

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 6

З М І С Т

МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА

Соловійов О. С., Гудзенко О. П., Пономаренко М. С., Сятиня М. Л., Алексєєва І. М., Клименко І. В., Глуховський П. В., Кирпач О. В., Говоруха М. О. Загальне науково-практичне обґрунтування формування основ галузевого права у системі обігу лікарських засобів. Повідомлення II. Аналіз вихідних (базових) показників населення України, що враховуються під час розроблення нормативів раціонального розміщення аптечної мережі.....3

Власенко І. О., Арам Дуллах, Давтян Л. Л. Вивчення асортименту лікарських засобів для місцевого лікування грибкових уражень, що ускладнені кератозом15

Кривов'яз О. В. Вивчення структури фармацевтичного ринку лікарських препаратів для лікування глаукоми.....21

ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ПРАВО

Шаповалов В. В. Вивчення окремих аспектів стану модернізації сфери охорони здоров'я України на засадах медичного та фармацевтичного права.28

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

Коротков В. А., Кухтенко О. С., Гладух Є. В. Вибір оптимальної технології одержання олійного екстракту плодів маклюри.....36

Здорик О. А. Світовий досвід визначення терміну придатності лікарських засобів аптечного виготовлення.....42

Малецька З. В., Давтян Л. Л. Обґрунтування вибору поверхнево-активних речовин у складі вагінальних супозиторіїв.....48

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Девяткіна А. О., Ісасєв С. Г., Кизь О. В., Жегунова Г. П. Синтез, будова та дослідження фармакологічної активності метилових естерів 4,5-диметокси-N-фенілантранілових кислот53

Бєз Н. Ю., Перехода Л. О., Георгіяніц В. А. Розроблення методик контролю якості фенатразолу – потенційного протиепілептичного засобу.....62

Скрипська О. В., Бліндер О. В., Єленіч О. В., Литвин Р. З., Нецадін А. О., Обушак М. Д., Ягодинець П. І. Синтез та антимікробна активність нітрогеновмісних гетероциклічних сполук з кумариновим фрагментом69

ФІТОХІМІЯ

Гузьо Н. М., Грицик А. Р. Хромато-мас-спектрометричне дослідження летких сполук парила звичайного (*Agrimonia eupatoria* L.).....78

Семенченко О. М., Цуркан О. О., Корабльова О. А., Бурмака О. В. Дослідження гострої токсичності та протизапальної активності екстрактів трави деяких видів роду *Salvia* L. 84

ФАРМАКОЛОГІЯ

Каплаушенко А. Г. Вивчення фармакокінетики морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату..... 88

Довгань Р. С., Чекман І. С., Чухрай С. М., Ткаченко В. В. Вплив периндоприлу на ультраструктуру передсердних кардіоміоцитів серця щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією..... 93

НЕКРОЛОГИ

Пам'яті Тамари Костянтинівни Семенюк..... 102

Пам'яті видатного фармакогноста, педагога і науковця – Ладної-Роговської Любові Яківни..... 103

До відома авторів! Адреса редакції:

03680, м. Київ-680, 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.

Постанова президії ВАК України від 30.03.2011 №1-05/3 (Бюлетень ВАК України, № 5, 2011).

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 № 6, листопад-грудень, 2013. Науково-практичний журнал. Виходить шість разів на рік. 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» 28.11.2013 р., протокол № 10.

Головний редактор О. О. Цуркан.

Редактор І. О. Власенко.

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

Коректор Л. П. Бабенко.

Здано до набору 26.12.2013 р. Підписано до друку 05.02.2014 р. Формат 70x108/16.

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

Наклад 150. Зам. № 11652.

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

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

Офіційний сайт «Фармацевтичного журналу»: <http://www.pharmjournal.info>

УДК 615.1:615.45:658.6.8(477)

*О. С. СОЛОВЙОВ*¹, канд. мед. наук, *О. П. ГУДЗЕНКО*², д-р фарм. наук, проф.,
*М. С. ПОНОМАРЕНКО*¹, д-р фарм. наук, проф., *М. Л. СЯТИНЯ*³, д-р фарм. наук, проф.,
*І. М. АЛЕКСЄЄВА*⁴, канд. фарм. наук, *І. В. КЛИМЕНКО*¹, канд. фарм. наук,
*П. В. ГЛУХОВСЬКИЙ*¹, здобувач, *О. В. КИРПАЧ*¹, здобувач, *М. О. ГОВОРУХА*³

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

² Луганський державний медичний університет

³ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

⁴ Запорізький державний медичний університет

ЗАГАЛЬНЕ НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ФОРМУВАННЯ ОСНОВ ГАЛУЗЕВОГО ПРАВА У СИСТЕМІ ОБІГУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

П О В І Д О М Л Е Н Н Я П

АНАЛІЗ ВИХІДНИХ (БАЗОВИХ) ПОКАЗНИКІВ НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ, ЩО ВРАХОВУЮТЬСЯ ПІД ЧАС РОЗРОБЛЕННЯ НОРМАТИВІВ РАЦІОНАЛЬНОГО РОЗМІЩЕННЯ АПТЕЧНОЇ МЕРЕЖІ

Ключові слова: аптечна мережа, структура, фармація, історія, кадри

На даному етапі реформування фармацевтичної галузі спостерігаються позитивні зрушення та законодавчо-нормативна продуктивність щодо вдосконалення фармацевтичного права, адаптованого до вимог ЄС, як в Україні, так і в інших країнах СНД. Разом з тим, дотепер залишаються поза увагою, або частково вирішені проблемні питання стратегічного (державного), тактичного рівня або як такі, що потребують всебічного обговорення, професійних дискусій, тощо. Серед першочергових обговорень та розроблень заходів щодо створення нормативно-правової бази є: нормування та затвердження (введення до Національного класифікатора ДК 003:2010) кваліфікаційних характеристик на нововведені професії; діяльності Internet-аптек (послуг); надання транспортних, кур'єрських та фармацевтичних послуг на кшталт «Ліки на замовлення»; раціонального розміщення аптечної мережі з пішохідною та транспортною доступністю; вдосконалення системи реєстрації ліків; захисту як населення від неякісних ліків, так і лікарів, провізорів щодо їх прав, неправомірних звинувачень та ін. Означена низка проблем і є предметом цього фрагмента дослідження. Адже без параметричного аналізу стану аптечної мережі порівняно з іншими показниками соціального характеру не має шансів на досягнення істини [1–10].

Метою роботи стало вивчення і порівняльний структурно-статистичний аналіз суб'єктів та їхніх структурних підрозділів у залежності та співставленні по регіонам, формам власності, територіального розміщення село – місто.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження здійснювали на базі службових (Держлікслужби, Держстатистики України), архівних матеріалів, джерел літератури та власних спостережень. Застосовано традиційні емпіричні методи технологій соціологічних досліджень, альтернативної статистики та ін.

Результати дослідження та обговорення

Відійшовши від загальноприйнятого формату подання результатів колективного дослідження, для спрощеного сприйняття більш розширеною аудиторією, нами надаються погляди сторін до рішення однієї і тієї самої проблеми. Зокрема вчених, персоналу промислової фармації та аптечних працівників. У вигляді тимчасової науково-дослідної групи нами були об'єднані зусилля представників різних науково-практичних напрямів в рішенні стратегії і тактики у підготовці та забезпеченні законодавчої, нормативно-правової системи фармацевтичного права. Враховані емергентні властивості з ноофармацевтичних позицій галузі її структурних підрозділів, напрямів, зокрема організаційно-економічного та політичного курсу розвитку України.

Після продуктивних дискусій ми дійшли висновку, що науково-практичні обґрунтування законодавчих засад забезпечення галузевого фармацевтичного права повинно починатися з аналізу загальних соціологічних емпіричних досліджень в країні, які наведено у табл. 1.

Ці показники відображають чисельність та структуру населення за місцем проживання. Встановлені закономірності дають підстави для проспективного розвитку галузі з мінімізованою ступінню передбачених й непередбачених ризиків та негативних правових наслідків під час аналізу і проспективному плануванні розвитку аптечної мережі та контролю якості продукції, послуг незалежно від їх форм власності (табл. 2, 3).

Саме тому у I повідомленні нами наведено фактори нормативно-законодавчого впливу на розвиток аптечної справи з часів розподілу функцій лікаря-аптекаря та історичних аспектів нормативно-правового регулювання й сучасного стану, зокрема матеріально-технічних та кадрових ресурсів.

Цей фрагмент дослідження є підготовчим етапом у формуванні основних підходів, які є фундаментом базисного законотворчого та правового каркасу, архітектонікою формування засад фармацевтичного права. Отже, під час формування правових засад соціологічного спрямування нами були враховані загальні показники платоспроможності населення, державні, місцеві бюджетні кошти на охорону здоров'я та реімбурсаційні покриття за пільгові та безкоштовні ліки й медичні, фармацевтичні послуги. Враховано, що на самому початку законотворчого (правового) процесу необхідно, у цьому разі, відштовхуватися від основного показника – чисельності населення України (табл. 1) [9]. Однак, для науково-практичного обґрунтування нормативних положень, слід враховувати специфічні особливості та відмінності, які стосуються, наприклад надання медикаментозної допомоги по витратам населенню Крима у літній період і населенню центрального регіону, коли відбувається значна міграція (переміщення) у відпускний період. Тому нормативно-правова конструкція не може бути юридичною базою для всіх єдиною, що, безперечно, значно ускладнює створення й забезпечення диференційного фармацевтичного права в Україні.

У цьому разі слід вводити відповідні правові відхилення від загальних норм та балансувати інтереси громадян України чи/або населення України, у чому є величезна різниця у зміні чисельності населення чи громадян та структури аптечних суб'єктів діяльності за формою власності, місцем розташування село – місто (табл. 3) [3, 5].

Розгорнутий аналіз розподілу населення України в розрізі регіонів за період 2008–2013 рр. (в тис. осіб)

Регіон	На 1 січня 2009 року			На 1 січня 2010 року			На 1 січня 2011 року			На 1 січня 2012 року			На 1 січня 2013 року		
	всє населення	міське	сільське	всє населення	міське	сільське	всє населення	міське	сільське	всє населення	міське	сільське	всє населення	міське	сільське
Україна	46143,7	31587,2	14556,5	45962,9	31524,8	14336,9	45778,5	31441,6	14336,9	45633,6	31380,9	14252,7	45553	31378,6	14174,4
Автономна республіка Крим	1967,3	1237,7	729,6	1965,3	1235,8	729,5	1963,5	1234	729,5	1963	1232,2	730,8	1965,2	1233,2	732
Області															
Вінницька	1660	812,6	847,4	1650,6	814,2	836,4	1641,2	814,1	827,1	1634,2	815,8	818,4	1627	816	811
Волинська	1036,2	532,7	503,5	1036,7	535,4	501,3	1037,2	537	500,2	1038,6	539,1	499,5	1040	541,5	498,5
Дніпропетровська	3374,2	2816,1	558,1	3355,5	2801,3	554,2	3336,5	2785,4	551,1	3320,3	2772,2	548,1	3307,8	2763,2	544,6
Донецька	4500,5	4072,1	428,4	4466,7	4042,8	423,9	4433	4013,1	419,9	4403,2	3987,4	415,8	4375,4	3964,1	411,3
Житомирська	1294,2	744,2	550	1285,8	742,2	543,6	1279	741,2	537,8	1273,2	740,4	532,8	1268,9	740,7	528,2
Закарпатська	1243,4	461,9	781,5	1244,8	462,6	782,2	1247,4	463,8	783,6	1250,7	465,2	785,5	1254,4	466,4	788
Запорізька	1821,3	1397,1	424,2	1811,7	1391,6	420,1	1801,3	1385,2	416,1	1791,7	1379,3	412,4	1785,2	1375,7	409,5
Івано-Франківська	1381,1	594,8	786,3	1380,7	596,4	784,3	1379,8	597,3	782,5	1380,1	597,7	782,4	1381,8	599,6	782,2
Київська	1727,8	1049,7	678,1	1721,8	1052,1	669,7	1717,6	1053,5	664,1	1719,5	1059,1	660,4	1722,1	1064,8	657,3
Кіровоградська	1027	631,7	395,3	1017,8	627,9	389,9	1010	625,4	384,6	1002,4	622,9	379,5	995,2	620,5	374,7
Луганська	2331,8	2019,6	312,2	2311,6	2003,2	308,4	2291,3	1986,4	304,9	2272,7	1971,6	301,1	2256,5	1959	297,5
Львівська	2552,9	1547,2	1005,7	2549,6	1548	1001,6	2544,7	1546,5	998,2	2540,9	1544,8	996,1	2540,7	1546,1	994,6
Миколаївська	1195,8	808,9	386,9	1189,5	804,7	384,8	1183,3	800,8	382,5	1178,2	798,1	380,1	1173,5	796,1	377,4
Одеська	2392,2	1592,3	799,9	2391	1595,1	795,9	2388,7	1594,8	793,9	2388,3	1595	793,3	2395,2	1602,2	793
Полтавська	1511,4	916,1	595,3	1499,6	912,5	587,1	1487,8	908,4	579,4	1477,2	904,9	572,3	1467,8	901,7	566,1
Рівненська	1151	548,6	602,4	1151,6	550,2	601,4	1152,5	551,1	601,4	1154,3	552,3	602	1156,9	553,1	603,8
Сумська	1184	792,4	391,6	1172,3	787,6	384,7	1161,5	783	378,5	1152,3	779,2	373,1	1143,2	775,7	367,5
Тернопільська	1093,3	474,1	619,2	1088,9	474,7	614,2	1084,1	474,7	609,4	1080,4	474,9	605,5	1077,3	475,2	602,1
Харківська	2782,4	2221,5	560,9	2769,1	2214,1	555	2755,1	2205,2	549,9	2742,2	2197,3	544,9	2744,4	2204,9	539,5
Херсонська	1099,2	672	427,2	1093,4	668,5	424,9	1088,2	665,4	422,8	1083,4	662,5	420,9	1078,2	659,5	418,7
Хмельницька	1341,4	723,8	617,6	1334	726,2	607,8	1326,9	727,6	599,3	1320,2	728,2	592	1314	729	585
Черкаська	1304,3	726,8	577,5	1295,2	724,1	571,1	1285,4	720,8	564,6	1277,3	718,4	558,9	1268,9	715,3	553,6
Чернівецька	904,1	377,2	526,9	904,4	379,3	525,1	904,3	381,1	523,2	905,3	383,1	522,2	907,2	385,7	521,5
Чернігівська	1121,3	693,6	427,7	1109,7	692	417,7	1098,2	689,3	408,9	1088,5	687,4	401,1	1077,8	684,7	393,1
м. Київ	2765,5	2765,5	x	2785,1	2785,1	x	2799,2	2799,2	x	2814,3	2814,3	x	2845	2845	x
м. Севастополь (міський)	380,1	357	23,1	380,5	357,2	23,3	380,8	357,3	23,5	381,2	357,6	23,6	383,4	359,7	23,7

Розподіл сільських аптек за формою власності (станом на 20.05.2013 р.)

