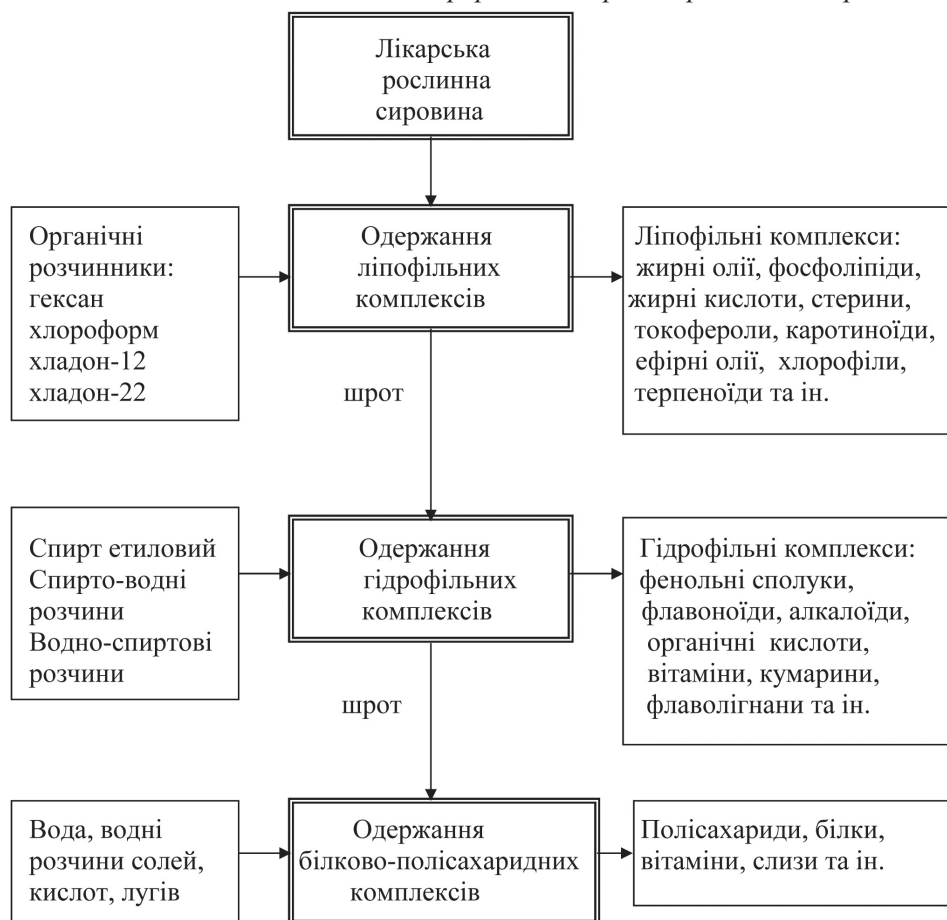
Рослинну сировину, в якій переважають ліпофільні речовини (наприклад, вичавки плодів обліпихи, вичавки плодів аронії чорноплідної, насіння томатів, насіння гарбуза, насіння розторопші та ін.) або якщо є технологічна та економічна доцільність, спочатку слід екстрагувати неполярними розчинниками для виділення ліпофільного комплексу, а потім послідовно оброблювати сировину розчинниками з поступово зростаючими значеннями діелектричної проникності, тобто за схемою II. При її використанні позитивним є те, що після екстрагування органічними розчинниками ліпофільної фракції та видаленням залишків екстрагенту шрот рослинної сировини залишається сухим (вологість – 5–10 %), і тому не потрібно вводити додаткове його сушіння для подальшої стадії комплексної переробки.

Такі схеми були запропоновані при розробці технології комплексної переробки вичавок плодів обліпихи, вичавок плодів аронії чорноплідної, плодів шипшини, плодів горобини звичайної, насіння томатів та ін.

Таким чином, використовуючи запропоновані схеми технології комплексної переробки лікарської рослинної сировини, можна послідовно виділити основні фракції біологічно активних речовин й одержати повний спектр сполук від ліпофільних до гідрофільних, включаючи речовини з амфотерними властивостями. Одержані субстанції можна використовувати не тільки як основу для лікарських засобів, а й для дієтичних добавок, косметичних засобів тощо. За необхідності продукти, які вилучені на різних стадіях, можна поєднувати для посилення або розширення їх фармакологічної дії.

Запропоновані варіанти раціонального використання лікарської рослинної сировини для одержання БАР і (або) їх фракцій не є єдиними й безспірними. Можливі й інші шляхи технології комплексної переробки сировини, які можуть різнитися залежно від цільових завдань досліджень і практичної цінності результатів.

Технологічна схема комплексної переробки лікарської рослинної сировини



В и с н о в к и

1. Теоретично обґрунтовано доцільність комплексної переробки лікарської рослинної сировини (вичавки плодів обліпихи, вичавки плодів аронії чорноплідної, плоди шипшини, плоди горобини звичайної, насіння томатів, насіння гарбуза, насіння розторопші, листя шавлії, квітки ромашки, квітки нагідків та ін.).

2. Узагальнено дані щодо екстрагентів, які використовують у фітохімічному виробництві, та наведено їх фізико-хімічні властивості.

3. Розроблено технологічні схеми комплексної переробки лікарської рослинної сировини з метою її раціонального використання.

1. *Ветров П.П.* Фитохимическое производство и пути повышения его эффективности / *П.П.Ветров, А.П.Прокопенко, С.В.Гарная и др.* // *Технология и стандартизация лекарств: Сб. научн. тр. в 2 т.* – Харьков: Изд. гр. «РИРЕГ», 2000. – С. 475–488.

2. *Ветров П.П.* Технология комплексной переработки и рациональное использование лекарственного растительного сырья / *П.П.Ветров, С.В.Гарная, А.И.Русинов* // *Фітотерапія. Часопис.* – 2005. – № 4. – С. 59–62.

3. *Вознесенская Т.Г.* Эмоциональный стресс и профилактика его последствий / *Т.Г.Вознесенская* // *РМЖ.* – Т. 14. – № 9. – С. 694–697.

4. *Гарна С.В.* Теоретичне обґрунтування фракційного екстрагування біологічно активних речовин з лікарської рослинної сировини / *С.В.Гарна, П.П.Ветров* // *Фар-*

мація України. Погляд у майбутнє: Матер. VII Нац. з'їзду фармацевтів України (15–17 вересня 2010 р., Харків). – Х., 2010. – С. 233.

5. *Гарна С.В.* Оптимізація технології екстракції ліпофільних комплексів з лікарської рослинної сировини. 1. Вибір екстрагенту / *С.В.Гарна, П.П.Ветров, О.І.Русинов та ін.* // Запорозький медичинський журнал – 2010. – № 3. – С. 92–94.

6. *Гарна С.В.* Відходи фітохімічного виробництва як джерело біологічно активних речовин / *С.В.Гарна, П.П.Ветров, В.А.Георгіяну* // Collection of scientific works of staff members of P.L.Shupik. – 2010. – Edit. 19. – Book 2. – P. 562–565.

7. *Гарна С.В.* Дослідження та перспективи використання відходів фітохімічного виробництва / *С.В.Гарна, П.П.Ветров, В.А.Георгіяну* // Collection of scientific works of staff members of P.L.Shupik. – 2010. – Edit. 19. – Book 3. – P. 603–607.

8. *Минина С.А.* Химия и технология фитопрепаратов / *С.А.Минина, И.Е.Каухова.* — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 560 с.

9. *Молчанов Г.И.* Интенсивная обработка лекарственного сырья / *Г.И.Молчанов.* – М.: Медицина, 1981. – 208 с.

10. *Пономарев В.Д.* Экстрагирование лекарственного сырья / *В.Д.Пономарев.* – М.: Медицина, 1976. – 202 с.

11. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови *В.П.Черних.* – 2-ге вид., переробл. та доповн. – К.: МОРІОН, 2010. – 1632 с.

Надійшла до редакції 10.11.2011.

С.В.Гарная, П.П.Ветров

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ПЕРЕРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье, комплексная технология, экстракция, растворители

Теоретически обоснована комплексная технология переработки лекарственного растительного сырья с целью его рационального использования. Разработаны технологические схемы комплексной переработки растительного сырья, основанные на последовательной экстракции растительного материала растворителями с различной диэлектрической проницаемостью.

S.V.Garnaya, P.P.Vetrov

THEORETICAL JUSTIFICATION OF THE COMPLEX TECHNOLOGY OF PROCESSING OF PLANT RAW MATERIALS

Key words: plant raw materials, complex technology, extraction, solvents

SUMMARY

Complex technology for processing of medicinal plants raw material was theoretically grounded with the aim of its rational usage. The technological schemes of complex processing of plant raw materials, based on sequential extraction of plant material with solvents with different dielectric constants were elaborated.

ДОСЛІДЖЕННЯ КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ ЙОДОВМІСНИХ СПОЛУК ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН, ЩО МАЮТЬ ТИРЕОТРОПНУ ДІЮ

Ключові слова: лікарська рослинна сировина, аналітичні методи, сполуки йода

Методи ідентифікації та кількісного визначення йодовмісних сполук визначаються хімічними формами йоду в досліджуваних об'єктах, у тому числі і лікарській рослинній сировині (ЛРС). Природна вода, особливо морська, містить йод переважно у формі йодиду та йодату. Йод у рослинних об'єктах міститься в органічній та неорганічній формах. Морські водорості та продукти моря є багатими джерелами йоду, які містять переважно органічні сполуки йоду поряд з іншими галогенвмісними сполуками. Органічні сполуки йоду в біологічних зразках можуть бути визначені як класичними хімічними методами після їх попереднього виділення, так і більш сучасними спектроскопічними методами. Одним з експресних методів визначення цих сполук може бути газова хроматографія та вискоефективна рідинна хроматографія. Аналіз неорганічного йоду може бути проведений каталітичними, електрохімічними, спектрометричними методами [8].

Практично всі методи аналізу йоду вимагають попередньої підготовки проби, яка є одним з відповідальних етапів аналізу з визначення вмісту йоду в продуктах харчування, продовольчій і рослинній сировині. У більшості способів детектування йоду органічна складова харчового продукту заважає проведенню аналізу. Для усунення цього впливу використовується техніка лужного сухого спалювання («сухе» озолення) в муфельній печі при температурі від 400 °С до 500 °С або обробка сильними кислотами за наявності окиснювачів («мокре» озолення) [5, 7].

Серед сучасних методів визначення йоду в об'єктах біологічного походження, зокрема у продуктах харчування, найбільше переваг має вольтамперометрія (ВА) [7] – достатньо чутливий та точний електрохімічний метод, з використанням порівняно недорогої та доступної апаратури. Вольтамперометричний метод визначення йоду базується на переведенні всіх форм йоду в одну електрохімічно активну форму йодиду (I^-) з подальшим визначенням йодид-іонів за допомогою інверсійної вольтамперометрії (ІВА). Суть методу ІВА полягає в здатності йодид-іонів накопичуватись на поверхні ртутного електроду у вигляді малорозчинної сполуки з ртуттю (Hg_2I_2) при потенціалі електророзчинення металевої ртуті та подальшому катодному відновленні осаду при зміні потенціалу. Аналітичним сигналом є величина катодного піку йодиду, пропорційна його концентрації в оптимальних умовах.

Одним з найбільш поширених методів визначення кількісного вмісту йоду в різних об'єктах оточуючого середовища є титриметричний. Міжнародною асоціацією офіційних хіміків-аналітиків титриметричний метод рекомендований як офіційний стандартний метод визначення вільного йоду у стандартних розчинах, у харчових продуктах, при оцінюванні рівня йодування солі, аналізі йоду в лікарських засобах, що містять йод, тощо. Крім того, титриметричний метод має високу чутливість при визначенні всіх форм йоду – молекулярного, неорганічних форм йоду (йодидів, йодатів) та органічно зв'язаного [2, 7, 8].

Таким чином, для визначення вмісту йоду застосовують різні методи: титриметричні, потенціометричні, спектрофотометричні, хроматографічні, атомно-абсорб-

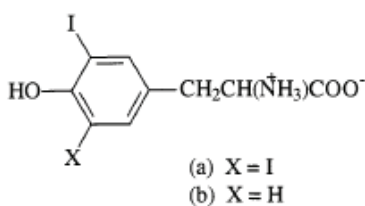
ційні, мас-спектрометричні, нейтронно-активаційні, тест-методи [1, 2, 4, 7, 8], які дають змогу проводити вірогідне визначення йоду.

У лікарських рослинах йод представлено різними хімічними сполуками. Так, лікарськими рослинами, що містять йод переважно у формі йодидів, є вільха сіра, вахта трилиста, аронія, фейхоа, горіх волоський тощо. Лікувальний ефект трави настурції лікарської зумовлено вмістом великої кількості йоду, який добре всмоктується і сприяє синтезу гормону щитоподібної залози – тироксину [3, 10].

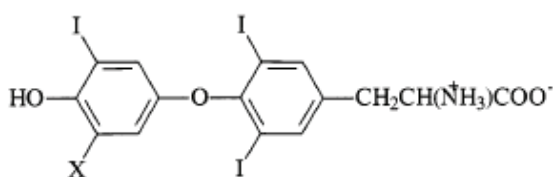
Лікарські рослини з переважним вмістом йоду у вигляді органічних сполук – ламинарія, фукус. Вміст йодорганічних сполук у бурих водоростях становить 2,7–3,0 %, серед яких найбільш відомими є дийодтирозин, трийодтирозин та тироксин (схема), але ретельнішого вивчення вимагають й інші сполуки водоростей – йодовані амінокислоти, які також містяться в достатньо великій кількості та представляють групу органічно зв'язаних сполук йоду [10].

С х е м а

Йодорганічні сполуки бурих водоростей



Дийодотирозин (a)



Тироксин (a)

Трийодотирозин (b)

До цієї самої групи лікарських рослин відноситься також дрік красильний, цетрарія, біологічно активні речовини яких мають дію, подібну до гормону щитоподібної залози – тироксину. Цікавою рослиною є нетреба звичайна, трава якої містить значну кількість йоду у формі йодидів і дийодотирозину [9, 10].

У зв'язку з вищезазначеним, об'єктами дослідження були обрані лікарські рослини, в яких йод представлено різними класами хімічних сполук. Сировина має тиретропні властивості та застосовується в народній та офіційній медицині при різноманітних захворюваннях щитоподібної залози – листя фейхоа (*Feijoa sellowiana*), слані цетрарії (*Cetraria islandica*), слані ламинарії (*Laminaria*), слані фукусу пухирчатого (*Fucus vesiculosus*), ряска мала (*Lemna minor L.*), трава вовконігу європейського (*Lycopus europaeus L.*), трава дроку красильного (*Genista tinctoria L.*), трава нетреби звичайної (*Xanthium strumarium L.*).

Метою дослідження було порівняльне визначення кількісного вмісту загального йоду в даних видах ЛРС методами ІВА та титриметрії, а також обґрунтування вибору методики кількісного визначення йодовмісних сполук при розробці нормативної документації для різних видів ЛРС.