Регіони (область)	Колективна власність		Приватна власність		Комунальна власність		Державна власність		Загальнодержавна власність		Всього	%
	всього	%	всього	%	всього	%	всього	%	всього	%		
Автономна республіка Крим	14	10,07	124	89,21	0	0,0	1	0,72	0	0,0	139	4,6
Вінницька	26	14,61	146	82,02	0	0,0	6	3,37	0	0,0	178	5,9
Волинська	3	4,41	39	57,35	3	4,41	23	33,82	0	0,0	68	2,2
Дніпропетровська	5	3,13	103	64,38	0	0,0	52	32,50	0	0,0	85	2,8
Донецька	11	12,94	66	77,65	0	0,0	8	9,41	0	0,0	85	2,8
Житомирська	0	0,0	47	39,17	11	9,17	62	51,67	0	0,0	120	4,0
Закарпатська	5	1,88	244	91,73	0	0,0	17	6,39	0	0,0	266	8,8
Запорізька	7	8,14	57	66,28	0	0,0	22	25,58	0	0,0	86	2,8
Івано-Франківська	5	3,03	149	90,30	0	0,0	11	6,67	0	0,0	165	5,5
Київська	21	12,96	101	62,35	6	3,70	33	20,37	1	0,62	162	5,4
Кіровоградська	2	2,78	70	97,22	0	0,0	0	0,0	0	0,0	72	2,4
Луганська	0	0,0	34	39,53	0	0,0	52	60,47	0	0,0	86	2,8
Львівська	5	5,75	62	71,26	1	1,15	19	21,84	0	0,0	87	2,9
м. Севастополь	1	25,0	3	75,00	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	0,1
Миколаївська	1	1,01	52	52,53	0	0,0	46	46,46	0	0,0	99	3,3
Одеська о	56	29,79	130	69,15	0	0,0	2	1,06	0	0,0	188	6,2
Полтавська	5	4,59	32	29,36	0	0,0	72	66,06	0	0,0	109	3,6
Рівненська	17	15,45	87	79,09	0	0,0	6	5,45	0	0,0	110	3,6
Сумська	1	1,75	37	64,91	0	0,0	19	33,33	0	0,0	57	1,9
Тернопільська	6	5,77	70	67,31	10	9,62	18	17,31	0	0,0	104	3,4
Харківська	8	5,67	96	68,09	0	0,0	37	26,24	0	0,0	141	4,7
Херсонська	6	5,17	85	73,28	0	0,0	25	21,55	0	0,0	116	3,8
Хмельницька	4	3,51	66	57,89	7	6,14	37	32,46	0	0,0	114	3,8
Черкаська	3	2,14	64	45,71	0	0,0	73	52,14	0	0,0	140	4,6
Чернівецька	7	6,03	85	73,28	4	3,45	20	17,24	0	0,0	116	3,8
Чернігівська	4	7,55	25	47,17	0	0,0	24	45,28	0	0,0	53	1,8
ВСЬОГО	223	7,37	2074	68,56	42	1,39	685	22,64	1	0,03	3025	100

З другого боку, у разі прийняття нормативних документів, що регулюють розвиток матеріально-технічної бази та раціональне розміщення аптечної мережі, слід передбачити специфічні особливості регіону: щільності мешканців, регіональний розподіл населення України за місцем проживання (місто – село), віддаленість від центрів, наявність та планування потреби в розміщенні мережі за участю державного патронажу. В цьому процесі мають великий вплив умови ліцензування.

Як випливає з табл. 1, питома вага населення сільської місцевості має малопомітне, але стабільне зростання. Так, на 01.01.2009 по 01.01.2013 року, цей показник коливається в межах 23,3–23,7% (23,1% у 2009 р.) від загальної чисельності населення регіону. По Закарпатському регіону, наприклад, сільське населення становить 62,9% (771,5 та 461,9 тис. нас. – відповідно до 1 243,4 тис. від загальної чисельності); Івано-Франківському – 56,9%. Разом з тим у Дніпропетровській області показник питомої ваги сільського населення становив у 2009 р. 16,5% (558,1 тис. та 3 374,2 тис. осіб – відповідно), у 2013 р. – 16,5%, тобто залишився незмінним; Луганському регіоні – 13,4% (2009 р.) та 13,2% (2013 р.); Харківському – 20,2% та 19,6% – відповідно. Середній показник падіння сільського населення по Україні з 2009 р. до 2013 р. має таке парне значення – 31,5% (2009 р.) та 31,1% (2013 р.). У табл. 2 та табл. 3 наведено структурно-статистичні дані по районах України, аналіз яких визначає кластерний розподіл у т. ч. сільських аптек за формою власності. Так, станом на 20.05.2013 р. (моментний зріз інформації – метод ексклюзивної презентації подій) майже дві третини від загальної кількості сільських аптек знаходиться у приватній власності – 68,6% (2 074 із 3 025 аптек); комунальній – 22,6% (685 із 3 025 аптек); колективній – 7,4%; всього одна аптека залишилась у загальнодержавній власності (0,04%) та 42 аптеки у державній власності. Причому питома вага приватних аптек сільської місцевості становить від 81,0% до 97,2%. Крим – 89,2%; Вінницькому регіоні 82%; Закарпатському – 91,7%; Івано-Франківському – 90,3%; Кіровоградському – 97,2%; у Житомирському регіоні – 39,2%; Луганському – 39,5%; Полтавському – 29,4%; Черкаському – 45,7%; Чернігівському – 47,2% (табл. 2).

У табл. 3 наведено поглиблений аналіз кількісних та відносних (порівняльних) показників і регіонального розташування аптек за їх формою власності. Як видно з аналітичних даних середньостатистичні дані по Україні за ознакою форми власності мають такі числові значення: приватна – 76,6% (68,6% – село), колективна – 11,3%; комунальна – 11,3%; державна – 0,67% (103 аптеки). Слід зазначити, що колективна власність є також однією з різновидностей форм приватної власності. Законом України «Про малу приватизацію» як і Законом України «Про велику приватизацію» визнано «державну», «комунальну» (як власність громади) та «приватну» власність. А приватна власність може бути індивідуальною, колективною, власністю «двору», сімейною т. п. У цих та інших випадках і нормативно-правове законодавство у фармацевтичному секторі охорони здоров'я керується у нормотворчій діяльності з урахуванням сучасних вимог. Разом з тим, дотепер спостерігається неузгодженість у термінології, юридичному конфлікті щодо трактування різних регуляторних чинників або окремих його частин, які мають кореспондуватися, а не вступати у протиріччя [2, 3, 7].

У разі поглибленого аналізу регіонального розміщення аптечних пунктів (табл. 4) станом на 20.05.2013 р., ми спостерігаємо майже аналогічні результати й закономірності, які встановлені для аптечної мережі. Так, аптечні пункти, як відокремлені структурні підрозділи аптек, у 58,9% мають приватну власність, 26,7% – комунальну, 13,4% – колективну.

Поглиблений аналіз регіональної аптечної мережі України та розподіл за формою власності
(станом на 20.05.2013 р.)

Регіони (область)	Коллективна власність		Приватна власність		Комунальна власність		Державна власність		Загальнодержавна власність		Всього	%
	всього	%	всього	%	всього	%	всього	%	всього	%		
Автономна республіка Крим	74	12,56	507	86,08	7	1,19	1	0,17	0	0,00	589	3,8
Вінницька	46	7,94	511	88,26	21	3,63	1	0,17	0	0,00	579	3,7
Волинська	38	15,32	157	63,31	47	18,95	6	2,42	0	0,00	248	1,6
Дніпропетровська	145	12,13	944	79,00	103	8,62	2	0,17	1	0,08	1195	7,7
Донецька	307	24,44	889	70,78	58	4,62	1	0,08	1	0,08	1256	8,1
Житомирська	25	6,35	245	62,18	108	27,41	16	4,06	0	0,00	394	2,5
Закарпатська	32	5,90	477	88,01	33	6,09	0	0,00	0	0,00	542	3,5
Запорізька	120	20,69	400	68,97	58	10,00	2	0,34	0	0,00	580	3,7
Івано-Франківська	23	4,31	483	90,45	27	5,06	1	0,19	0	0,00	534	3,4
Київська	60	10,38	439	75,95	66	11,42	11	1,90	2	0,35	578	3,7
Кіровоградська	9	2,64	326	95,60	6	1,76	0	0,00	0	0,00	341	2,2
Луганська	36	4,53	485	61,08	272	34,26	0	0,00	1	0,13	794	5,1
Львівська	100	11,42	691	78,88	75	8,56	8	0,91	2	0,23	876	5,6
Миколаївська	29	7,21	298	74,13	74	18,41	0	0,00	1	0,25	402	2,6
Одеська	150	16,30	760	82,61	9	0,98	1	0,11	0	0,00	920	5,9
Полтавська	69	13,91	300	60,48	127	25,60	0	0,00	0	0,00	496	3,2
Рівненська	79	23,80	238	71,69	13	3,92	1	0,30	1	0,30	332	2,1
Сумська	44	11,20	295	75,06	52	13,23	2	0,51	0	0,00	393	2,5
Тернопільська	37	9,02	305	74,39	46	11,22	22	5,37	0	0,00	410	2,6
Харківська	94	9,18	836	81,64	90	8,79	1	0,10	3	0,29	1024	6,6
Херсонська	25	6,93	285	78,95	51	14,13	0	0,00	0	0,00	361	2,3
Хмельницька	32	6,82	368	78,46	58	12,37	9	1,92	2	0,43	469	3,0
Черкаська	14	2,93	328	68,62	129	26,99	5	1,05	2	0,42	478	3,1
Чернівецька	31	10,20	228	75,00	38	12,50	7	2,30	0	0,00	304	2,0
Чернігівська	23	8,78	176	67,18	62	23,66	1	0,38	0	0,00	262	1,7
м. Київ	108	10,13	828	77,67	118	11,07	4	0,38	8	0,75	1066	6,8
м. Севастополь	11	7,69	128	89,51	3	2,10	1	0,70	0	0,00	143	0,9
ВСЬОГО	1761	11,31	11927	76,62	1751	11,25	103	0,66	24	0,15	15566	100,0

Аналіз розміщення, наявність аптечних пунктів та розподіл їх за формою власності (станом на 20.05.2013 р.)

Регіони (область)	Колективна власність		Приватна власність		Комунальна власність		Державна власність		Загальнодержавна власність		Всього	%
	всього	%	всього	%	всього	%	всього	%	всього	%		
Автономна республіка Крим	23	10,50	152	69,41	44	20,09	0	0,00	0	0,00	219	4,2
Вінницька	15	10,20	103	70,07	29	19,73	0	0,00	0	0,00	147	2,8
Волинська	16	9,94	87	54,04	53	32,92	5	3,11	0	0,00	161	3,1
Дніпропетровська	59	17,46	159	47,04	116	34,32	4	1,18	0	0,00	338	6,4
Донецька	135	27,49	326	66,40	30	6,11	0	0,00	0	0,00	491	9,4
Житомирська	6	3,68	75	46,01	73	44,79	9	5,52	0	0,00	163	3,1
Закарпатська	6	5,36	86	76,79	20	17,86	0	0,00	0	0,00	112	2,1
Запорізька	51	26,02	107	54,59	36	18,37	2	1,02	0	0,00	196	3,7
Івано-Франківська	8	5,13	121	77,56	26	16,67	1	0,64	0	0,00	156	3,0
Київська	14	9,59	84	57,53	42	28,77	6	4,11	0	0,00	146	2,8
Кіровоградська	1	0,48	188	89,52	21	10,00	0	0,00	0	0,00	210	4,0
Луганська	12	3,58	126	37,61	197	58,81	0	0,00	0	0,00	335	6,4
Львівська	23	9,16	186	74,10	40	15,94	2	0,80	0	0,00	251	4,8
Миколаївська	20	12,99	73	47,40	60	38,96	0	0,00	1	0,65	154	2,9
Одеська	76	27,74	180	65,69	18	6,57	0	0,00	0	0,00	274	5,2
Полтавська	19	9,41	79	39,11	104	51,49	0	0,00	0	0,00	202	3,9
Рівненська	42	31,34	71	52,99	20	14,93	0	0,00	1	0,75	134	2,6
Сумська	34	22,08	86	55,84	32	20,78	2	1,30	0	0,00	154	2,9
Тернопільська	11	9,17	72	60,00	29	24,17	8	6,67	0	0,00	120	2,3
Харківська	32	12,96	143	57,89	72	29,15	0	0,00	0	0,00	247	4,7
Херсонська	9	6,67	94	69,63	32	23,70	0	0,00	0	0,00	135	2,6
Хмельницька	5	2,91	106	61,63	57	33,14	2	1,16	2	1,16	172	3,3
Черкаська	1	0,56	90	50,28	82	45,81	4	2,23	2	1,12	179	3,4
Чернівецька	20	15,87	71	56,35	32	25,40	3	2,38	0	0,00	126	2,4
Чернігівська	6	3,97	75	49,67	70	46,36	0	0,00	0	0,00	151	2,9
м. Київ	55	23,40	115	48,94	62	26,38	2	0,85	1	0,43	235	4,5
м. Севастополь	2	5,71	32	91,43	1	2,86	0	0,00	0	0,00	35	0,7
ВСЬОГО	701	13,37	3087	58,88	1398	26,66	50	0,95	7	0,13	5243	100,0

Кількісний показник аптечних пунктів приватної форми власності по різних регіонах України має велику розбіжність і коливається в межах від 39% до 91,4% (Полтавська та м. Севастополь – відповідно). Відповідна ситуація детермінується й кореспондується з суб'єктами комунальної власності – від 2,9% (м. Севастополь) до 58,8% – Луганська, 51,5% – Одеська, понад 45% – Житомирська та Чернігівська області.

Слід зазначити, що зміна форм власності кардинально вплинула на функції аптеки. Зокрема, аптека майже втратила найцінніші виробничі функції. Так, лише 281 з 1 751 комунальних аптек (16,0%) займаються виготовленням екстемпоральних ліків. Разом з тим у м. Києві з 118 комунальних аптек 56 займаються виготовленням ліків, що становить 47,5% від загальної кількості аптек. Відповідно 0,6% (75 з 11 927 аптек) – приватної власності. Слід підкреслити, що у м. Києві, наприклад, усього 69 аптек, які виготовляють лікарські засоби за індивідуальними рецептами лікарів (екстемпоральна рецептура), з яких 81,2 % або 56 аптек з 69 відносяться до комунальної власності. І лише 3 аптеки приватної власності, 4 – колективної, 1 – державної та 5 загальнодержавної власності (табл. 5)

Аналіз трансформацій та структурних змін у промисловій, практичній фармації, як уже засвідчено фактами, призвів до відмирання (трансформації, модернізації) окремих застарілих, відокремлених структурних статистичних одиниць – зокрема аптечних кіосків. А це означає й відмирання нормативно-правових засад їхньої діяльності. Останнє стосується й відповідної перекваліфікації та перерозподілу кадрів.

Поява нових організаційних структур, функцій, видозмін у формах власності, майнових, технічних, технологічних та кадрових ресурсів вимагає спочатку підготовку законодавчих нормативно-правових основ, а потім реорганізації системи, підсистеми, окремих її компонентів відповідно до створеної нормативної бази, яка балансує інтереси всіх учасників.

А для цього нами детально обґрунтовуються принципи, що визначають певні структурні зміни. Практика застосування окремих нормативних чинників вимагала їх вдосконалення. Так, відбулося і постійно відбувається внесення змін до ліцензійних умов, зокрема нормативів площ аптек, аптечних пунктів, реклами, посилення або послаблення режиму відпуску ліків, введення кримінальної відповідальності за виробництво, виготовлення, збереження та реалізацію фальсифікованої продукції. Тобто існує і повинна існувати парна детермінація: «практика – нормативні вимоги»; «нормативні вимоги – практика» та їх обов'язкове дотримання.

Отже, законотворча продуктивність за останні роки та ефективність забезпечення умов дотримання підзаконних, галузевих нормативно-правових засад надають, на даному етапі, внести суттєві зміни, які дадуть змогу застосовувати більш рішучих заходів щодо суб'єктів фармацевтичної діяльності, що є порушниками фармацевтичного права, аж до кримінальної відповідальності. Так, до введення кримінальної відповідальності за фальсифікацію ліків у 2010 р. у м. Василькові виявлено нелегальне виробництво препаратів, у тому числі найбільш рекламований в Україні Мезим. Однак, оскільки кримінальної відповідальності за фальсифікацію лікарських засобів тоді ще не було, організаторів лише оштрафували на 1,5 грн. Ситуація кардинально змінилась у 2011 р., коли за вищенаведені порушення передбачена кримінальна відповідальність. Так, у вересні 2013 р. за вищеозначений злочин керівнику українського представництва «Хеель» в Україні винесено вирок, який вступив в силу, щодо його позбавлення волі на 4 роки за фальсифікацію лікарських засобів [6, 8].