М а т е р і а л и т а м е т о д и д о с л і д ж е н н я

Для визначення сполук йоду були обрані аналітичні методи, що застосовують в аналізі об'єктів рослинного походження, є достатньо експресними при виконанні, дають можливість отримувати відтворювані та вірогідні результати аналізу та мають високу чутливість.

Визначення йоду вольтамперометричним методом базується на переведенні всіх

форм йоду в форму Γ -іонів з подальшим їх визначенням методом ІВА. Суть методу ІВА полягає в здатності йодид-іонів накопичуватись на поверхні ртутного електроду у вигляді малорозчинної сполуки з ртуттю (Hg_2I_2) при потенціалі електророзчинення металеві ртуті та подальшому катодному відновленні осаду при змінній потенціалу. Аналітичним сигналом є величина катодного піку йодиду, пропорційна його концентрації в оптимальних умовах. Мінералізація зразків ЛРС полягала у переведенні всіх хімічних форм йоду, представлених в рослині, в форму Γ -іонів шляхом лужного окиснювального плавлення з подальшою нейтралізацією розчину і відновленням аскорбіновою кислотою окиснених форм йоду до йодиду. ІВА-вимірювання концентрації Γ -іонів були проведені на спеціалізованому лабораторному полярографі (ПЛС, виробник „ПО Измеритель”, Білорусь) [4, 5].

Для визначення вмісту загального йоду титриметричним методом проводили переведення всіх хімічних форм йоду у йодид-іони методом лужного окиснювального розкладання проби (при температурі не більше $600\text{ }^\circ\text{C}$) з подальшою нейтралізацією та титруванням $0,01\text{ M}$ розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор розчин крохмалю. Для визначення використано методику кількісного визначення вмісту загального йоду Державної фармакопеї України, Доповнення 3 «Бурі водорості» [6].

Результати дослідження та їх обговорення

Визначений вміст йоду методом ІВА у зразках, що досліджувались, наведено в таблиці. Отримані дані свідчать, що найбільший вміст йоду серед наведених зразків міститься у природних джерелах даного мікроелементу – бурих водоростях (ламінарія, фукус) – $0,0310\%$ та $0,0135\%$ відповідно. Високий вміст йоду має також ряска – $0,00655\%$. Серед наземних рослин практично однаковий вміст йоду у траві дроку красильного та вовконігу європейського – $0,00395\%$ та $0,00363\%$ відповідно. Найменшим вмістом йоду серед рослинних зразків, що досліджувались, характеризуються трава нетреби звичайної ($0,0009\%$), листя фейхоа ($0,0010\%$) та слані цетрарії ($0,0010\%$).

Т а б л и ц я

Результати ІВА визначення вмісту загального йоду

Найменування лікарської рослинної сировини	Вміст йоду, %	
	Метод ІВА	Титриметричний метод
Трава нетреби звичайної	0,0009	0,019
Листя фейхоа	0,0010	0,024
Слані цетрарії	0,0010	0,023
Трава вовконігу європейського	0,00363	0,016
Трава дроку красильного	0,00395	0,013
Ряска	0,00655	0,028
Слані фукусу	0,0135	0,050
Слані ламінарії	0,0310	0,110

Результати титриметричного визначення загального йоду в рослинних зразках представлені в таблиці. Згідно з даними таблиці, найбільшим вмістом йоду характеризуються представники бурих водоростей – ламінарія ($0,11\%$) та фукус ($0,05\%$), а також представник прісних водоймищ – ряска ($0,028\%$). Серед наземних рослин тенденція вмісту йоду така: листя фейхоа ($0,024\%$) > слані цетрарії ($0,023\%$) > трава нетреби ($0,019\%$) > трава вовконігу ($0,016\%$) > трава дроку ($0,013\%$).

При визначенні даними методами спостерігаються однакові тенденції щодо кількісного вмісту йоду в досліджуваних лікарських рослинах. Відмінність вмісту загаль-

ного йоду в рослині, визначеного двома методами, можна пояснити різною чутливістю методів, відмінністю пробопідготовки та специфічністю. Все ж таки метод ІВА більше застосовується для визначення йоду в харчових продуктах, хоча і є достатньо експресним і точним при виконанні. Титриметричний метод є фармакопейним методом визначення йоду в ЛРС і дає більш детальну уяву щодо вмісту сполук йоду.

В и с н о в о к

Проведено визначення йодовмісних сполук у лікарській рослинній сировині методами інверсійної вольтамперометрії та титриметричним методом. Отримані експериментальні дані свідчать про достатньо високий вміст сполук йоду в досліджуваних рослинних об'єктах. Найбільший вміст загального йоду було визначено в бурих водоростях – ламінарії та фукусі. Використані методики кількісного визначення йодовмісних сполук можуть бути використані при розробці нормативної документації для даних видів ЛРС.

Отримані експериментальні дані окреслюють напрями подальшої роботи з розділення та визначення якісного складу та кількісного вмісту окремих неорганічних і органічних йодовмісних сполук у досліджуваній рослинній сировині.

1. Будников Г.К. Основы современного электрохимического анализа. – М.: Мир, Бином ЛЗ, 2003. – 592 с.

2. Владимирова І.М. Титриметричне визначення йоду в представниках бурих водоростей // Фармація України. Погляд у майбутнє: матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України (Харків, 15-17 верес. 2010 р.). У 2 т. / М-во охорони здоров'я України, Нац. Фармац. Ун-т: ред. кол. В.П.Черних (голова) та ін.; уклад.: Н.А.Третьякова та ін. – Х.: НФаУ, 2010. – Т. 1. – С. 230.

3. Владимирова І.М., Георгіяню В.А. Обґрунтування застосування фейхоа при захворюваннях щитоподібної залози // Молодь – медицині майбутнього: міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, присвячена 200-річчю з дня народження М.І. Пирогова (22–23 квітня 2010 р.): тези доп. – Одеса: Одес. держ. мед. ун.-т, 2010. – С. 91.

4. Владимирова І.М., Кісіль О.П. Визначення кількісного вмісту йоду в сировині та субстанції ламінарії методом інверсійної вольтамперометрії / Вісник фармації. – 2010. – № 3 (63). – С. 38-41.

5. Владимирова І.М., Філіпович Л.І. Вольтамперометричне визначення вмісту йоду в надземній частині нетреби звичайної // Медична хімія. – 2010. – № 2 (43), Т. 12. – С. 73–76.

6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакологічний центр». 1-е вид. – Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакологічний центр», 2009. – 280 с.

7. Методические указания МУК 4.1.1481-03. Определение массовой концентрации йода в пищевых продуктах, продовольственном сырье, пищевых и биологически активных добавках вольтамперометрическим методом – М.: Минздрав России, 2003. – 41с.

8. Edmonds J.S., Morita M. The determination of iodine species in environmental and biological samples // Pure&Appl. Chem. – 1998. – Vol. 70. – P. 1567–1584.

9. Radovic B, Schmutzler C, Kohrle J. Xanthohumol stimulates iodide uptake in rat thyroid-derived FRTL-5 cells // Mol. Nutr. Food Res. – 2005. Sep. 49(9). – P. 832-836.

10. Vladymyrova I.N., Georgiyants V.A. Using the plants, containing iodine, in treatment of hypothyroidism // Abstract Book, The 14th International Congress Phytopharm 2010 (Bonn, Germany, 1–3 July 2010). – P. 114.

Надійшла до редакції 28.11.2011.

ИССЛЕДОВАНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ, ОБЛАДАЮЩИХ ТИРЕОТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье, аналитические методы, соединения йода

В статье приведены результаты сравнительного определения соединений йода в различных видах лекарственного растительного сырья – представителях моря, пресных водоемов и надземных растений. Используются метод инверсионной вольтамперометрии и титриметрический метод, которые являются достаточно экспрессными при выполнении, дают возможность получить достоверные и воспроизводимые результаты и обладают высокой чувствительностью. Наибольшее содержание общего йода установлено в исследуемых бурых водорослях – фукусе и ламинарии. Полученные экспериментальные данные определяют направления дальнейшей работы по разделению и определению качественного состава и количественного содержания отдельных неорганических и органических йодсодержащих соединений в исследуемом растительном сырье.

I.N.Vladymyrova

RESEARCH OF QUANTITATIVE CONTENT OF THE IODINE COMPOUNDS OF MEDICAL PLANTS, POSSESSING THYREOID ACTION

Key words: medical raw material, catarrhal diseases, analytical methods, iodine compounds

In the article the results of comparative determination of connections of iodine are resulted in the different types of medicinal raw materials – representatives exterminating, reservoirs and above-ground plants. Used methods of voltammetry and titrimetric method which are an express enough at implementation, enable to get reliable and reproduced results and possess a high sensitiveness. Most maintenance of general iodine is set in the probed kelp – Fucus and Laminaria. The experimental findings are determined by further work assignments on a division and determination of high-quality composition and quantitative maintenance of the separate inorganic and organic iodinated connections in the probed raw matetials.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ДУБИЛЬНИХ РЕЧОВИН У ПЛОДАХ КИЗИЛУ

Ключові слова: кизил звичайний, сорти, кизил лікарський, таніни, елагова кислота, пірогалол

Кизил – цінна плодова, лікарська, технічна і декоративна рослина. Дикорослий кизил в Україні зустрічається в Криму, в гірських лісах і на схилах пагорбів у Закарпатті. У Виноградівському районі Закарпаття, в урочищі Ботар збереглася природна плантація кизилу площею до 30 га – одна із найбільших у Європі. Кизилу властива висока стійкість до несприятливих погодних умов, росте на будь-яких ґрунтах [2].

Дослідженнями останніх років встановлено, що плоди кизилу згубно діють на бактерії тифодизентерійної групи, стрептококу, туберкульозну паличку і показані при шлунково-кишкових розладах. Плоди кизилу, які містять велику кількість солей заліза, калію, магнію, органічних кислот, стимулюють кровотворення, підтримують кислотно-лужну рівновагу, виводять надлишок сечової кислоти [3,4].

Матеріали і методи дослідження

Метою даної роботи було дослідження вмісту дубильних речовин у плодах кизилу. Об'єктами вивчення були плоди кизилу лікарського (*Cornus officinalis* L.), інтродукованого у Національному ботанічному саду ім. М.М.Гришка, їстівної форми цього виду кизилу, виведеної у відділі акліматизації рослин Національного ботанічного саду ім. М.М. Гришка, та плоди кизилу звичайного (*Cornus mas* L.) сортів «Володимирський», «Елегантний», «Кораловий Марка», «Бурштиновий», виведених у відділі акліматизації рослин Національного ботанічного саду ім. М.М. Гришка. Плоди збирали у вересні 2011 р. у фазі технічної зрілості.

Дослідження вмісту дубильних речовин проводили спектрофотометричним методом за реакцією із реактивом Фоліна–Чокальта у перерахунку на пірогалол [1].

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведеного дослідження встановлено, що в плодах кизилу обох видів переважають дубильні речовини, що гідролізуються – похідні елагової кислоти.

Як видно із діаграми (рис. 1), серед сортів кизилу звичайного найвищий вміст суми поліфенолів виявився у плодах кизилу сорту «Елегантний», найменший – у плодах сорту «Бурштиновий» – $1,80 \pm 0,02$ % і $0,83 \pm 0,01$ % у перерахунку на пірогалол відповідно. Порівнюючи одержані дані із термінами дозрівання плодів, можна стверджувати, що вищий вміст суми поліфенолів у плодах характерний для ранніх сортів кизилу, із збільшенням часу дозрівання плодів вміст суми поліфенолів

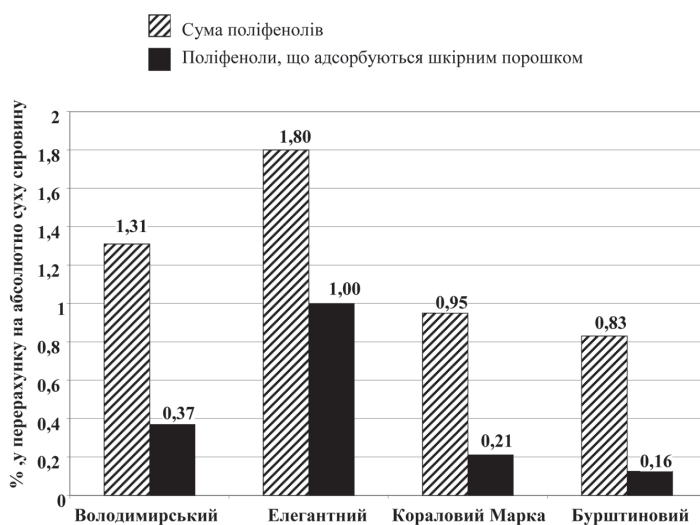


Рис. 1. Вміст танінів у плодах кизилу звичайного у перерахунку на пірогалол

зменшується. Така сама залежність спостерігається і для танінів, що адсорбуються шкірним порошком – найвищий вміст цієї групи біологічно активних речовин виявився у плодах кизилу сорту «Елегантний», найменший – у плодах сорту «Бурштиновий» – 55,36 % і 19,28 % у сумі поліфенолів відповідно.

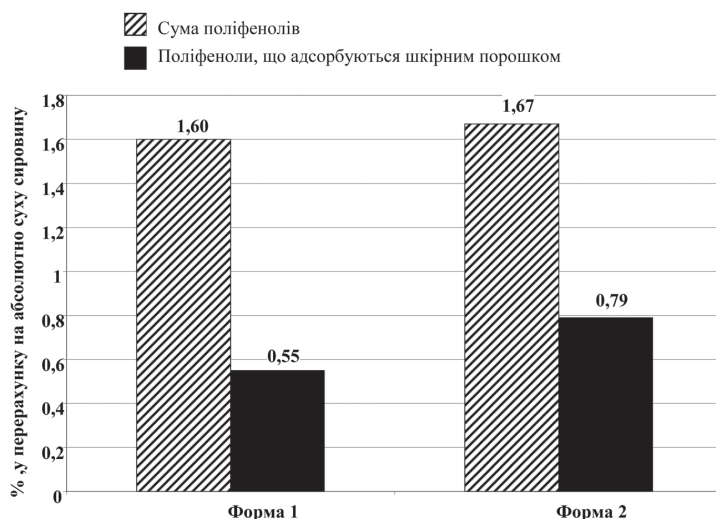


Рис. 2. Вміст танінів у плодах кизилу лікарського у перерахунку на пірогалол

Серед форм кизилу лікарського (рис. 2) вищий вміст суми поліфенолів і танінів, що адсорбуються шкірним порошком, теж виявився вищим у плодах форми 2, які дозрівають раніше, ніж плоди форми 1.

Порівнюючи між собою вміст дубильних речовин у плодах кизилу звичайного і кизилу лікарського, варто відмітити, що плоди кизилу лікарського, які дозрівають набагато пізніше, ніж плоди кизилу звичайного, на стадії технічної зрілості мають вищий вміст дубильних речовин, ніж плоди кизилу звичайного середніх і середньо-пізніх сортів дозрівання – «Володимирський», «Кораловий Марка» і «Бурштиновий».

В и с н о в к и

1. Визначено вміст танінів у плодах кизилу звичайного чотирьох культивованих сортів і кизилу лікарського двох форм.

2. Вищий вміст танінів у плодах характерний для ранніх сортів кизилу, із збільшенням часу дозрівання плодів вміст суми поліфенолів зменшується.

3. Плоди кизилу лікарського на стадії технічної зрілості мають вищий вміст дубильних речовин, ніж плоди кизилу звичайного середніх і пізніх сортів дозрівання.

1. Державна фармакопея України. – 1-е вид. – Х.: РІПЕГ, 2001. – 556 с.

2. *Клименко С.В.* Кизил. Кизил в Україні: біологія, вирощування, сорти. – К.: Фітосоціоцентр, 2000. - 92 с.

3. *Клименко С.В.* Культура кизила в Україні. – Полтава: Верстка, 2000. - 80с.

4. *Клименко С.В.* Кизил. Сорти в Україні. – Полтава: Верстка, 2007. - 43с.

Надійшла до редакції 01.12.2011.

А.В.Ковальский, Е.Ю.Коновалова, Т.В.Джан, С.В.Клименко

ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ПЛОДАХ КИЗИЛА

Ключевые слова: кизил обыкновенный, сорта, кизил лекарственный, таннины, эллаговая кислота, пирогаллол

В статье приведены результаты исследования содержания дубильных веществ в плодах кизила обыкновенного (*Cornus mas L.*) культивируемых сортов и кизила лекарственного (*Cornus officinalis L.*). Содержание дубильных веществ зависит от сроков созревания плодов и с увеличением сроков созревания уменьшается.

A.V.Kovalsky, E.Yu.Konvalova, T.V.Dzhan, S.V.Klimenko

STUDY OF TANNINS CONTENT IN THE DOGWOOD FRUITS

Key words: dogwood, sorts, tannins, ellagic acid, pyrogallol

S U M M A R Y

The results of tannins content study in the fruits of dogwood *Cornus mas L.* and *Cornus officinalis L.* is adduced. The content of tannins depends on the timing of fruit ripening and decreases an increase in ripening.

ХРОМАТО-МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛЕТКИХ СПОЛУК ПЛОДІВ І ЛИСТЯ МАСЛИНКИ БАГАТОКВІТКОВОЇ (*ELAEAGNUS MULTIFLORA THUNB.*)

Ключові слова: маслинка багатоквіткова, хромато-мас-спектрометричний метод, леткі речовини, вуглеводні, жирні кислоти, похідні терпенів

Маслинка багатоквіткова (*Elaeagnus multiflora Thunb.*) – листопадний кущ до 3 м заввишки з різною формою крони. Листя еліптичне або овально-довгасте, тупо-загострене на верхівці й ширококлиноподібне біля основи, цілокрає, завдовжки 7–8 см, завширшки 3–4 см. Квітки двостатеві (інколи тичинкові), трубчасті, пониклі, актиноморфні, 6–8 мм у діаметрі, мають по одній маточці й по 4 тичинки. Плід маслинки – несправжня кістянка, зрідка циліндричний з тупими кінцями на плодоніжці завдовжки 30–35 мм [3].

Маслинка багатоквіткова поширена у лісах Китаю, Японії та Кореї. На початку ХХ ст. вона була завезена японцями на Південний Сахалін [3]. Інтродукція маслинки багатоквіткової в Україні розпочата в 60-х роках минулого століття та культивується як декоративна рослина у ботанічних садах Києва, Донецька, Львова, у заповіднику Асканія-Нова та дендропарку «Устимівка» (Полтавська обл.). Є відомості про використання у садівництві на Волині переважно 5 форм, одержаних вегетативно із форм НБС НАН України [4].

Хімічний склад даної рослини представлено різними групами біологічно активних речовин, зокрема флавоноїдами, дубильними речовинами, оксикоричними кислотами, амінокислотами, токоферолами, каротиноїдами [1, 2, 5]. Дані про хімічний склад летких сполук у літературі відсутні.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктами дослідження були плоди та листя маслинки багатоквіткової, зібрані у червні 2011 року у фазі стиглих плодів на дослідних ділянках Національного ботанічного саду ім. М.М.Гришка НАН України.

Дослідження летких компонентів проводили на базі Національного інституту виноградарства і вина “Магарач” під керівництвом Б.О.Виноградова за методикою [6]. Точну наважку (близько 2,0 г) висушеної та подрібненої сировини поміщали у віалу місткістю 20 мл, додавали внутрішній стандарт. В якості внутрішнього стандарту використовували тридекан. До проби додавали 10 мл води і відганяли леткі сполуки проби водяною парою протягом двох годин з використанням зворотного холодильника з повітряним охолодженням.

Хроматографічне дослідження здійснювали на хроматографі «Agilent Technologies 6890», обладнаним мас-спектрометричним детектором 5973 з капілярною колонкою DB-5 з внутрішнім діаметром 0.25 мм, завдовжки 30 м. Швидкість газу-носія (гелій) – 1,2 мл/хв. Температура нагрівача вводу проби

– 250 °С. Температуру термостату програмували від 50 °С до 320 °С зі швидкістю 4 град/хв.

Ідентифікацію компонентів виконували за мас-спектром і часом утримування компонента.

Результати дослідження та їх обговорення

Хроματοграми, одержані в результаті хромато-мас-спектрометричного дослідження летких сполук плодів і листя маслинки багатоквіткової, представлені на рисунках 1 і 2. Якісний склад і кількісний вміст ідентифікованих сполук досліджуваних об'єктів наведено у таблиці.