Підсумковий аналіз параметричних показників та розподіл аптек з правом виготовлення лікарських засобів за індивідуальними прописами лікарів (табл. 5) показав,

Аналіз кількісних показників та розподіл аптек (з виготовленням) за формою власності (станом на 20.05.2013 р.)

Регіони (область)	Комунальна власність		Приватна власність		Колективна власність		Державна власність		Загальнодержавна власність		Всього	%
	всього	%	всього	%	всього	%	всього	%	всього	%		
Автономна республіка Крим	0	0,00	4	100,0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4	0,9
Вінницька	1	25,00	1	25,00	1	25,00	1	25,00	0	0,00	4	0,9
Волинська	7	77,78	1	11,11	0	0,00	1	11,11	0	0,00	9	2,1
Дніпропетровська	9	47,37	4	21,05	4	21,05	2	10,53	0	0,00	19	4,3
Донецька	10	55,56	5	27,78	1	5,56	1	5,56	1	5,56	18	4,1
Житомирська	11	91,67	0	0,00	0	0,00	1	8,33	0	0,00	12	2,7
Закарпатська	4	80,00	1	20,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	5	1,1
Запорізька	9	75,00	1	8,33	1	8,33	1	8,33	0	0,00	12	2,7
Івано-Франківська	8	57,14	6	42,86	0	0,00	0	0,00	0	0,00	14	3,2
Київська	11	57,89	2	10,53	2	10,53	3	15,79	1	5,26	19	4,3
Кіровоградська	0	0,00	2	100,0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	0,5
Луганська	18	100,0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	18	4,1
Львівська	27	57,45	10	21,28	3	6,38	5	10,64	2	4,26	47	10,7
м.Київ	56	81,16	3	4,35	4	5,80	1	1,45	5	7,25	69	15,8
м. Севастополь	2	40,00	1	20,00	1	20,00	1	20,00	0	0,00	5	1,1
Миколаївська	6	75,00	1	12,50	0	0,00	0	0,00	1	12,50	8	1,8
Одеська	2	11,11	10	55,56	5	27,78	1	5,56	0	0,00	18	4,1
Полтавська	8	80,00	1	10,00	1	10,00	0	0,00	0	0,00	10	2,3
Рівненська	2	12,50	2	12,50	11	68,75	0	0,00	1	6,25	16	3,7
Сумська	5	71,43	0	0,00	1	14,29	1	14,29	0	0,00	7	1,6
Тернопільська	10	90,91	0	0,00	1	9,09	0	0,00	0	0,00	11	2,5
Харківська	16	53,33	8	26,67	4	13,33	1	3,33	1	3,33	30	6,8
Херсонська	8	80,00	2	20,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	10	2,3
Хмельницька	14	63,64	4	18,18	0	0,00	2	9,09	2	9,09	22	5,0
Черкаська	23	79,31	2	6,90	0	0,00	3	10,34	1	3,45	29	6,6
Чернівецька	7	87,50	1	12,50	0	0,00	0	0,00	0	0,00	8	1,8
Чернігівська	7	58,33	3	25,00	1	8,33	1	8,33	0	0,00	12	2,7
ВСЬОГО	281	64,16	75	17,12	41	9,36	26	5,94	15	3,42	438	100,0

що у різних регіонах України їх питома вага має величезну розбіжність та коливається від 11,11–12,50% (Одеська обл., Рівенська обл. – відповідно) до 91,7% (Житомирська). Тернопільська – 90,9%, Чернівецька – 87,5%, м. Київ – 81,2%, Полтавська й Закарпатська – 80,0%. І лише у Луганській області кожна із 18 комунальних аптек займається виготовленням ліків за екстемпоральною рецептурою. Аптеки інших форм власності виробничих функцій не мають.

В и с н о в к и

1. Дослідження закономірностей нормативно-правового регулювання раціонального розміщення аптечної мережі та її структурних підрозділів свідчать, що лише за останні роки зроблено позитивні кроки щодо заходів врегулювання проблем розвитку діяльності аптечної мережі та потреб населення України.

2. Дослідження показало, що в Україні з 1 761 аптек колективної власності виготовленням екстемпоральних ліків займаються 281 аптека – 16,0% (загальна кількість ліцензіатів 1 751); 75 аптек приватної власності з 11 927 або 0,06%; з 103 аптек державної власності – 26 аптек або 25,2%. Усього 438 аптек з 15 566 по Україні або 2,8% становить питома вага аптек, які займаються виготовленням лікарських засобів в умовах аптек.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Браткова А.* Опасные лекарства // Вести. – 2013. – № 90. – С. 8–9.

2. *Вишневецька Н.* Хто відстоюватиме права лікаря // Ваше здоров'я. – 2013. – № 14–15. – С. 23.

3. *Габриэлян Н. В., Кошель М. С., Парфейников С. А.* Изучение вопросов гармонизации законодательства стран СНГ в сфере фармацевтической деятельности и лекарственного обеспечения / Матер. міжнар. наук.-практ. Internet-конф. «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (м. Харків, 28–29 березня 2013 р.) / Під ред. *З. М. Мнушко* та ін. – Харків: Вид-во НФаУ, 2013. – С. 35–41.

4. *Габриэлян Н. В. и др.* Комплексная оценка развития фармацевтического рынка стран Содружества независимых государств // Вести Рос. военно-мед. академии. – 2012. – № 1. – С. 256–260.

5. *Горенков В. Ф., Горенков С. В., Трус С. А.* Эффективность менеджмента в аптеках / Матер. міжнар. наук.-практ. Internet-конф. «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (м. Харків, 28–29 березня 2013 р.) / Під ред. *З. М. Мнушко* та ін. – Харків: Вид-во НФаУ, 2013. – С. 109.

6. Прокуратура попереджує МОЗ: порушення контролю за реєстрацією ліків може бути шкідливим для здоров'я // Ваше здоров'я. – 2013. – № 14–15. – С. 4.

7. *Соловьев А. С.* О законодательных новшествах на фармрынке // Ежегод. АПТЕКА. – 2012. – № 33. – С. 10–15.

8. *Соловьев А. С.* Государственный контроль качества препаратов – имплементация норм ЕС // Там само. – 2013. – № 37. – С. 7.

9. Через 5 лет украинцев станет менее 45 млн. // Сегодня. – 2013. – № 48. – С. 4.

10. *Kaplan R. S., Norton D. P.* The balanced scorecard: translating strategy into action / Harvard Business School Press. – 1996. – 346 p.

Надійшла до редакції 01. 10. 2013.

*А. С. Соловьев¹, О. П. Гудзенко², Н. С. Пономаренко¹, М. Л. Сятиня³,
И. Н. Алексеева⁴, И. В. Клименко¹, П. В. Глуховский¹, А. В. Кирпач¹, М. А. Говоруха³*

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев

²Луганский государственный медицинский университет

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

⁴Запорожский государственный медицинский университет

ОБЩЕЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ ОСНОВ ОТРАСЛЕВОГО ПРАВА В СИСТЕМЕ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

С О О Б Щ Е Н И Е II

АНАЛИЗ ИСХОДНЫХ (БАЗОВЫХ) ПОКАЗАТЕЛЕЙ НАСЕЛЕНИЯ УКРАИНЫ, КОТОРЫЕ УЧИТЫВАЮТСЯ ПРИ РАЗРАБОТКЕ НОРМАТИВОВ РАЦИОНАЛЬНОГО РАЗМЕЩЕНИЯ АПТЕЧНОЙ СЕТИ

Ключевые слова: аптечная сеть, структура, фармация, история, кадры

А Н Н О Т А Ц И Я

Целью работы было изучение и сравнительный структурно-статистический анализ субъектов и их структурных подразделений в зависимости и сопоставлении по регионам, формам собственности, территориального размещения село – город.

Исследования проводились на базе служебных (Гослекслужбы, Госстатистики Украины), архивных материалов, источников литературы и собственных наблюдений. Применены традиционные эмпирические методы технологий социологических исследований, альтернативной статистики и др.

Для обоснования объективных показателей развития аптечной сети приведены стартовые показатели распределения населения Украины в разрезе регионов страны за период 2008–2013 гг. На последующем этапе проведен параметрический анализ распределения сельских аптек по форме собственности. Установлено, что по состоянию на 20.05.2013 г. основной формой собственности является частная собственность – 68,6%, коммунальная – 1,4%. Всего в сельской местности 3 025 аптек из 15 566, что составляет 19,4%. Обобщенные показатели аптечной сети на 20.05.2013 гг. по форме собственности имеют такое распределение: частная – 76,6%, коммунальная и коллективная – по 11,2% и, ничтожно малый удельный вес приходится на государственную и общегосударственную собственность – 0,7% и 0,2% соответственно.

За последние два года произошли существенные количественные изменения и в обособленных структурных подразделениях. Во-первых, полностью ликвидированы аптечные киоски, которые трансформированы в аптечные пункты или аптеки. В частном секторе их удельный вес по Украине составляет 58,9%, в коммунальной собственности – 26,7%.

Структурно-статистический анализ аптечной сети по ее функциональным особенностям показал, что в изготовлении лекарств в условиях аптек задействовано по стране всего лишь 438 аптек, что составляет около 2,8%.

Установлено, что достаточно много проблемных вопросов в приоритетном ряду их неотлагательно решения.

Исследование закономерностей нормативно-правового регулирования рационального размещения аптечной сети и ее структурных подразделений свидетельствует, что только за последние годы сделаны позитивные шаги по мерам урегулирования проблем развития деятельности аптечной сети и потребностей населения Украины.

В Украине из 1 761 аптек коллективной собственности изготовлением экстенпоральных лекарств занимаются 281 аптека – 16,0% (общее количество лицензиатов 1 751), 75 аптек частной собственности из 11 927 или 0,06%, из 103 аптек государственной собственности – 26 аптек или 25,2% . Всего 438 аптек из 15 566 по Украине или 2,8% составляют удельный вес аптек, занимающихся изготовлением лекарственных средств в условиях аптек.

*A. S. Solovyev*¹, *O. P. Gudzenko*², *M. S. Ponomarenko*¹, *M. L. Syatinya*³,
*I. N. Alekseeva*⁴, *I. V. Klimenko*¹, *P. V. Glukhovski*¹, *A. V. Kirpach*¹, *M. O. Govorukha*³
¹ *Shupyk National Medical Academy of Post-graduate Education, Kyiv*
² *Lugansk State Medical University*
³ *Bogomolets National Medical University, Kyiv*
⁴ *Zaporizhzhia State Medical University*

GENERAL SCIENTIFIC AND PRACTICAL STUDY OF FORMATION ON INDUSTRY RIGHTS IN THE TREATMENT OF DRUGS

PART II

ANALYSIS OF THE INITIAL (BASELINE) INDICATORS OF UKRAINE'S POPULATION ARE TAKEN INTO ACCOUNT IN THE DEVELOPMENT OF STANDARDS FOR RATIONAL DISTRIBUTION OF PHARMACEUTICAL NETWORK

Key words: pharmacy chain , structure , pharmacy , history, staff

ABSTRACT

The aim of the work was to study the structural and comparative statistical analysis of the subjects and their departments , depending on regions and comparison of the form of ownership , spatial location : the village - the city .

The studies were conducted on the basis of service (Gosleksluzhby , State Statistics of Ukraine) , archival material , literature and their own observations . Existing traditional empirical methods of sociological research techniques , statistics and other alternative.

To justify the objective indicators of the pharmacy network shows start, the distributions of the Ukrainian population by region of the country for the period 2008–2013. In a subsequent step is a parametric analysis of the distribution of rural pharmacies for ownership. It is established that, as of 20.05.2013, the main form of property is private property – 68.6%, 1.4% municipal. Total rural pharmacies 3 025 of 15 566 , which is – 19.4%. Summary measures of the pharmacy network on 20.05.2013 years. by ownership have the distribution : private – 76.6% , communal and collective – 11.2% , a negligible proportion of falls on the state and national property – 0.7% and 0.2%, respectively.

Over the past two years there have been significant changes in the quantity of separate structural units. First completely eliminated pharmacy kiosks , which are transformed into pharmacies or pharmacy. In the private sector , their share in Ukraine is – 58.9%, in the municipal property – 26.7%.

Structural and statistical analysis of the pharmacy network for their functional characteristics showed that the production of medicines in pharmacies involved , across the country, only 438 pharmacies , which is about 2.8%.

Found that a lot of problematic issues as a priority among their urgent decision .

Scientific and practical justification patterns regulatory rational distribution of the pharmacy chain and its business units have shown that only in recent years taken positive steps to address the problems of the measures of the pharmacy network and the needs of the population of Ukraine.

In Ukraine from 1 761 pharmacies collectively owned manufacturer engaged in extemporaneous drugs pharmacy 281 – 16.0% (total number of licensees 1 751) 75 pharmacies of private property with 11.927or 0.06%, from 103 state-owned pharmacies – 26 pharmacies or 25.2%. Total 15 566 438 pharmacies in Ukraine, or 2.8% of the proportion of pharmacies engaged in manufacturing medicines in pharmacies.

Електронна адреса для листування з авторами: pms2054980@yndex.ua

ВИВЧЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ГРИБКОВИХ УРАЖЕНЬ, ЩО УСКЛАДНЕНІ КЕРАТОЗОМ

Ключові слова: контент-аналіз, сегмент ринку, дерматологічні лікарські засоби, грибкові захворювання, кератоз

За даними ВООЗ, кожний п'ятий житель Землі інфікований грибами, а кожний десятий має виражені клінічні прояви. Частота інфікованості населення європейських країн мікозами стоп становить від 20 до 70% [1]. Аналогічну ситуацію спостерігають і в Україні. Серед факторів, що сприяють значному зростанню захворюваності грибовими ураженнями, слід зазначити несприятливі екологічні умови, зниження імунологічної реактивності організму людини, часто необгрунтоване та безконтрольне застосування лікарських засобів (ЛЗ) та складне соціально-економічне становище [2, 3]. Певну роль відіграє також подальше зростання захворюваності на цукровий діабет, серцево-судинні патології, алкоголізм, наркоманія, ВІЛ-інфекція [4]. Зазначені факти визначають особливу актуальність більш глибокого вивчення цієї проблеми з метою своєчасної діагностики, індивідуальних підходів до лікування мікозів та розроблення нових ефективних ЛЗ [5].

Існує два основних напрями лікування грибових уражень: місцева та системна терапія. Вибір методу лікування визначається клінічною формою мікозу і його поширеністю. Місцеві антифунгальні препарати застосовують у разі комбінованого лікування, що підвищує ефективність лікування до 89–92% [6]. Окрім того, необхідно враховувати часте ускладнення цієї патології сухістю шкіри та кератозом, при яких необхідно застосовувати препарати із пом'якшувальною дією.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України наявна велика кількість ЛЗ для місцевого лікування грибових уражень у вигляді мазей, кремів, гелів, розчинів тощо.

Метою роботи було проведення маркетингового дослідження українського фармацевтичного ринку дерматологічних ЛЗ для фармакотерапії грибових уражень, що ускладнені кератозом та визначення перспективності розроблення нових ЛЗ для лікування цієї патології.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалами для дослідження слугували електронні та паперові офіційні джерела інформації про зареєстровані в Україні ЛЗ [7–9]. Застосовували загальноприйняті контент-аналіз, системно-оглядовий, графічний, структурний аналізи.

Результати дослідження та обговорення

На першому етапі дослідження на підставі контент-аналізу довідників та Реєстру ЛЗ в Україні сформовано інформаційний масив асортименту дерматологічних ЛЗ.

Після цього вибрано тільки ті ЛЗ, які на момент аналізу були зареєстровані (грудень 2013). Асортимент дерматологічних ЛЗ, що дозволені до застосування, становить 366 торгових назв (315 без урахування лікарської форми).