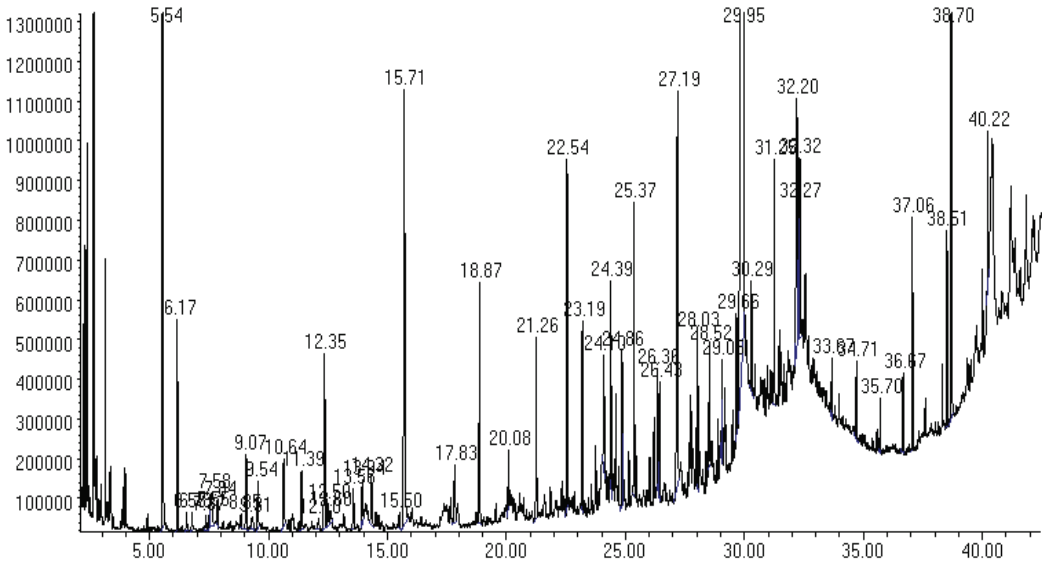


Рис. 1. Хроματοграма летких сполук плодів маслинки вузьколистої

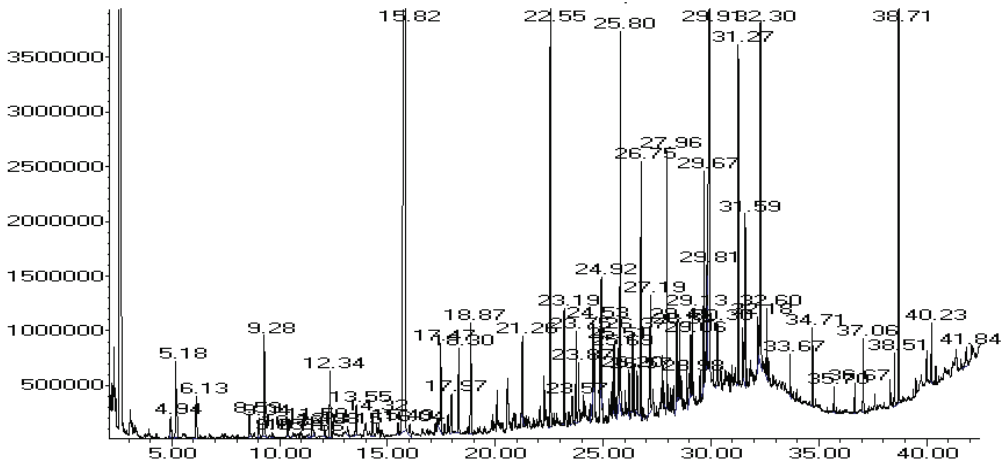


Рис. 2. Хроματοграма летких сполук листя маслинки багатоквіткової

Т а б л и ц я

Хімічний склад летких речовин вегетативних органів маслинки багатоквіткової (мг/кг)

№ п/п	Назва компонента	Час утримання, хв	Вміст, мг/кг	
			Плоди	Листя
1	2	3	4	5
1	β-іонон	23,57	-	2,8
2	β-іонон-5,6-епоксид	23,74	-	6,1
3	Гексагідрофарнезиллацетон	27,96	-	13,3
4	Гексадекан	23,18	11,4	6,8
5	Гексакозан	35,7	3,5	1,6
6	Гептадекан	24,85	8,3	-
7	Гептакозан	36,67	4,9	1,8
8	Гептанова кислота	7,54	1,7	-
9	Геранілацетон	22,55	21,6	28,8
10	Декан	6,13	14,7	4,0
11	Деканаль	15,49	1,3	1,0
12	Ейкозан	29,05	4,5	3,3
13	Етиллінолеат	31,59	-	11,2
14	Кетозофорон	16,03	-	1,4
15	Лауринова кислота	24,1	8,4	-
16	Ліналоол	11,5	-	2,3
17	Лінолева кислота	32,32	16,1	-
18	Ліноленова кислота	32,29	-	27,0
19	Метилпальмітат	29,12	-	4,4
20	Метилтетрадекан	20,08	4,3	-
21	Міристинова кислота	27,19	37,5	10,9
22	Нонакозан	38,51	12,7	3,3
23	Нонаналь	12,08	1,2	0,8
24	Октадекан	26,36	6,2	4,1
25	Олеїнова кислота	32,17	27,7	3,6
26	Пальмітинова кислота	29,94	324,2	7,9
27	Пентадекан	21,25	13,3	4,9
28	Пентадеканова кислота	28,54	7,9	4,8
29	Пентакозан	34,7	4,9	4,6
30	Сквален	38,7	92,8	36,9
31	Стеаринова кислота	32,26	10,8	-
32	Тетрадекан	18,86	19,5	8,6
33	Тетрадеканаль	26,43	6,3	-
34	Тетракозан	33,67	3,8	2,4
35	<i>Транс</i> -2,4-гептадіеналь	10,37	-	0,8
36	<i>Транс</i> -2-гексеналь	5,17	-	8,5

37	<i>Транс</i> -ліналоол оксид	10,63	8,0	0,5
38	Трикозан	32,59	-	3,7
39	Тритріаконтан	41,84	-	3,1
40	Ундекан	9,04	6,7	1,9
41	Унтриаконтан	40,22	-	3,5
42	Фарнезилацетон	29,67	6,4	11,4
43	Фарнезан	14,31	-	2,2
44	Хенейкозан	30,29	7,7	5,1
45	Хризантенон	13,94	3,6	-
46	<i>Цис</i> -2,4-гептадієналь	9,65	-	0,6
47	<i>Цис</i> -2-гексеналь	4,93	-	2,2
48	<i>Цис</i> -ліналоол оксид	11,35	6,1	0,5

Примітка: “-” компонент відсутній.

В результаті проведеного дослідження у листі маслинки багатоквіткової ідентифіковано 40 компонентів, у плодах – 32 компоненти. Ідентифіковані компоненти представлені різними хімічними класами, зокрема вуглеводнями, спиртами, альдегідами, терпенами та жирними кислотами.

У складі летких компонентів плодів маслинки багатоквіткової домінують жирні кислоти, сумарний вміст яких становить 424,7 мг/кг. Вміст жирних кислот у листі маслинки багатоквіткової становить лише 49,4 мг/кг. Серед жирних кислот плодів маслинки 76 % припадає на пальмітинову кислоту. У листі маслинки домінує ліноленова кислота (55 % суми жирних кислот), яку в плодах маслинки не виявлено.

Значний вміст у плодах маслинки багатоквіткової припадає на насичені вуглеводні (106,9 мг/кг), у листі маслинки цей клас летких сполук домінує – 53,7 мг/кг.

У плодах і листі маслинки виявлено значний вміст сквалену – 92,8 мг/кг та 36,9 мг/кг відповідно. Відомо, що сквален належить до дуже важливих біологічно активних речовин. В організмі людини сквален активізує відновні процеси, що сприяють загоюванню виразок і пошкоджених тканин внутрішніх органів. Виявлено позитивний вплив сквалену на нормалізацію обміну холестерину, а також доведено, що він є протипухлинним засобом, зміцнює імунну систему, протидіє канцерогенним бактеріям, грибкам, вірусу герпесу [7].

Варто відмітити, що в листі маслинки багатоквіткової виявлено сполуки, які відсутні в плодах, зокрема ліналоол, фарнезан, гексагідрофарнезилацетон, ефіри жирних кислот – етиллінолеат та метилпальмітат, а також ліноленова кислота, що може використовуватись як хемотаксономічний маркер листя маслинки багатоквіткової.

Висновки

1. Вперше проведено аналіз летких сполук плодів і листя маслинки багатоквіткової з використанням методу хромато-мас-спектрометрії.

2. У листі маслинки багатоквіткової ідентифіковано 40 речовин, у плодах – 32 речовини.

3. У складі летких компонентів плодів і листя маслинки багатоквіткової домінують жирні кислоти, насичені вуглеводні та сквален.

4. Сумарний вміст жирних кислот у плодах маслинки багатоквіткової становить 424,7 мг/кг, серед яких 76 % припадає на пальмітинову кислоту. У листі маслинки

домінує ліноленова кислота (55% суми жирних кислот), яку в плодах маслинки не виявлено.

5. Вміст сквалену у плодах і листі маслинки багатоквіткової становить 92,8 мг/кг та 36,9 мг/кг відповідно.

1. Коновалова О.Ю., Стажила Є.М., Колядич О.П. Дослідження нагромадження біологічно активних речовин в листі маслинки вузьколистої *Elaeagnus angustifolia* L. // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2011. – 736 с.

2. Коновалова О.Ю., Стажила Є.М., Лебеда А.П. Дослідження амінокислотного складу листя рослин родини маслинкові (*Elaeagnaceae* Juss.) // Фітотерапія. Часопис. – 2010. – №2. – С. 60–64.