Сегментацію досліджуваних об'єктів за класифікаційною системою АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) подано на рис. 1.

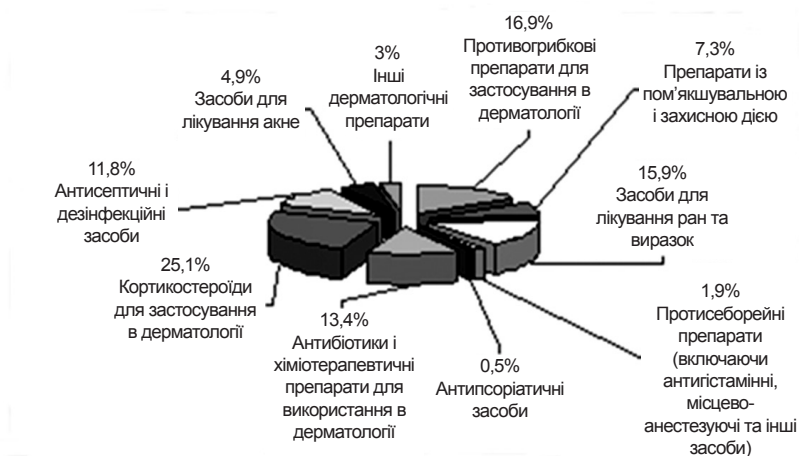


Рис. 1. Сегментація дерматологічних лікарських засобів за класифікаційною системою АТС

Група D01 «Противогрибкові препарати для застосування в дерматології» складається з 62 торгових назв, що відповідає 16,9% від загальної кількості дерматологічних ЛЗ.

Аналіз досліджень показав, що в цій групі переважають препарати закордонного виробництва – 64,5%. Імпорتنі дерматологічні ЛЗ постачають на український ринок із країн, серед яких значну частину займає Індія – 9 ЛЗ (14,5%), Чехія – 5 ЛЗ (8%), Швейцарія та Італія – по 4 (по 6,5%), Угорщина – 3 (4,8%). Іспанія та Німеччина зареєстрували по 2 найменування (по 3,2%). Такі країни, як Болгарія, Молдова, Росія, Бельгія, Палестинська територія, Польща, Франція надають для українського ринку по 1 найменуванню.

В Україні дерматологічні ЛЗ виготовляють 37 фармацевтичних підприємств, з яких 14 працюють з номенклатурою протигрибкових засобів для місцевого лікування. Так, ПАТ «Фітофарм» та ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» випускає по 3 найменування цієї групи, ПАТ «Фармак» та ВАТ «Київмедпрепарати» – по 2.

Асортимент групи D01 представлено мазями, кремами, гелями, розчинами, пастами, спреями та лаком (рис. 2). В ході сегментації асортименту дерматологічних ЛЗ за лікарськими формами встановлено, що креми імпортного виробництва становлять майже половину асортименту. Розчини становлять 20,9%, але необхідно зазначити, що це в основному давно відомі спиртові розчини, які дублюють також і вітчизняні виробники (розчин кислоти саліцилової, настоянки календули та ін.). Заслуговує на увагу перспективна лікарська форма у вигляді аерозолі/спрею, яка в останні роки збільшила свої позиції на ринку України і вітчизняні фармацевтичні підприємства теж заповнюють цю нішу.

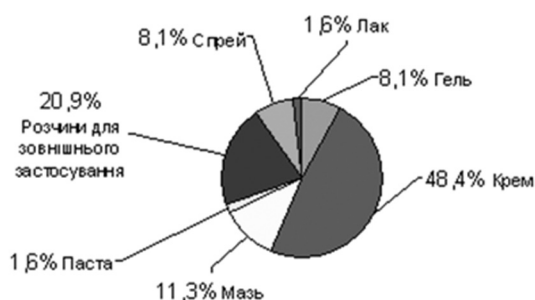


Рис. 2. Розподіл асортименту лікарських засобів групи D01 залежно від характеру дисперсної системи

Група складається з підгруп: «Антибіотики» (D01A A), «Похідні імідазолу і триазолу» (D01A C), «Інші протигрибкові засоби для місцевого застосування» (D01A E).

В табл. 1 за класифікацією АТС наведено активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ), що представляють цю групу.

Як видно з табл. 1, в групі D01 «Противогрибкові препарати для застосування в дерматології» серед АФІ лідируючі позиції займають тербінафін та клотримазол, що містяться в 16 та 10 ЛЗ відповідно, із них у двох препаратах клотримазол знаходиться в комбінації. Кислота саліцилова міститься в 7 препаратах, 6 з яких – її спиртовий розчин, виробництво якого дублюють вітчизняні виробники.

Т а б л и ц я 1

**Структура фармацевтичного ринку України групи D01
«Противогрибкові препарати для застосування в дерматології»**

Код АТС		Міжнародна непатентована назва	Кількість лікарських засобів		
			імпорtnі	вітчизняні	всього
D01A A	D01A A01	Ністатин (<i>Nystatin</i>)	–	–	–
	D01A A02	Натаміцин (<i>Natamycin</i>)	2	–	2
D01A C	D01A C01	Клотримазол (<i>Clotrimazole</i>)	7	3	10
	D01A C02	Міконазол (<i>Miconazole</i>)	–	2	2
	D01A C03	Еконазол (<i>Econazole</i>)	1	1	2
	D01A C05	Ізоконазол (<i>Isoconazole</i>)	1	–	1
	D01A C08	Кетоназол (<i>Ketoconazole</i>)	2	1	3
	D01A C10	Біфоназол (<i>Bifonazole</i>)	1	–	1
	D01A C11	Оксиконазол (<i>Oxiconazole</i>)	1	–	1
	D01A C12	Фентиконазол (<i>Fenticonazole</i>)	1	–	1
	D01A C13	Омоконазол (<i>Omoconazole</i>)	2	–	2
	D01A C14	Сертаконазол (<i>Sertaconazole</i>)	2	–	2
	D01A C15	Флуконазол (<i>Fluconazol</i>)	–	–	–
	D01A C51	Клотримазол, комбінації	–	2	2
	D01A C55	Ізоконазол, комбінації	1	–	1
	D01A C60	Біфоназол, комбінації	1	–	1
D01A E	D01A E12	Кислота саліцилова (<i>Salicylic acid</i>)	1	6	7
	D01A E15	Тербінафін (<i>Terbinafine</i>)	12	4	16
	D01A E20	Комбінації	1	–	1
	D01A E22	Нафтіфін (<i>Naftifine</i>)	2	–	2
	D01A E50	Інші препарати	1	1	1
	D01A E54	Ундециленова кислота (<i>Undecylenic acid</i>), комбінації	4	–	4

Враховуючи те, що грибкові інфекції часто супроводжуються сухістю шкіри та кератозами, було проведено детальний аналіз групи D02 «Препарати із пом'якшувальною і захисною дією».

Ця група налічує 24 торгові назви (7,3% від загальної кількості дерматологічних ЛЗ). Серед лідируючих АФІ значне місце посідає сечовина (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

**Структура фармацевтичного ринку України групи D02
«Препарати із пом'якшувальною і захисною дією»**

Код АТС / Групи		Міжнародна непатентована назва	Кількість лікарських засобів		
			імпортні	вітчизняні	всього
D02A B Препарати цинку	D02A B01	Цинку оксид (<i>Zinc oxide</i>)	1	3	4
	D02A B51	Цинку оксид, комбінації	1	–	1
D02A C Препарати жирів і м'якого парафіну		Вазелін (<i>Vaseline</i>)	–	4	4
D02A E Препарати карбаміду	D02A E01	Карбамід (<i>Carbamide</i>)	3	1	4
D02A F Препарати саліцилової кислоти		Кислота саліцилова (<i>Salicylic acid</i>)	2	4	6
D02A X Інші препарати із пом'якшувальною і захисною дією		Гліцерин (<i>Glycerol</i>)	–	5	5

Номенклатуру групи D02 представлено мазями, кремами, розчинами, пастами (рис. 3).

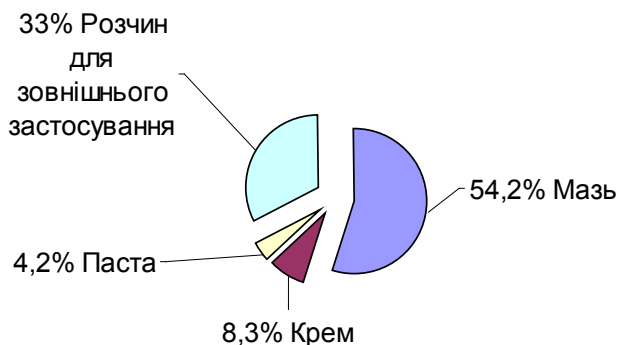


Рис. 3. Розподіл асортименту лікарських засобів групи D02 залежно від характеру дисперсної системи

В ході розподілу ЛЗ за лікарськими формами встановлено, що понад половину (54,2%) від загальної кількості найменувань становлять мазі. Аналіз показав, що в групі D02 переважають препарати вітчизняного виробництва (70,8%). Але частину вітчизняного асортименту становить дублювання виробниками простої давно відомої рецептури: вазелін (4), гліцерин (4) саліцилова мазь (3), цинкова мазь (3) та саліцилово-цинкова паста (1). 8 підприємств забезпечують вітчизняну номенклатуру цієї групи, з якої 6 найменувань виробляє ЗАТ Фармацевтична фабрика «Віола».

Імпортні препарати групи D02 постачає в Україну Швейцарія – 3 найменування, що становить 12,5% від дерматологічних препаратів цієї групи. Німеччина, США,

Йорданія, Єгипет постачають по 1 найменуванню. Закордоні виробники представили в цій групі лише 3 комбінованих препарати: мазь Керасал (Швейцарія), Судокрем (Ірландія), розчин Коломак (Єгипет).

В и с н о в к и

1. Проаналізовано дерматологічні ЛЗ за класифікацією АТС та детально вивчено групи D01 та D02, які застосовують для лікування грибкових уражень, що ускладнені сухістю шкіри та кератозом. Повний асортимент дерматологічних ЛЗ становить 366 торгових назв, серед яких 58,2% – препарати закордонного виробництва.

2. Група «Противогрибкові препарати для застосування в дерматології» (D01) складається з 62 торгових назв, переважно закордонного виробництва (64,5%). За розподілом залежно від дисперсійної середи, майже половину становлять імпорتنі креми. Серед АФІ, що представляють групу D01 значну частку займає тербінафін та клотримазол.

3. Група D02 – Препарати із пом'якшувальною і захисною дією нараховує 24 торгові назви. Серед лідируючих АФІ визначено сечовину та кислоту саліцилову. Встановлено, що 54,2% від загальної кількості найменувань – мазі, в більшості вітчизняного виробництва. Але частину вітчизняного асортименту – дублювання простої давно відомої рецептури.

4. Визначено незначну кількість комбінованих дерматологічних ЛЗ, переважно закордонного виробництва в групах D01 та D02 – 3 і 5 найменувань відповідно.

Результати проведеного аналізу показали перспективність створення вітчизняних дерматологічних ЛЗ комплексної дії для лікування грибкових уражень, що ускладнені кератозом.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Коляденко В. Г., Короленко В. В.* Сучасні уявлення про патогенез та лікування мікозів // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2006. – № 4.– Режим доступу: <http://www.health-ua.org>

2. *Соколова Т. В., Малярчук А. П., Малярчук Т. А.* Клинико–эпидемиологический мониторинг поверхностных микозов в России и совершенствование терапии // Росс. мед. журн. – 2011. – № 4.– С. 20–24.

3. *Гурбанова М. Г., Разнатовский К. И., Гулордава М. Д.* Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у больных атопическим дерматитом, осложнённым микозами кожи, и оптимизация их лечения // Проблемы мед. микологии. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 29–34.

4. *Кузнецов А. В.* Нарушение микроциркуляции и регионарного кровотока у пациентов с онихомикозом и болезнью Рейно, методика коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2005. – 20 с.

5. *Романенко И. М., Кулага В. В., Афонин С. Л.* Лечение кожных и венерических болезней. – М.: МИА, 2006. – С. 235–249.

6. *Климко Н. Н.* Антимикотическая терапия / Избранные вопросы терапии инфекционных заболеваний / Под ред. Ю. В. Лобзина. – СПб, 2005. – С. 87–106.

7. Компендиум 2012 – лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко. – К.: Морион – 2320 с.

8. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск третій / Під ред. В. Є. Бліхара, В. Т. Чумака, В. І. Мальцева, А. М. Морозова, В. Д. Парія, А. В. Степаненко, Т. М. Думенко [Електронна версія]. – К., 2012.

9. Нормативно-директивні документи МОЗ України. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/>

Надійшла до редакції 04. 11. 2013.

ИЗУЧЕНИЕ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГРИБКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОСЛОЖНЕННЫХ КЕРАТОЗОМ

Ключевые слова: контент-анализ, сегмент рынка, дерматологические лекарственные средства, грибковые заболевания, кератоз

АННОТАЦИЯ

Значительная распространенность грибковых поражений обусловлена такими факторами, как снижение иммунитета человека, бесконтрольное применение лекарственных средств и др. Указанные факты определяют социально-медицинскую актуальность данной проблемы.

Целью работы было проведение маркетингового исследования украинского фармацевтического рынка дерматологических лекарственных средств для фармакотерапии грибковых поражений, осложненных гиперкератозом.

Материалами для исследования стали официальные источники информации о зарегистрированных в Украине лекарственных средств. Применялись контент-анализ, системно-обзорный, графический, структурный анализы.

Установлено, что полный ассортимент дерматологических лекарственных средств составляет 366 торговых наименований, среди которых 58,2% – препараты зарубежного производства. Определено количество комбинированных дерматологических лекарственных средств, которое в группах D01 и D02 составляет 3 и 5 наименований соответственно.

Группа D01 «Противогрибковые препараты для применения в дерматологии» состоит из 62 торговых названий, преимущественно зарубежного производства (64,5%). Среди активных фармацевтических ингредиентов, представляющих группу D01 значительную долю занимает тербинафин и клотримазол. Группа D02 «Препараты смягчающего и защитного действия» насчитывает 24 торговых названия. Среди лидирующих активных фармацевтических ингредиентов этой группы выделены мочевины и кислота салициловая.

I. O. Vlasenko, Aram Dullah, L. L. Davtyan

Shupyk National Academy of Post-graduate Education, Kyiv

STUDY OF ASSORTMENT OF MEDICINAL FACILITIES FOR LOCAL TREATMENT OF MYCOTIC DISEASES, COMPLICATED BY KERATOSIS

Key words: content-analysis, market segment, dermatological medicinal facilities, mycotic diseases, keratosis

ABSTRACT

Considerable prevalence of mycotic defeats is conditioned by such factors as a decline of immunity of man, uncontrolled application of medicinal facilities of and other the Indicated facts determine socially-medical actuality of this problem.

Realization of the marketing Ukrainian pharmaceutical market of medicinal facilities research became the aim of our work for pharmacotherapy of the mycotic defeats complicated by a hyperkeratosis.

Materials for research official information generators became about the medicinal facilities registered in Ukraine. Were used a content-analysis, system - survey, is graphic, structural analyses.

It is set that a complete assortment of dermatological medicinal facilities is 366 trade names, among that 58,2% are preparations of foreign production. The amount of the combined dermatological medicinal facilities is determined, that makes in the groups of D01 and D02 – 3 and 5 names accordingly.

Group D01 «Antifungal preparations for application in dermatology» consists of 62 trade names, mainly foreign production (64,5%). Among active pharmaceutical ingredients, presenting a group D01 a considerable proportion is occupied by Terbinofin and Clotrimazolium. Group D02 «Preparations of emollient and protective action» are counted by 24 trade names. Among leading active pharmaceutical ingredients of these group is distinguished urea and acid salicylic.