3. Лушина В.І. Родина маслинкові у медицині та в інших галузях діяльності людини // Фітотерапія. Часопис. – 2004. – №3. – С. 49–63.

4. Олешко В.В. Використання видів дендрофлори Волині у садівництві // Наук. вісник Ужгород. ун-ту. (Сер. Біол.). – 2008. – Вип. – 22. – С. 21–26.

5. Стажила Є.М., Коновалова О.Ю. Дослідження накопичення флавоноїдів у листі гумі *Elaeagnus multiflora* Thunb. // Мат. IV Нац. конгрес. Людина та ліки. – К., 2011. – С. 114–115.

6. Черногород Л.Б., Виноградов Б.А. Эфирные масла некоторых видов рода *Achillea* L., содержащие фразгранол // Растительные ресурсы. – Санкт-Петербург. – 2006. – Т.42. – Вып. 2. – С. 61–68.

7. Newmark H.I. Squalene, olive oil and cancer risk: a review and hypothesis. // *Cancer Epidem. Biomark. Prevent.* – 1997. – N6. – P. 1101–1103.

Надійшла до редакції 12.01.2012.

Е.Н.Гергель, Т.В.Джан, Е.Ю.Коновалова, Е.А.Васюк

ХРОМАТО-МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕТУЧИХ ВЕЩЕСТВ ПЛОДОВ И ЛИСТЬЕВ ЛОХА МНОГОЦВЕТКОВОГО (*ELAEOAGNUS MULTIFLORA* L.)

Ключевые слова: лох многоцветковый, хромато-мас-спектрометрический метод, летучие вещества, углеводороды, жирные кислоты, производные терпенов

В статье приведены результаты исследования летучих веществ плодов и листьев лоха многоцветкового хромато-мас-спектрометрическим методом. В листьях лоха многоцветкового идентифицированы 40 веществ, в плодах – 32 вещества. В составе летучих компонентов плодов и листьев лоха многоцветкового доминируют жирные кислоты, насыщенные углеводороды и сквален. Суммарное содержание жирных кислот в плодах лоха составляет 424,7 мг/кг, среди которых 76 % приходится на пальмитиновую кислоту. В листьях лоха доминирует линоленовая кислота (55 % суммы жирных кислот), которая в плодах лоха не обнаружена. Содержание сквалена в плодах и листьях лоха многоцветкового составляет 92,8 мг/кг и 36,9 мг/кг, соответственно.

GAS CHROMATOGRAPHY–MASS SPECTROMETRY RESEARCH
OF CHERRY ELAEAGNUS (*ELAEAGNUS MULTIFLORA* L.) FRUITS
AND LEAVES VOLATILES COMPOUNDS

Key words: cherry elaeagnus, gas chromatography–mass spectrometry research, volatiles compounds, hydrocarbons, fatty acids, derivates of terpens

S U M M A R Y

In article are brought results of the research of cherry elaeagnus (*Elaeagnus multiflora* L.) fruits and leaves volatiles compounds by gas chromatography–mass spectrometry. In the leaves of cherry elaeagnus identified 40 substances and in fruits – 32 substances. In the volatile compounds of cherry elaeagnus fruits and leaves dominated fatty acids, hydrocarbons and squalene. The total content of fatty acids in cherry elaeagnus fruits is 424.7 mg / kg, of which 76% falls on palmitic acid. In a cherry elaeagnus leaves dominates linolenic acid (55% of fatty acids), which in cherry elaeagnus fruit not detected. Squalene content of 92.8 mg / kg and 36.9 mg / kg in cherry elaeagnus fruit and leaves, respectively.

АМІНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ТРАВИ ПЕРСТАЧУ ГУСЯЧОГО (*POTENTILLA ANSERINA L.*)

Ключові слова: перстач гусячий, амінокислоти

Хімічний склад перстачу гусячого багатий і різноманітний, що робить рослину цінною для створення лікувально-профілактичного засобу [11]. Результати попередніх досліджень свідчать, що перстач гусячий містить гідроксикоричні та органічні кислоти, дубильні речовини, флавоноїди, вітаміни С і К, пектинові речовини і водорозчинні полісахариди [1, 9]. Амінокислотний склад рослини не вивчався. З джерел літератури відомо, що лікарські рослини, що містять амінокислоти, є перспективними для створення нових лікарських препаратів, адже амінокислоти виконують в організмі важливу пластичну і регуляторну функцію, є попередниками різноманітних азотовмісних сполук [3, 4, 5].

Тому метою нашої роботи було дослідити амінокислотний склад перстачу гусячого для вивчення можливості використання цієї рослини у фармацевтичній практиці.

Об'єкти та методи дослідження

Сировиною для дослідження була трава перстачу гусячого, зібрана на території Бережанського району Тернопільської області у липні – серпні 2009 року.

Якісний склад і кількісний вміст вільних і зв'язаних амінокислот у траві перстачу гусячого визначали на амінокислотному аналізаторі Т339М «Mikrotechna – Praha» [6]. Для визначення зв'язаних амінокислот наважку сировини (400 мг) розчиняли у спирті та поміщали в ампулу на 50 мл, додавали 10 мл води дистильованої і 10 мл концентрованої кислоти хлористоводневої, ретельно перемішували, продуваючи азотом для видалення повітря, герметично закривали і гідролізували у термостаті при температурі 120 °С протягом 24 год. Після закінчення гідролізу пробу фільтрували, розчин упарювали у струмі азоту до видалення кислоти хлористоводневої та встановлення рН розчину в межах 1,6 – 2,0. Пробу ще раз фільтрували крізь паперовий фільтр і доводили розчином натру їдкокого до рН 2,2. Підготовлену пробу (50 мкл) вводили до амінокислотного аналізатора. Для визначення вільних амінокислот брали наважку сировини (400 мг), додавали 20 мл 80 % спирту етилового, нагрівали до температури 60 °С для поліпшення екстракції вільних амінокислот, центрифугували протягом 10 хв при 1000 об/хв. Верхній спиртовий шар видаляли, осад переносили у реакційну колбу на 50 мл і піддавали гідролізу та аналізу на аналізаторі.

Якісний і кількісний аналіз проводили шляхом порівнювання часу виходу відомих стандартних амінокислот з амінокислотами у пробі. Кількісне визначення амінокислот (С, мкг) у пробах здійснювали за формулою :

$$C = \frac{C_1 \times S}{S_1},$$

де: C – концентрація амінокислот у зразку;

C_1 – концентрація амінокислот у стандарті;

S – площа піка амінокислоти у пробі;

S_1 – площа піка стандартного зразка амінокислоти [7, 8].

Результати дослідження та їх обговорення

Результати вивчення амінокислотного складу трави перстачу гусячого наведено в таблиці.

Т а б л и ц я

Якісний склад та кількісний вміст амінокислот у траві перстачу гусячого

Амінокислоти	Вміст амінокислот, мг/ 100мг	
	Зв'язані	Вільні
Аспарагінова кислота	0,30	0,33
Треонін*	0,17	0,10
Серин	0,27	0,20
Глутамінова кислота	0,33	0,25
Пролін	0,07	0,09
Гліцин	0,20	0,22
Аланін	0,3	0,25
Цистин	сліди	-
Валін*	0,24	0,24
Метіонін*	0,15	-
Ізолейцин*	0,15	0,06
Лейцин*	0,3	0,15
Тирозин	0,3	-
Фенілаланін*	0,2	-
Гістидин	0,1	-
Лізин*	0,5	-
Аргінін	0,15	0,04

П р и м і т к а. * – незамінні амінокислоти.

Аналіз отриманих результатів свідчить, що трава перстачу гусячого містить 17 зв'язаних амінокислот, серед яких 7 незамінних (валін, лейцин, ізолейцин, метіонін, лізин, фенілаланін, треонін), що становить 41,17 %. Загальний вміст зв'язаних амінокислот становив 3,73 мг/100 мг, вільних – 1,93 мг/100 мг. Серед зв'язаних амінокислот домінують лізин, аспарагінова і глутамінова кислоти, аланін, лейцин і тирозин; серед вільних – аспарагінова і глутамінова кислоти та аланін. Аспарагінова і глутамінова кислоти відіграють важливу роль у метаболічних процесах: беруть участь у переамінуванні амінокислот і знешкодженні аміаку, мають нейромедіаторні функції. Аспарагінова кислота також бере участь у синтезі сечовини й піримідонових основ; лізин зменшує ймовірність виникнення герпесної інфекції, утилізує жирні кислоти, необхідні для утворення енергії; аланін бере участь у метаболізмі глюкози й органічних кислот, стимулює імунітет [2, 4, 5, 10].

У вільному стані у траві перстачу гусячого ідентифіковано 11 амінокислот; не виявлено цистину, метіоніну, тирозину, фенілаланіну, гістидину і лізіну.

В и с н о в к и

1. Вперше вивчено амінокислотний склад трави перстачу гусячого. Ідентифіковано 11 вільних та 17 зв'язаних амінокислот і встановлено їх кількісних вміст.

2. Визначено, що серед зв'язаних амінокислот домінують – лізин, аспарагінова і глутамінова кислоти, аланін, лейцин і тирозин; серед вільних - аспарагінова і глутамінова кислоти та аланін.

1. *Амброзюк О.Б.* Біологічно активні речовини трави перстачу гусячого / *О.Б.Амброзюк* // Фармація України. Погляд у майбутнє: матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України. – Харків, 2010. – С. 218.

2. *Бегунова Н.В., Алмакаєва Л.Г.* Разработка состава и технологии инфузионного препарата кардиотонического действия на основе солей кислоты аспарагиновой / *Н.В.Бегунова, Л.Г.Алмакаєва* // Фармаком. – 2004. – №3. – С. 56–61.

3. *Броновицкая З.Г.* Аминокислоты, их производные и регуляция метаболизма / *З.Г.Броновицкая*. – Ростов, 1983. – 112 с.

4. *Гонський Я.І.* Біохімія людини: Підручник / *Я.І. Гонський, Т.П. Максимчук*. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 736 с.

5. *Губський Ю.І.* Біологічна хімія / *Ю.І.Губський*. – Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 505 с.

6. *Кошовий О.Н.* Амінокислотний та мінеральний склад екстрактів з листя евкаліпту / *О.Н. Кошовий, А.М. Комісаренко*, // Фармаком. – 2004. - № 4. – С. 57–61.

7. *Малий В.В.* Амінокислотний склад сировини поширених рослин родин *Caprifoliaceae* та *Aceraceae* / *В.В.Малий* // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 3. – С. 20–22.

8. *Мамедова С.О.* Амінокислотний та мінеральний склад *Fragaria vesca L.* / *С.О. Мамедова, І.О. Журавель, О.І. Павлій* // Медична хімія. – 2008. – № 4. – С. 73–76.

9. *Марчишин С.М.* Дослідження полісахаридного комплексу у траві перстачу гусячого (*Potentilla anserina L.*) / *С.М. Марчишин, О.Б. Амброзюк* // Медична хімія. – 2010. – № 1. – С. 123–125.

10. *Парфенов А.А.* Аминокислоты травы пустырника пятилопастного / *А.А. Парфенов, Н.С. Фурса* // Фармація. – 2007. – № 7. – С. 6–7.

11. *Товстуха Є.С.* Фітотерапія / *Є.С. Товстуха*. – К.: Здоров'я, 1990. – 304 с.
Надійшла до редакції 31.01.2012.

С.М. Марчишин, Е.Б. Калушка, О.Б. Амброзюк

АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ТРАВЫ ЛАПЧАТКИ ГУСИНОЙ (*POTENTILLA ANSERINA L.*)

Ключевые слова: лапчатка гусиная, аминокислоты

Изучен аминокислотный состав травы лапчатки гусиной. В результате исследования идентифицированы 17 связанных и 11 свободных аминокислот, определено их количественное содержание. Установлено, что доминирующими среди связанных аминокислот является лизин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты, аланин, лейцин и тирозин; среди свободных – аспарагиновая и глутаминовая кислоты и аланин.

AMINO ACID COMPOSITION OF POTENTILLA ANSERINA GRASSES

Key words: potentilla anserina, amino acids

S U M M A R Y

The amino acid composition of potentilla anserina grass was studied. As the result of our study 17 bound and 11 free amino acids were identified, their quantitative values were determined. It was found that among the bound amino acids dominant are lysine, aspartic and glutamic acids, alanine, leucine and tyrosine, among free - aspartic and glutamic acids and alanine.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ

При надсиланні статей до редакції «Фармацевтичного журналу» просимо додержуватися таких правил:

1. Статті, написані у стислій формі, українською мовою, необхідно подавати набраними в комп'ютерному варіанті або на лазерному диску, або електронною поштою (tromsa@pharma-center.kiev.ua) у текстовому редакторі «Word» (бажано для «Windows XP»). Обсяг наукових статей – 6–10 сторінок, включаючи 2–3 таблиці, 2–3 рисунки та список літератури, який не повинен перевищувати 10 джерел; короткі повідомлення та рецензії – до 3 сторінок. Огляди мають містити матеріали не більше п'ятирічної давнини (до 5 сторінок тексту та до 100 джерел).

2. Рисунки треба подавати чорно-білими в комп'ютерному варіанті в окремих файлах та виконані з використанням сучасних графічних та фотопрограм.

Таблиці повинні бути складені наочно, а заголовки до них точно відповідати змісту граф. Таблиці мають бути подані в тексті статті.

3. Список літератури до статті має бути складений в алфавітному порядку, містити джерела за останні п'ять років, причому спочатку наводяться роботи вітчизняних авторів, потім – іноземних.

Цитовані джерела літератури позначають в тексті статті цифрами (у квадратних дужках). Прізвища іноземних авторів у тексті слід давати в українській транскрипції, прізвища вітчизняних авторів – з ініціалами.

4. До всіх статей мають бути додані короткий реферат російською та резюме англійською мовами (не більше ¼ сторінки). І в рефераті, і в резюме слід обов'язково зазначити назву статті та прізвища авторів російською та англійською мовами. На початку статті, реферату російською мовою і резюме англійською мовою необхідно подавати ключові слова.

5. До наукової статті слід обов'язково додавати акт експертної комісії та супроводжувальний лист відповідної установи або закладу. Стаття повинна мати індекс УДК (універсальної десятикової класифікації). У кінці статті повинні бути підписи авторів, повністю зазначені їх прізвища, імена та по батькові, наукові ступені та звання, посади та місця роботи кожного автора, їхні домашні адреси, номери мобільних і робочих телефонів разом з відповідними кодами.

Згідно з постановою Вищої атестаційної комісії України № 7-05/1 від 15.01.2003р. «Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків ВАК України», наукові статті, які подаються в редакцію для публікації, повинні мати такі необхідні розділи та відповідні заголовки:

- постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок з важливими науковими чи практичними завданнями;
- аналіз останніх досліджень з публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття;
- формулювання цілей статті (постановка завдання);
- виклад основного матеріалу дослідження з новим обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- висновки з даного дослідження та перспективи подальших розвідок у даному напрямі. В разі недодержання зазначених вимог статті не прийматимуться до публікації.

Редакція залишає за собою право скорочувати і виправляти надіслані статті.

Рукописи авторам не повертаються.

Редакція