Електронна адреса для листування з авторами: vlasenko_iryna@mail.ru

ВИВЧЕННЯ СТРУКТУРИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЛАУКОМИ

Ключові слова: протиглаукомні лікарські засоби, фармацевтичний ринок, цінові ніші

Глаукома – патологія, яка має прогресуючий перебіг та за відсутності лікування призводить до незворотної втрати зору [1, 2]. На сьогодні лікування глаукоми полягає у зниженні внутрішньоочного тиску до індивідуального толерантного рівня з метою запобігання атрофії зорового нерва, а отже і збереження зорових функцій [3]. Основною проблемою консервативного лікування є те, що пацієнти мають отримувати один або декілька препаратів щоденно та практично пожиттєво, що вимагає як свідомого та дисциплінованого ставлення до цієї проблеми, так і певних фінансових витрат на ліки, які потрібно постійно купувати. На фармацевтичному ринку України протиглаукомні препарати представлені в достатньо великій кількості та різних цінових категоріях [4], тому вивчення структури ринку цих препаратів надасть змогу прогнозувати попит на протиглаукомні засоби, що може бути використано як в роботі аптечних закладів, так і у створенні протоколів лікування в умовах запровадження страхової медицини.

Метою роботи було проведення аналізу вітчизняного фармацевтичного ринку протиглаукомних лікарських засобів за період 2011–2012 рр.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження було обрано препарати для лікування глаукоми, які згідно з АТС-класифікацією належать до групи S01E – «Протиглаукомні засоби та міотики».

Розподіл фармацевтичного ринку в межах зазначеної групи препаратів було здійснено з огляду на цінові ніші. Усі грошові показники наведено в роздрібних середньозважених цінах, визначених для досліджуваного періоду. Аналіз проведено на основі даних роздрібної реалізації препаратів групи S01E – «Протиглаукомні засоби та міотики» в аптечних закладах у Вінницькій області за період 2011–2012 рр.

Результати дослідження та обговорення

Межі цінових секторів ринку (низько-, середньо- та високовартісного) було розраховано шляхом експертної оцінки та графічного аналізу, зважаючи на те, що кожна з ніш формує власний сегмент ринку, виражений в об'ємних величинах. У разі проведення графічного аналізу чітко визначеними є межі секторів. Так, низьковартісну нішу сформовано препаратами, середньозважена роздрібна ціна яких знаходиться в межах 4,68–15,27 грн. Середньовартісний сектор характеризується ціною від 20,20 грн. до 113,60 грн., а вартість препаратів третього сектора становить понад 115,50 грн. (рис. 1).



Рис. 1. Графічний аналіз для визначення цінових сегментів у групі S01E «Протиглаукомні засоби та міотики» згідно з АТС-класифікацією

Аналіз об'ємів продажу протиглаукомних препаратів за ціновими нішами свідчить про те, що найбільшу частку ринку як в натуральному (53,71%), так і в грошовому (61,16%) вимірах займають препарати середньовартісного сегмента (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Частка препаратів групи S01E – «Протиглаукомні засоби та міотики» в об'ємі роздрібної реалізації за ціновими нішами

Вимір показників	Цінова ніша		
	низьковартісна	середньовартісна	високівартісна
Натуральний	39,30%	53,71%	6,99%
Грошовий	10,52%	61,16%	28,32%

Найвищі показники за кількістю реалізованих упаковок протягом 2011–2012 рр. належать препаратам підгрупи S01DE – «Блокатори бета-адренорецепторів» (65,68%), що співставно і з об'ємом їх реалізації у грошовому вимірі (57,55%) (рис. 2). Проте препарати групи S01EB – «Симптоміметики», що посідають друге місце за натуральним виміром (15,19%), у грошовому вимірі мають один з найнижчих показників – 5,77%. Обернену залежність мають інгібітори карбоангідрази – 17,48% у грошовому та 9,49% у натуральному вимірі. Мінімальна частка фармацевтичного ринку за натуральним та грошовим вимірами препаратів для лікування глаукоми належить препаратам групи S01EA – «Симптоміметики, використовувані для лікування глаукоми» – 1,39% та 4,28% відповідно.

До низьковартісного сегмента ринку входять 11 лікарських засобів у формі очних крапель, в тому числі 3 з групи S01E B «Парасимптоміметики» підгрупи S01E B01 «Пілокарпін» та 8 препаратів тимололу (група S01E D «Блокатори бета-адренорецепторів») (рис. 3). Понад 81% сегмента низьковартісних препаратів для лікування глаукоми у грошовому вимірі представлено препаратами тимололу.

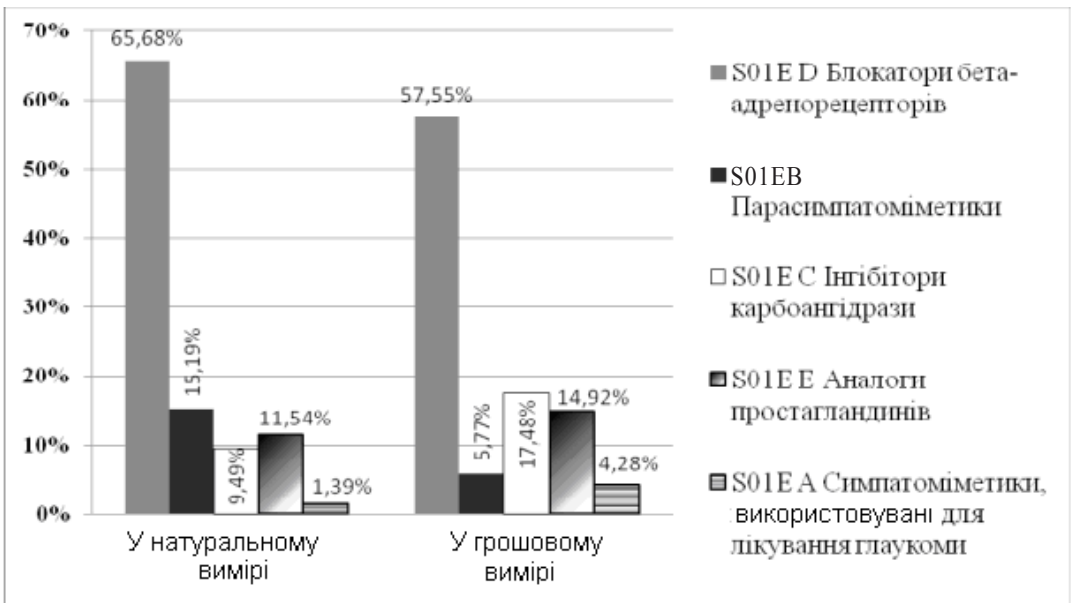


Рис. 2. Структура роздрібної реалізації препаратів групи S01E «Протиглаукомні засоби та міотики» в аптечних закладах Вінницької області за період 2011–2012 рр.

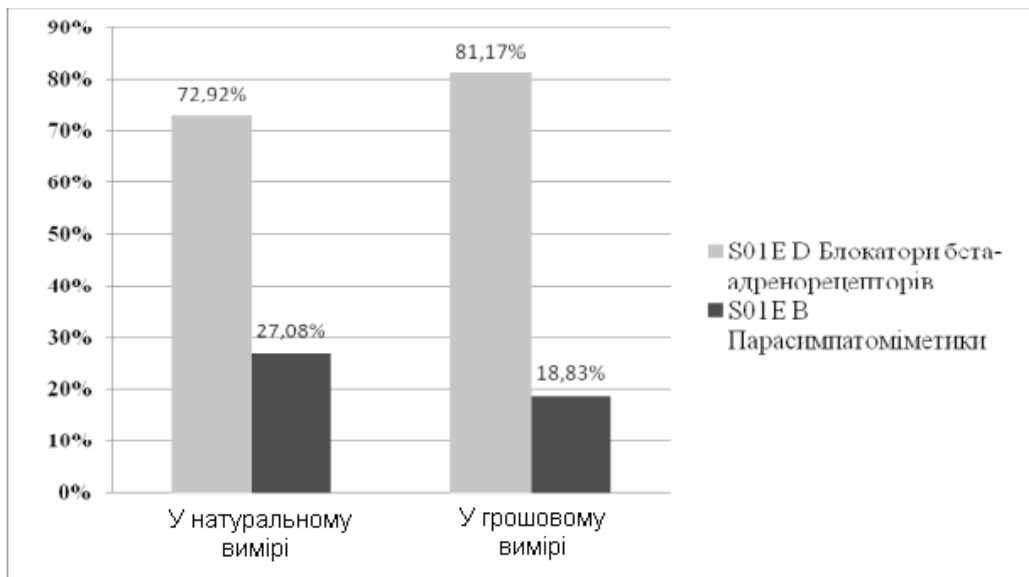


Рис. 3. Структура роздрібної реалізації препаратів низьковартісного сегмента групи S01E «Протиглаукомні засоби та міотики» в аптечних закладах Вінницької області за період 2011–2012 рр.

Середньовартісний сегмент ринку протиглаукомних засобів сформовано 14 препаратами чотирьох фармакотерапевтичних груп. Найвищі показники продажу у середньовартісному сегменті ринку протиглаукомних засобів як у грошовому, так і в натуральному вимірі мають препарати з групи блокаторів бета-адренорецепторів (рис. 4). Під час аналізу даного сегмента ринку препаратів за діючою речовиною було встановлено, що майже половина у натуральному вимірі належить препаратам

тимололу. Проте, займаючи друге місце в сегменті за кількістю реалізованих упаковок (15,26%), препарати, які містять як активну діючу речовину латанопрост, в грошовому вимірі забезпечують лише 8,49% сегменту.

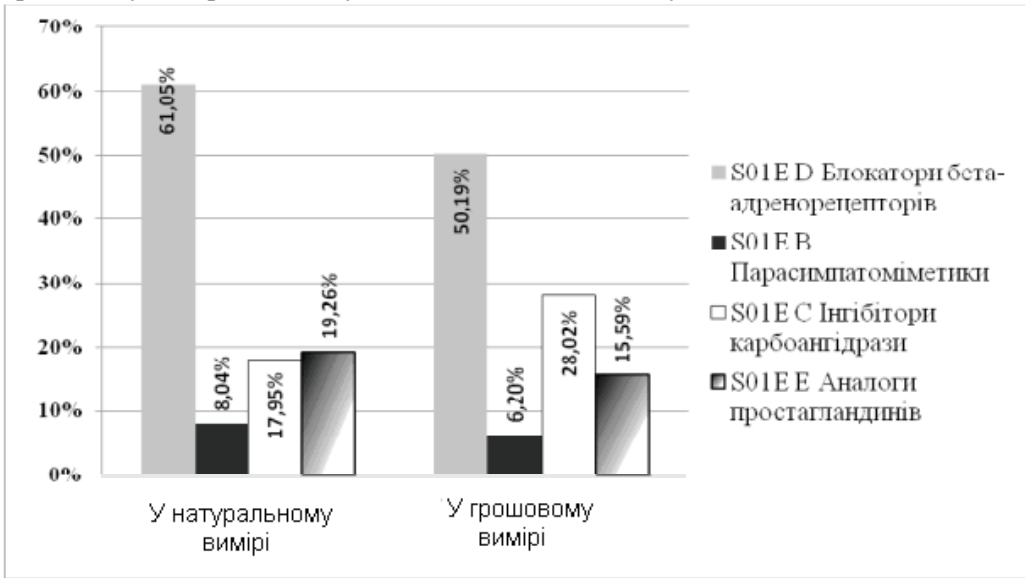


Рис. 4. Структура роздрібної реалізації препаратів середньовартісного сегмента групи S01E «Протиглаукомні засоби та міотики» в аптечних закладах Вінницької області за період 2011–2012 рр.

Найбільш чисельною за асортиментом діючих речовин є високовартісна ніша ринку препаратів групи S01E «Протиглаукомні засоби та міотики», яка складається з 11 засобів, що містять шість діючих речовин (дорзоламід, тримонідин, травопрост, латанопрост, тафлупрост, тимолол). Більше половини цього сегмента як у натуральному (58,42%), так і в грошовому (64,66%) вимірі належить п'яти препаратам комбінацій тимололу, два з яких мають найвищу вартість серед усіх протиглаукомних засобів, що зареєстровані та реалізуються на території України (рис. 5).

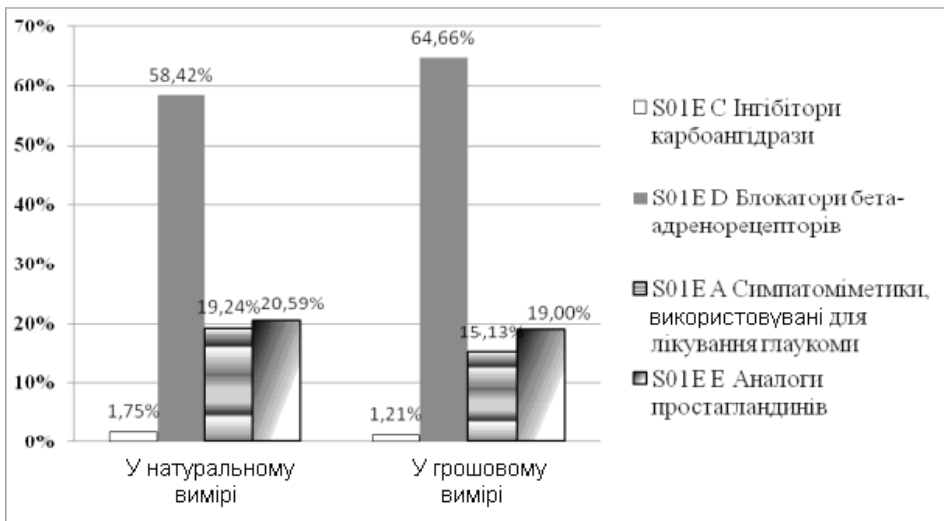


Рис. 5. Структура роздрібної реалізації препаратів високовартісного сегмента групи S01E «Протиглаукомні засоби та міотики» в аптечних закладах Вінницької області за період 2011–2012 рр.

Наступним етапом дослідження було вивчення географії виробників лікарських засобів досліджуваної групи. Так, роздрібний ринок препаратів для лікування глаукоми в обраний період представлено 22 виробниками з 12 країн світу. Така кількість виробників свідчить про привабливість досліджуваного сегмента ринку і одночасно про жорстоку конкуренцію. Аналіз в площині кількості ЛЗ, які постачають на фармацевтичний ринок України, показав, що асортимент сформовано переважно за рахунок вітчизняних виробників (28%), а також фармацевтичних компаній Великої Британії та США (по 13%). За кількістю виробників переважає також Україна (6 підприємств), водночас виробництво препаратів досліджуваної групи у Великій Британії забезпечує лише 3 фірми. Наведені дані свідчать про суттєву роль вітчизняного виробництва в досліджуваному сегменті фармацевтичного ринку.

Найбільша частка ринку протиглаукомних засобів належить препаратам іноземного виробництва (табл. 1). Проте, серед окремих країн-виробників Україна посідає третє місце у натуральному вимірі частки ринку після Німеччини та Фінляндії і друге – у грошовому (після Великої Британії).

Т а б л и ц я 2

Структура продажу препаратів групи S01E «Протиглаукомні засоби та міотики» в площині країн-виробників в Україні за 2011–2012 рр.

Категорія	Країна-виробник	Частка ринку	
		у натуральному вимірі	у грошовому вимірі
Препарати вітчизняного виробництва	Україна	22,39%	18,29%
Препарати іноземного виробництва	Індія	1,11%	0,15%
	Фінляндія	22,58%	14,55%
	Німеччина	26,03%	11,80%
	Іспанія	6,50%	3,07%
	Велика Британія	9,64%	25,94%
	Словацька республіка	1,40%	3,00%
	Бельгія	3,01%	2,81%
	Польща	4,24%	6,00%
	США	2,14%	10,08%
Ірландія	0,97%	4,32%	

Цілком логічним є позиціонування вітчизняних протиглаукомних засобів переважно в низько- та середньовартісному сегментах ринку, тоді як препарати виробництва США та Ірландії займають лише високовартісну нішу (табл. 3).

Т а б л и ц я 3

Структура продажу препаратів групи S01E «Протиглаукомні засоби та міотики» різних цінових ніш в площині країн-виробників в Україні за 2011–2012 рр.

Країна-виробник	Кількість препаратів у ціновому сегменті, шт.		
	низьковартісний	середньовартісний	високовартісний
Україна	7	3	1
Індія	1	–	–
Фінляндія	1	3	1
Німеччина	1	1	–
Іспанія	1	1	–
Велика Британія	–	3	3
Словацька республіка	–	1	1
Бельгія	–	1	–
Польща	–	1	–
США	–	–	3
Ірландія	–	–	2

Орієнтованість фармацевтичного ринку України на препарати більш низької вартості є беззаперечною, проте спостерігається переважання споживання в кількісному натуральному та вартісному вимірах препаратів середньовартісного цінового сегмента. Питома вага високовартісної ніші залишається порівняно низькою. Але збільшення кількості торгових марок препаратів в цьому сегменті свідчить про підвищення конкуренції та готовність до перерозподілу питомої ваги цінових ніш.

Переважає споживання в кількісному натуральному та вартісному вимірах препаратів середньовартісного цінового сегмента є суттєвим фактором формування в аптечних закладах асортименту препаратів для лікування глаукоми з урахуванням структури споживацького попиту.

Зважаючи на проведений аналіз, аптечним закладам під час складання асортименту лікарських засобів для лікування глаукоми варто враховувати не тільки належність препарату до певного цінового сегмента, але і такі конкурентні переваги, як різні за об'ємом флакони. Враховуючи, що існують різні курси лікування, які відрізняються за тривалістю, об'єм розчину препарату у флаконі впливає на вибір пацієнтів не лише шляхом зміни ціни за 1 DDD.

В и с н о в о к

Вивчення цінової структури асортименту протиглаукомних засобів іноземних виробників показало чітке розмежування сфер впливу, тоді як вітчизняні виробники орієнтовані на заповнення ніші препаратів переважно нижчої вартості.

Вітчизняні виробники препаратів групи S01E «Протиглаукомні засоби та міотики» постачають понад 63% препаратів низьковартісної ніші, тоді як частка вітчизняних препаратів у середньовартісному та високовартісному сегментах становить 21,43% та 9,09% відповідно.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness: action plan 2006-2011. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.who.int/blindness/Vision2020_report.pdf
2. *Дуглас Дж. Р.* Глаукома. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 472 с.
3. *Damji K. F., Freedman S., Moroi S. E.* Shields' Textbook of Glaucoma – [6-th ed.]. – Lippincott Williams & Wilkins, 2010. – 656 p.
4. Компендиум on-line. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua>

Надійшла до редакції 14. 10. 2013.

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАУКОМЫ

Ключевые слова: противоглаукомные лекарственные средства, фармацевтический рынок, ценовые ниши

А Н Н О Т А Ц И Я

Глаукома – патология, которая имеет прогрессирующее течение и при отсутствии лечения приводит к необратимой потере зрения. На сегодняшний день лечение глаукомы состоит в снижении внутриглазного давления до индивидуального толерантного уровня с целью предотвращения атрофии зрительного нерва, а следовательно и сохранения зрительных функций. На фармацевтическом рынке Украины противоглаукомные препараты представлены в достаточном количестве и разных ценовых категориях, поэтому изучение структуры рынка этих препаратов позволит прогнозировать спрос на противоглаукомные средства, что может быть использовано как в работе аптек, так и в создании протоколов лечения в условиях внедрения страховой медицины.

Целью работы было проведение анализа отечественного фармацевтического рынка противоглаукомных лекарственных средств за период 2011–2012 гг.

Распределение фармацевтического рынка в пределах указанной группы препаратов было осуществлено с позиции ценовых ниш. Все денежные показатели приведены в розничных средневзвешенных ценах, определенных для исследуемого периода. Анализ проведен на основе данных розничной реализации препаратов группы S01E – «Противоглаукомные средства и миотики» в Винницкой области за период 2011–2012 гг.

Изучение ценовой структуры ассортимента противоглаукомных средств иностранных производителей показало четкое разграничение сфер влияния, тогда как отечественные производители ориентированы на заполнение ниши препаратов преимущественно низкой стоимости. Так, отечественные производители препаратов группы S01E «Противоглаукомные средства и миотики» поставляют более 63% препаратов низкостоймостной ниши, тогда как доля отечественных препаратов в среднестоймостном и дорогостоящем сегментах составляет 21,43% и 9,09% соответственно.

О. V. Kryvoviaz

Vinnitsya National Pyrogov Memorial Medical University

STUDY OF THE PHARMACEUTICAL MARKET STRUCTURE OF GLAUCOMA TREATMENT DRUGS

Key words: antiglaucoma drugs, pharmaceutical market, price niche

ABSTRACT

Glaucoma is a pathology that has a progressive course and if being untreated, leads to irreversible vision loss. Today glaucoma treatment requires reduce of intraocular pressure to individual level to prevent atrophy of the optic nerve, and thus to preserve visual function. In the pharmaceutical market of Ukraine antiglaucomatous drugs are presented in a sufficiently large number and price range, so the study of market structure of these drugs will allow to predict the demand for antiglaucoma agents, which can be used both in the pharmacies and to create treatment protocols in the implementation of the insurance medicine.

The aim was to analyze the domestic pharmaceutical market of antiglaucoma drugs at the 2011–2012 years period.

Pharmaceutical distribution market within this group of drugs was made in view of the price. All monetary values are in average retail prices established for the period. The analysis carried out on the basis of retail sales of drugs S01E – «Antiglaucoma preparations and miotics» in Vinnitsa region for the 2011–2012 years period.

Exploring the pricing structure range of foreign manufacturers showed clear separation of spheres of influence, while domestic producers are focused on filling the niche products mainly of lower cost. Thus, the domestic manufacturers of drugs – S01E «Antiglaucoma preparations and miotics» supply more than 63% of low-cost niche products, while the proportion of domestic drugs in middle-cost and high-cost segments is 21.43% and 9.09% respectively.

Електронна адреса для листування з авторами: SK16124@rambler.ru

ВИВЧЕННЯ ОКРЕМИХ АСПЕКТІВ СТАНУ МОДЕРНІЗАЦІЇ СФЕРИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ НА ЗАСАДАХ МЕДИЧНОГО ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПРАВА

Ключові слова: медичне та фармацевтичне право, стандарти ЄС, лікарські засоби, декриміналізація, замісна підтримуюча терапія

Сьогодні в Україні особливо актуальними залишаються питання щодо модернізації сфери охорони здоров'я, приведення її у відповідність до стандартів Європейської спільноти та розбудови цієї системи навколо пацієнта. Проте, незважаючи на вже отримані результати роботи на цьому напрямі, залишається чимала кількість проблем, що потребують втручання з боку держави та суспільства. Так, одним із завдань модернізації сфери охорони здоров'я є вимога щодо вільного доступу пацієнтів різних контингентів до медико-фармацевтичної допомоги та до ефективних, якісних і безпечних лікарських засобів (ЛЗ).

Враховуючи вищезазначене, **метою** роботи був аналіз окремих аспектів стану модернізації сфери охорони здоров'я України до стандартів Європейської спільноти з позиції медичного та фармацевтичного права.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом дослідження слугували дані судово-фармацевтичного моніторингу щодо прав пацієнтів різних контингентів (зокрема наркозалежних) у світі, ЄС та Україні, а також нормативно-правова база з питань модернізації у сфері охорони здоров'я України. Під час проведення досліджень використано методи нормативно-правового, документального, системного аналізу і судово-фармацевтичного моніторингу.

Результати дослідження та обговорення

Модернізація у сфері охорони здоров'я має відбуватися на засадах медичного та фармацевтичного права, оскільки саме в цій сфері постають інтереси і права кожного пацієнта. З цією метою Україна у 2006 р. ратифікувала «Європейську соціальну хартію» [7, 10] та взяла зобов'язання вважати обов'язковими до виконання статті цього документа, зокрема ст. 11 «Право на охорону здоров'я», де зазначено, що з метою забезпечення ефективної реалізації права на охорону здоров'я сторони зобов'язуються самостійно або у співробітництві з громадськими чи приватними організаціями вживати відповідних заходів (рис. 1).

Окрім того, «Європейська соціальна хартія» містить вимоги до країн, що ратифікували її, щороку звітувати про виконання положень документа. Тому Міністерство соціальної політики України 04.01.2013 р. подало до Європейського комітету з соціальних прав 5-й Національний звіт про впровадження Європейської соціальної хартії, у тому числі ст. 11 «Право на охорону здоров'я». Використовуючи функцію Європейського комітету щодо відповідності ситуації положенням

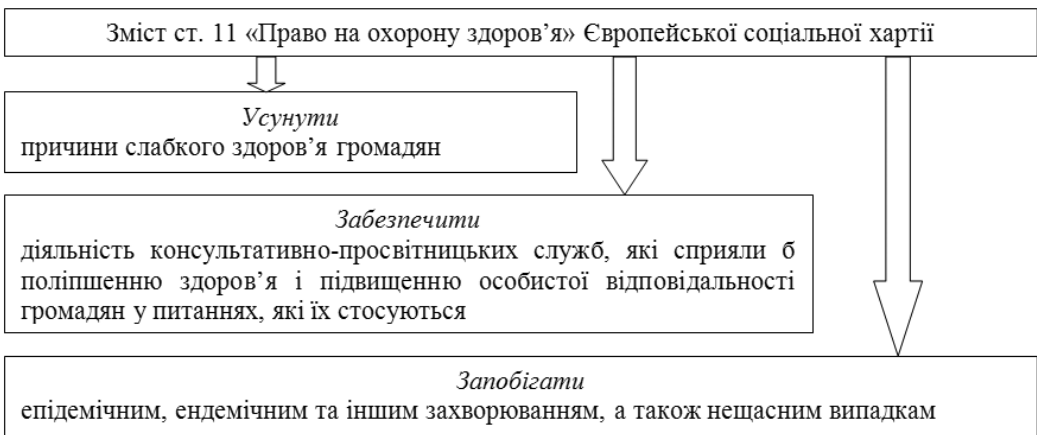


Рис. 1. Зміст ст. 11 «Право на охорону здоров'я» Європейської соціальної хартії

«Європейської соціальної хартії», встановлено невирішені питання в Україні для забезпечення рівного доступу пацієнтів до медико-фармацевтичної допомоги (рис. 2).

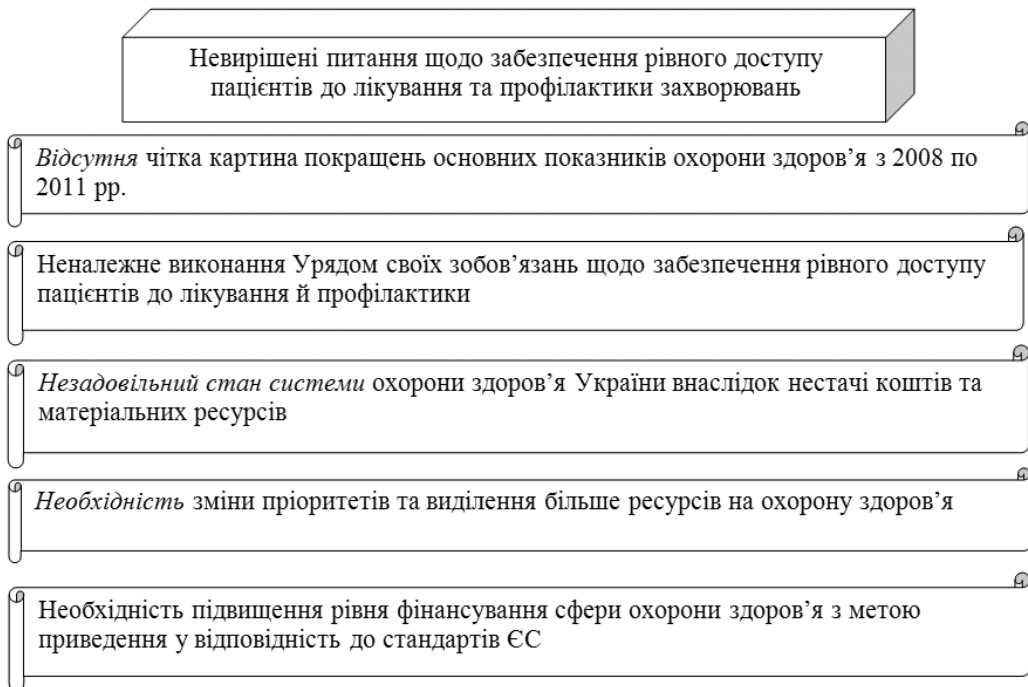


Рис. 2. Невирішені питання України щодо забезпечення рівного доступу пацієнтів до медико-фармацевтичної допомоги

Так, США витрачає на охорону здоров'я 16% свого ВВП [1], проте представники США Niall Brennan, Nicole Cafarella, S. Lawrence Kocot, Aaron McKethan, Marisa Morrison, Nadia Nguyen, Mark Shepard and Reginald D. Williams вказують, що американська система охорони здоров'я також стикається із серйозними проблемами. Серед перспективних шляхів модернізації сфери охорони здоров'я США вказують такі: повна комп'ютеризація охорони здоров'я та удосконалення інформаційних технологій (ІТ) із створенням електронних баз даних всієї медичної документації; удосконалення управління, впровадження електронного документообігу, електронних

історій хвороб, системи підтримки прийняття рішень та зниження адміністративних витрат; *широке* застосування Байєсовського (Bayesian) методу статистичного аналізу, що дасть змогу за кількісної оцінки результатів досліджень з'єднувати їх з даними, які було отримано раніше; *проведення* більшої кількості так званих прагматичних (практичних) клінічних випробувань по вивченню порівняльної ефективності в реальній клінічній практиці; проведення досліджень щодо корекції способу життя з подальшим широким впровадженням програм здорового способу життя. Вказані шляхи модернізації сприяють наданню населенню медичних послуг більш високої якості з одночасним зниженням витрат [1, 24].

Також буде корисним досвід модернізації сфери охорони здоров'я й інших країн, наприклад Литви, щодо впровадження ІТ та створення великих багатофункціональних регіональних центрів, інтегрованих з провідними медичними університетами. Це представляє істотний інтерес для України і запропоновано включити обмін досвідом в цих питаннях до порядку денного міжурядового співробітництва [12]. Модернізація сфери охорони здоров'я України передбачає підвищення рівня у системі стандартів медичної, фармацевтичної і юридичної науки та інтеграцію з міжнародним нормативно-правовим полем для підвищення якості і тривалості життя, забезпечення прав пацієнтів [14].

В цьому напрямі працює і Національна академія медичних наук (НАМН) України [13], ідеологія якої базується на застосуванні новітніх інноваційних технологій для поліпшення якості життя і здоров'я, що включає: *поширення* розвитку нанотехнологій у наномедицині та нанофармації; *впровадження* досягнень ядерної фізики у медичну практику щодо ранньої діагностики і лікування найпоширеніших хвороб (неврологія, онкологія, кардіологія); *створення* вітчизняного виробництва сучасних радіофармацевтичних препаратів; *поширення* вітчизняного виробництва електрофізичного обладнання для діагностики і лікування; *впровадження* електрозварювальної технології в хірургії; *удосконалення* існуючих і створення нових біоматеріалів та біотехнологій; *розвиток* геномної і постгеномної діагностики, профілактики і лікування соціально небезпечних захворювань інфекційного і неінфекційного характеру; *продовження* вирішення наукових і медичних проблем, пов'язаних із наслідками аварії на Чорнобильській АЕС; *виробництво* сучасних генно-інженерних, клітинних технологій, діагностичних систем та препаратів, біоінженерних технологій клітинного спрямування; *дослідження* та застосування стовбурових клітин; *забезпечення* випуску нових імунобіологічних препаратів для лікування і діагностики захворювань; *поширення* досліджень в галузі молекулярно-генетичної діагностики захворювань, порушень статевого розвитку, безпліддя; *визначення* генетичної схильності до професійних мультифакторних хвороб [13].

Проте виконання поставлених завдань потребує подальшого проведення досліджень проблемних питань, які гальмують модернізацію сфери охорони здоров'я. Так, за результатами опитування, яке проводило МОЗ України по питанню «Що, на Вашу думку, стоїть на заваді модернізації у сфері охорони здоров'я?» з використанням мережі інтернет, станом на 19.05.2013 р. (опитання розпочато 28.02.2013 р.) опитано 1492 користувачів [15], при цьому встановлено наступне (рис. 3).

Серед інших (0,1%) причин, які перешкоджають модернізації у сфері охорони здоров'я, слід зазначити порушення законодавства про захист економічної конкуренції щодо обігу (реалізації) ЛЗ, що враховано Антимонопольним комітетом України [11] під час розроблення заходів, спрямованих на протидію вказаних порушень з метою підвищення доступності пацієнтів до ЛЗ (рис. 4).

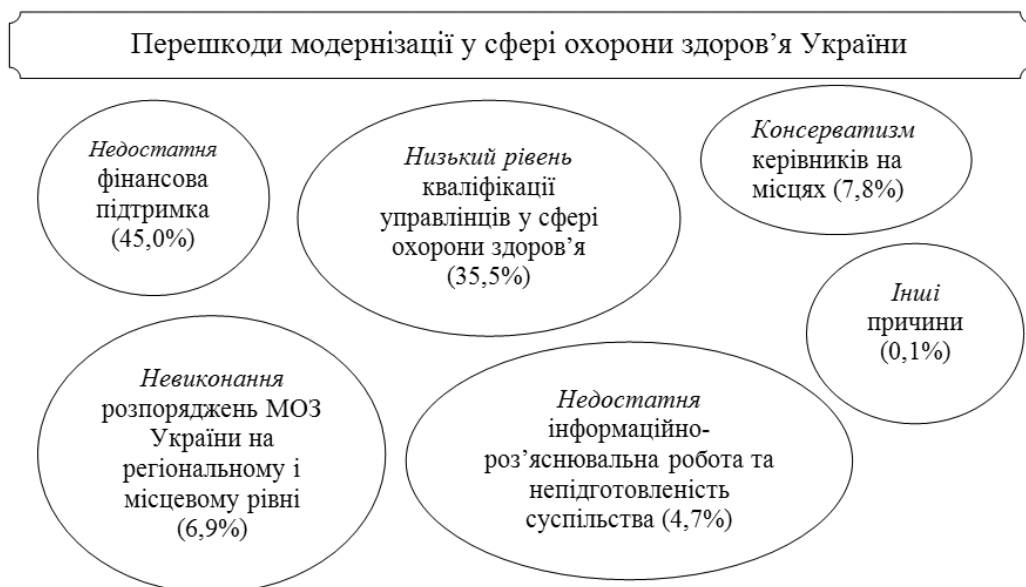


Рис. 3. Перешкоди модернізації у сфері охорони здоров'я України [15]

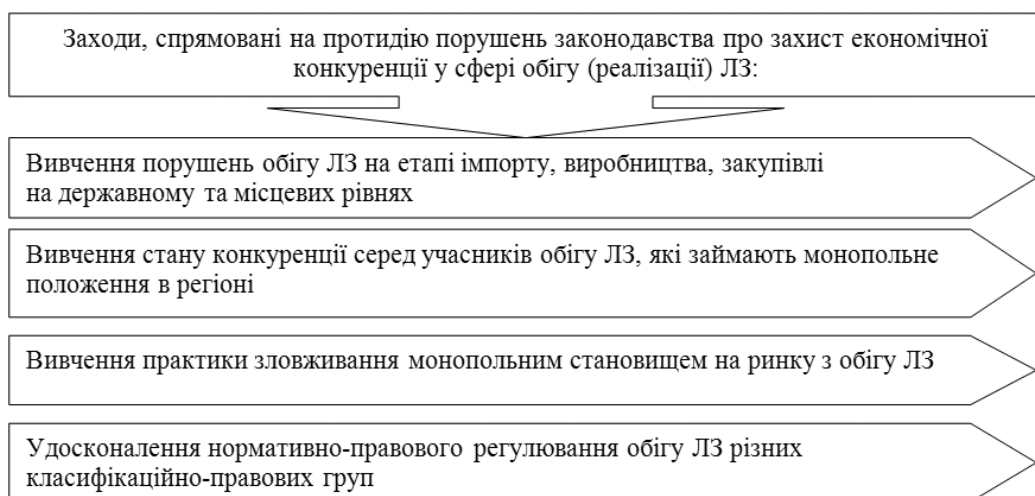


Рис. 4. Заходи, спрямовані на протидію порушень законодавства про захист економічної конкуренції у сфері обігу (реалізації) лікарських засобів

Пацієнти, які страждають на болі різного генезу, психічні й поведінкові розлади здоров'я потребують належного соціально-економічного захисту, медико-фармацевтичної допомоги, необмеженої доступності до ЛЗ всіх номенклатурно-правових і класифікаційно-правових груп. Результати узагальнення судово-фармацевтичної практики упродовж 2009–2013 рр. свідчать, що злочинці займаються незаконним обігом та поширюють серед широкого кола населення (в основному молоді) героїн, амфетамін, опій, каннабіс, первітин, трамадол, метадон тощо, про що йдеться у публікаціях провідних вчених юристів, провізорів і лікарів України: Тація В. Я., Трахтенберга І. М., Сташиса В. В., Стефанова О. В., Бауліна Ю. В., Гетьмана А. П., Шаповалової В. О., Шепітько В. Ю., Коновалової В. О., Сосіна І. К., Волошина П. В., Лінського І. В., Мінка О. І., Шаповалова В. В. та ін. [2, 4–6, 9, 16–23].

Отже, частина населення України має доступ до заборонених для обігу в країні

особливо небезпечних наркотичних засобів та психотропних речовин (героїн, опій, амфетамін), у зв'язку з чим науковці кафедри медичного та фармацевтичного права, загальної і клінічної фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти за ініціативою МОЗ України розробили та запроваджують зміни і доповнення до порядку проведення замісної підтримувальної терапії (ЗПТ) хворих-злочинців, що страждають залежністю від опіоїдів [3, 8]. Так, відповідно до наказу МОЗ України від 27.03.2013 р. № 238 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 27 березня 2012 року № 200» суттєво розширено підходи до *декриміналізації*; скасовано норму про обов'язкове пред'явлення хворими двох документально засвідчених неуспішних спроб попереднього лікування від наркотичної залежності та розширені критерії включення наркозалежних пацієнтів до ЗПТ згідно з новим нормативним документом (рис. 5).

Критерії включення до ЗПТ:

- вік пацієнта – більше 18 років; письмове звернення хворого щодо початку ЗПТ;
- заповнення хворим форми первинної облікової документації № 129-1/о «Інформована згода» на участь у ЗПТ із застосуванням препарату;
- особи до 18 років також мають змогу отримувати зазначену ЗПТ, однак для цього необхідним є письмове звернення їх батьків або законних представників;
- спрощено механізм отримання ЗПТ в закладі охорони здоров'я іншого регіону: у разі зміни місця проживання, відпустки, відрядження тощо наказом № 238 з порядку вилучено норму про необхідне рішення комісії закладу охорони здоров'я щодо продовження ЗПТ;
- для отримання ЗПТ в іншому регіоні особі (пацієнту-злочинцю) необхідно подати виписку, де зазначається таке: ПІБ хворого, діагноз, підстава для продовження ЗПТ в лікувальному закладі іншого регіону, назва та доза ЛЗ, який отримує хворий, термін продовження ЗПТ в іншому регіоні, а також документи, що підтверджують необхідність отримувати ЗПТ в іншому регіоні;
- з переліку критеріїв вилучення із програми ЗПТ, згідно зі змінами, вилучено норму про набрання законної сили обвинувальним вироком суду або постановою у справі про адміністративні правопорушення;
- з метою безперервності отримання ЗПТ хворим-злочинцем, зміни до порядку визначають, що лікар повинен протягом одного робочого дня з моменту звернення цього пацієнта до закладу охорони здоров'я письмово звернутися до керівників з питань охорони здоров'я для забезпечення ЛЗ у строк не більш ніж три календарних днів відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 3.06.2009 р. № 589 «Про затвердження Порядку провадження діяльності, пов'язаної з обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів та контролю за їх обігом» і наказу МОЗ України від 21.01.2010 р. № 11 «Про затвердження Порядку обігу наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів у закладах охорони здоров'я України.

Рис. 5. Критерії включення до замісної підтримувальної терапії

В и с н о в к и

1. З позиції медичного та фармацевтичного права здійснено аналіз стану модернізації сфери охорони здоров'я України до стандартів Європейської спільноти. Показано, що членство в інституціях Європейської спільноти надає не тільки права, а й обов'язки, особливо для органів державної влади, щодо дотримання прийнятих стандартів у забезпеченні прав пацієнтів різних контингентів на доступність до своєчасної медико-фармацевтичної допомоги та ефективних, якісних і безпечних ЛЗ

всіх номенклатурно-правових і класифікаційно-правових груп.

2. Встановлено невирішені питання та перешкоди модернізації у сфері охорони здоров'я України. Приведено заходи, спрямовані на протидію порушень законодавства про захист економічної конкуренції у сфері обігу (реалізації) ЛЗ. На прикладі наркозалежних пацієнтів показано, що запропоновані авторами заходи розширюють підходи до декриміналізації окремих статей Кримінального Кодексу України та розширюють права наркозалежних пацієнтів до включення їх у програми замісної підтримувальної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аксёнов В. План Обамы и доказательная медицина [Електронний ресурс] // Медицинская газета. – 2013. – № 73. – Режим доступу: <http://www.mgzt.ru/article/1539/>

2. Баулін Ю. В., Борисов Ю. В., Гавриш С. В. та ін. Кримінальний кодекс України: наук.-практ. коментар / За заг. ред. Сташиса В. В., Тація В. Я. – Вид. 4, доповн. – Харків: ТОВ «Одісей», 2008. – 1208 с.

3. В Україні внесено зміни до Порядку проведення замісної підтримувальної терапії [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://dssz.gov.ua/index.php/en/main/97-novyny/1612-2013-04-24-16-00-20>

4. В юракадемії обговорять шляхи розвитку кримінального права [Електронний ресурс]. – 10.10.2012. – Режим доступу: <http://www.city.kharkov.ua/uk/news/view/id/16164>

5. ВЗГ ГУМВС України в Одеській області. В Одесі затримано закордонних збувачів «героїну» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://odessa.umvd.gov.ua/ru/node/6280>

6. Гетьман А. П. Взаимосвязь экологического права и фармацевтического права в защите прав человека, гражданина и пациента на основе Конвенций Организации Объединенных Наций // Укр. вісн. психоневр. – 2012. – Т. 20, Вип. 2, додаток. – С. 16.

7. Європейська соціальна хартія (переглянута) (ETS N 163), Страсбург, 03.05.1996 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/994_062

8. Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>

9. Лекарственные средства в неврологии, психиатрии и наркологии / За ред. Шаповаловой В. А., Волошина П. В., Стефанова А. В. и др. – Харьков-К.: Факт, 2003. – 784 с.

10. Прес-служба «Щотижневика АПТЕКА». Віктор Сердюк: влада повинна виконувати вимоги Європейської соціальної хартії щодо охорони здоров'я [Електронний ресурс] // Аптека онлайн. – 29.04.2013. – № 888 (17). – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/229703>

11. Прес-служба Антимонопольного комітету України. АМКУ розпочинає нове дослідження фармацевтичного ринку [Електронний ресурс] // Аптека онлайн. – 29.04.2013. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/229857>

12. Прес-служба Віце-прем'єр-міністра України. К. Грищенко: Україна зацікавлена перейняти досвід Литви в реформуванні медичної галузі [Електронний ресурс]. – 13.05.2013. – Режим доступу: http://www.kmu.gov.ua/control/uk/publish/printable_article?art_id=246324327

13. Прес-служба Міністерства охорони здоров'я України. Затверджено план

реалізації нацпроектів «Нове життя – нова якість охорони материнства та дитинства» [Електронний ресурс]. – 22.11.2012. – Режим доступу: http://www.kmu.gov.ua/control/publish/article?art_id=245815980.

14. Прес-служба Міністерства охорони здоров'я України. Міністр охорони здоров'я окреслила основні аспекти запровадження сімейної медицини [Електронний ресурс]. – 14.05.2013. – Режим доступу: http://www.kmu.gov.ua/control/publish/article?art_id=246325363

15. Результати опитувань на сайті МОЗ України «Що, на Вашу думку, стоїть на заваді модернізації у сфері охорони здоров'я?» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/portal/voting/?vID=20130301>

16. Сектор зв'язків з громадськістю УМВС України в Тернопільській області. Організатора наркобізнесу засуджено до шести років неволі [Електронний ресурс]. – 18.08.2012. – Режим доступу: <http://mvs.gov.ua/mvs/control/main/uk/publish/article/770745>.

17. Фармацевтичне право у безпечному самолікуванні: лікарські засоби, що відпускаються без рецепта лікаря / За ред. Шаповалової В. О., Стефанова О. В., Трахтенберга І. М., Шаповалова В. В.. – Харків: Факт, 2005. – 800 с.

18. Шаповалов В., Шаповалова В., Рудика М. Судово-фармацевтичні підходи до профілактики причин і умов поширення злочинів з незаконного обігу психоактивних речовин // Юридичний журн. – 2010. – № 12. – С. 20–24.

19. Шаповалов В. В. (мл.). Теоретические основы судебно-фармацевтического мониторинга наркопреступности в результате нелегального оборота психоактивных веществ // Человек и лекарство: Мат. XIX Рос. Нац. конгр., 23–27 апр. 2012 г. – М.: ОАО «Щербинская типография», 2012. – С. 596–597.

20. Шаповалов В. В. Політика держави щодо підвищення ефективності боротьби з контрабандою психоактивних речовин та порушеннями митних правил на засадах судової фармації і криміналістики // Вісн. Академії митної служби України. – 2012. – № 2. – С. 78–83.

21. Шаповалов В. В., Шаповалова В. О., Лебедєва Т. О., Банна Н. І. Судово-фармацевтичне вивчення проблеми дезоморфінової наркоманії в Україні (криміналістичні аспекти) // Судово-медична експертиза. – 2012. – № 6. – С. 49–54.

22. Шаповалова В. О., Шаповалов В. В., Халін М. М. та ін. Фармацевтичне право в безпечному самолікуванні. Лікарські засоби, які відпускаються без рецепта лікаря / За ред. Шаповалова В. В. – Харків: Факт, 2010. – 1200 с.

23. Шенітько В. Ю., Коновалова В. О., Журавель В. А. та ін. Керівництво з розслідування злочинів: науково-практичний посібник / За ред. Шенітька В. Ю. – Харків: Одісей, 2009. – 960 с.

24. Brennan N., Cafarella N., Lawrence Kocot S. et al. Improving Quality and Value in the U.S. Health Care System [Електронний ресурс] / Brookings. – 2009. – Режим доступу: <http://www.brookings.edu/research/reports/2009/08/21-bpc-qualityreport>

Надійшла до реакції 15. 10. 2013.

ИЗУЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ АСПЕКТОВ СОСТОЯНИЯ МОДЕРНИЗАЦИИ ОТРАСЛИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ НА ОСНОВАХ МЕДИЦИНСКОГО И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРАВА

Ключевые слова: медицинское и фармацевтическое право, стандарты ЕС, лекарственные средства, декриминализация, заместительная поддерживающая терапия

А Н Н О Т А Ц И Я

Отрасли здравоохранения Украины сегодня необходима модернизация в соответствии со стандартами Европейского союза для обеспечения свободного доступа пациентов к медико-фармацевтической помощи, эффективным, качественным и безопасным лекарственным средствам.

Цель работы – проанализировать отдельные аспекты состояния модернизации здравоохранения Украины в соответствии со стандартами ЕС с позиции медицинского и фармацевтического права.

Материалы – данные судебно-фармацевтического мониторинга относительно прав пациентов (в частности наркозависимых) в мире, ЕС и Украине, а также нормативно-правовая база Украины. Методы – нормативно-правового, документального, системного анализа и судебно-фармацевтического мониторинга.

Установлено, что членство в институтах Европейского сообщества предоставляет не только права, но и обязанности, особенно для органов государственной власти, относительно принятых стандартов в обеспечении прав пациентов разных контингентов к доступной, своевременной медико-фармацевтической помощи и эффективным, качественным, безопасным лекарственным средствам всех номенклатурно-правовых и классификационно-правовых групп. На примере наркозависимых пациентов показано, что предложенные авторами меры расширяют подходы к декриминализации отдельных статей Уголовного Кодекса Украины и расширяют права наркозависимых пациентов к включению их в программы заместительной поддерживающей терапии.

Проведен анализ модернизации сферы здравоохранения Украины к стандартам ЕС с позиции медицинского и фармацевтического права. Установлены нерешенные вопросы и препятствия модернизации в сфере здравоохранения Украины. Приведены меры, направленные на противодействие нарушениям законодательства о защите экономической конкуренции в сфере обращения (реализации) лекарственных средств.

THE STUDY OF CERTAIN ASPECTS OF THE MODERNIZATION OF THE STATE OF THE HEALTHCARE INDUSTRY OF UKRAINE ON THE BASIS OF MEDICAL AND PHARMACEUTICAL LAW

Key words: medical and pharmaceutical law, the EU standards, medicines, decriminalization, substitution maintenance therapy

A B S T R A C T

The branches of healthcare of Ukraine today need to modernize in line with EU standards to ensure free access of patients to medical and pharmaceutical care, efficient, high-quality and safe medicines.

To analyze some aspects of the modernization of the state of health of Ukraine in accordance with the standards of the EU from the perspective of medical and pharmaceutical law.

Materials – forensic and pharmaceutical monitoring data regarding the patients' rights (in particular of the drug addicted patients) in the world, the EU and Ukraine, as well as the legal framework of Ukraine. Methods – normative and legal, documental, system analysis and forensic and pharmaceutical monitoring.

Found that membership in the institutions of the European Community provides not only rights but also obligations, particularly for public authorities in relation to the accepted standards regarding the rights of patients to different contingents access to health care and pharmaceutical efficient, high-quality and safe medicines of all the nomenclature and legal classification and legal groups. On the example of drug-dependent patients showed that the measures proposed by the authors extend the approaches to the decriminalization of certain articles of the Criminal Code of Ukraine and expand the rights of patients addicted to their inclusion in the program of substitution maintenance therapy.

The analysis of the modernization of the healthcare sector of Ukraine to the standards of the European Community from the perspective of medical and pharmaceutical law was conducted. The measures aimed at combating violations of the legislation on the protection of economic competition in the sphere of circulation (realization) of drugs.

ВИБІР ОПТИМАЛЬНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ ОЛІЙНОГО ЕКСТРАКТУ ПЛОДІВ МАКЛЮРИ

Ключові слова: маклюра, масляний екстракт, ізофлавоноїди, фітостерини, роторно-пульсаційний апарат

Номенклатура олійних екстрактів зареєстрованих на сьогодні в країнах СНД незначна. При цьому потенціал олійних екстрактів досить високий, оскільки рослинні олії здатні вибірково екстрагувати біологічно активні речовини із лікарської рослинної сировини та не є токсичними для людського організму. Як екстрагент рослинні олії доцільно використовувати для лікарської сировини, яка містить переважну кількість ліпофільних речовин, оскільки при цьому в екстрагент дифундують активні речовини і практично не екстрагуються водорозчинні баластні речовини [1]. Плоди маклюри, що зростають у південному Казахстані, багаті такими ліпофільними речовинами, як ізофлавоноїди, фітостерини, тритерпени, фосфоліпіди, токофероли, а також містять широкий комплекс поліненасичених жирних кислот [2].

Проведені попередні дослідження дали змогу виділити і вивчити фізико-хімічні та біологічні властивості цих речовин. У результаті дослідження екстрактів, одержаних з використанням різних екстрагентів, було встановлено, що найбільший вихід екстрактивних речовин забезпечує використання рослинних олій. Було проведено дослідження із вибору оптимального екстрагенту, що забезпечував би максимальний вихід активних речовин. На підставі одержаних даних встановлено, що максимальний вихід ізофлавоноїдів та комплексу фітостеринів забезпечує використання як екстрагента соняшникової олії [3].

Мета дослідження – розроблення оптимальної технології одержання олійного екстракту з плодів маклюри помаранчевої з використанням як екстрагента соняшникової олії.

У цій роботі поставлено два основних завдання дослідження: вибір методу екстрагування та підбір оптимальних умов екстракції .

Матеріали та методи дослідження

Плоди маклюри помаранчевої зібрано в жовтні 2012 р. в міському парку м. Шимкент, Казахстан. Плоди подрібнено до розмірів 2 см² та висушено в конвективній печі «Binder» протягом 24 год за температури 60 °С. Далі плоди, помелені на лабораторному млині ударного типу, зберігали в скляній тарі. Для одержання олійних витягів використовували три методи: мацерація, метод екстракції зі змінним тиском (ЕЗТ), метод екстракції в роторно-пульсаційному апараті (РПА). Як екстрагент у всіх методах екстракції нами було використано соняшкову рафіновану олію марки «Шедевр» (АТ «Eurasian Foods Corporation», Казахстан). Оптимальне співвідношення «сировина–екстрагент», визначене дослідним шляхом, становило 1:10. Для замочування сировини використовували 95%-й етанол, попередні дослідження

дали змогу зробити висновок, що за високої міцності спирту вихід діючих речовин збільшується. Співвідношення «спирт–сировина» 1:1. Час замочування варіювали від 30 до 60 хв. Мацерацію здійснювали за загальностановленими методиками.

ЕЗТ виконували за кімнатної температури на лабораторному екстракторі «Timatic Micro 1.0» (Італія). Під час екстракції цим методом були використані такі параметри: тиск 5 атм., час компресії – 2 хв, час декомпресії – 2 хв (зразок № 3); час компресії – 3 хв, час декомпресії – 3 хв (зразок № 4); кількість циклів – 30.

РПА-екстракцію здійснювали на лабораторному роторно-пульсаційному апараті «Silverson L5M» (Великобританія). Як ротор і статор використовували подвійну перемішуючу насадку «Дуплекс». Радіальний зазор між ротором і статором становив 0,5 мм. Частота обертання ротора плавно збільшувалася від 15 до 50 об/с. Результати екстрагування подано в табл. 1.

Дослідження факторів, що впливають на вихід БАР, виконували за розробленою нами раніше методикою кількісного визначення суми ізофлавоноїдів в перерахунку на осайін і суми фітостеринів в перерахунку на лупеол. Ці речовини було обрано як стандарти у зв'язку з їх переважним вмістом у маклюрі [4]. Для оцінки виходу екстрактивних речовин використовувався спектрофотометр «Thermo Scientific Evolution S60» (США). Якісну оцінку одержаних екстрактів здійснювали за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ), для чого використовували хроматографічні пластини марки «Sorbfil» ПТСХ-П-А 10x15. Для ізофлавоноїдів використовували систему розчинників гексан–етилацетат (9:2), ідентифікацію здійснювали 1%-м розчином заліза хлориду порівняно зі стандартами осайіна і поміферіна. Для фітостеринів використовували систему розчинників гексан–етилацетат (8:2), обприскування пластин робили 1%-м розчином ваніліну в сірчаній кислоті, після чого витримували за 110 °С протягом 5 хв. Як стандарт порівняння використовували лупеол. Хроматографічну ідентифікацію фітостеринів здійснювали після омилення екстрактів.

Результати дослідження та обговорення

Мацерація є одним з найдавніших методів екстрагування. Вона проста у виконанні, не потребує дорогого устаткування. Однак цей метод не має широкого використання, оскільки має ряд недоліків, таких як: неповне екстрагування діючих речовин, процес тривалий за часом, труднощі у створенні ефективних методів інтенсифікації дифузійного процесу, так як набрякла рослинна маса схильна до злежування в екстракторі [5]. Мацерацію використовували як метод порівняння. Широко ведуться дослідження, присвячені модифікації екстракційних процесів. Одним з таких методів є екстракція зі змінним тиском (ЕЗТ). Ця технологія ґрунтується на подвійній дії тиску – зниження тиску і перколяція біологічного матеріалу. Екстракцію здійснювали за кімнатної температури, і одержаний екстракт зберігає природні властивості та характеристики активних компонентів. Перевагами цього методу є прискорене одержання екстракту, попередньо очищеного екстракту, виключаються забруднення і окиснення в процесі екстракції. Екстракти цим методом одержували таким чином: наважку рослинної сировини вміщували в фільтраційний пакет, пакет вміщували в екстрактор і заливали розрахованою кількістю екстрагента. Замочування сировини тривало 60 хв (зразок № 3) і 30 хв (зразок № 4), потім здійснювали екстракцію упродовж 2 і 3 год відповідно.

Інтенсивність процесу екстракції можна пояснити ефективністю спільного впливу компресії–декомпресії та перколяції. Під час накладення надлишкового тиску

екстрагент проникає всередину рослинних клітин завдяки стисненню пухирців газу, що знаходяться в них, і розчиняє біологічно активні речовини. Під час зменшення тиску газ знову розширюється і витісняє з клітин утворений розчин. Під впливом перколяції частинки сировини омиваються екстрагентом, розчинені біологічно активні речовини конвективними потоками переносяться від частинок до всього об'єму екстрагента. Схему екстрактора наведено на рис. 1.

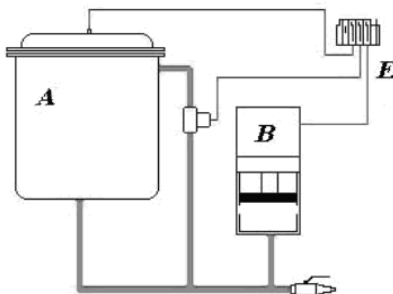


Рис. 1. Принципова схема екстрактора із змінним тиском на прикладі Timatic Micro 1.0:

A – екстракційна камера, *B* – активний шток, *E* – пневматичний клапан

До комплексних способів інтенсифікації процесу екстрагування відносять РПА, в яких активний гідродинамічний режим, механічні коливання широкого діапазону частот і інші явища поєднуються з одночасними механічними впливами на частинки дисперсної фази. Ці апарати поєднують в собі принципи роботи колоїдних млинів, дисмембраторів, насосів, змішувачів і екстракторів [6]. Це пов'язано з тим, що під час роботи РПА виникають: пульсація швидкостей потоку, турбулізація рідини, кавітаційні процеси і віджимання сировини (рис. 2).

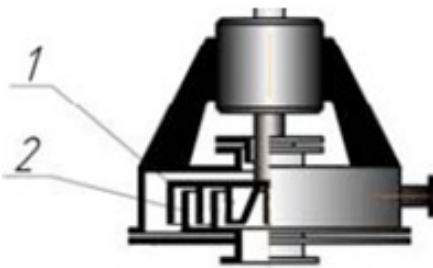


Рис. 2. Принципова схема РПА: 1 – ротор, 2 – статор

РПА-екстракцію здійснювали таким чином: розраховану кількість сировини, попередньо замоченої в етиловому спирті на 60 хв (зразок № 5) і 30 хв (зразок № 6), заливали відповідною кількістю екстрагента і виконували циркуляцію екстракту через РПА.

Як випливає з даних табл. 1, найбільший вихід фітостеринів та ізофлаваноїдів спостерігається за використання РПА. Відзначено, що вихід компонентів у разі екстракції цим методом становить на 48% більше, ніж за мацерації і на 30% більше, ніж за ЕЗТ. Тому цей метод було обрано як найбільш оптимальний. Переваги методу перед іншими полягають також у прискоренні часу екстракції і високій продуктивності.

**Порівнювальна оцінка одержаних олійних екстрактів плодів маклюри
помаранчевої**

Номер зразка	Метод екстракції	Час замочування, хв	Час екстракції	Температура, °С	Сума ізофлавонів, мг%	Сума фітостеринів, мг%
1	Мацерація	60	1 тиждень	25 ± 2	374,44	224,32
2	Мацерація	30	1 місяць	25 ± 2	466,26	270,35
3	ЕЗТ	60	120 хв	25 ± 2	597,03	348,67
4	ЕЗТ	30	180 хв	40 ± 2	611,95	351,82
5	РПА	60	10 хв	45 ± 2	871,26	511,48
6	РПА	30	20 хв	48 ± 2	883,05	515,94

Наступний етап нашої роботи полягав у пошуку найбільш оптимальних умов екстракції з використанням РПА. Було вивчено такі параметри: час екстрагування, ступінь подрібнення сировини, температурний режим екстракції, співвідношення «сировина–спирт» для замочування, час замочування сировини. Встановлено, що основна маса БАР екстрагується з сировини за використання РПА за перші 10 хв, збільшення часу екстрагування суттєво не впливає на ефективність екстракції (рис. 3). Вивчення впливу ступеня подрібнення сировини на процес екстракції дало змогу визнати найбільш оптимальним розміри частинок в межах 1–2 мм. Сам ступінь подрібнення сировини істотного впливу на вихід екстрактивних речовин не має, оскільки в процесі екстрагування сировина подрібнюється до розмірів зазору між ротором і статором. Однак збільшення розмірів частинок призводить до збільшення температури в процесі екстракції. За ступеня подрібнення 1–2 мм і часу екстрагування 10 хв, температура екстракту сягає 45–50 °С, що є оптимальним для одержання олійних витягів.

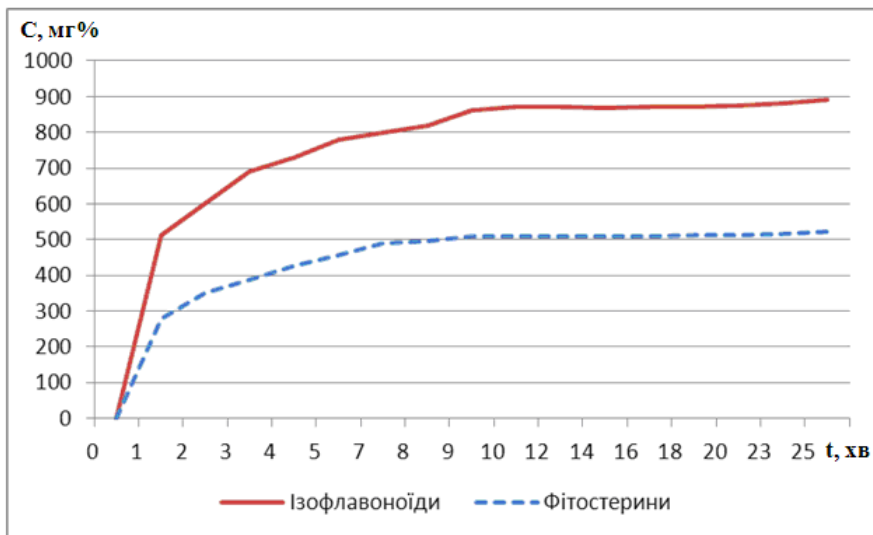


Рис. 3. Динаміка вивільнення біологічно активних речовин протягом часу за використання РПА

Найбільший вплив на вихід екстрактивних речовин в екстрагент надає попереднє замочування сировини в етанолі. У табл. 2 подано результати 5 зразків екстрактів, в яких варіювали співвідношення етанолу до сировини і загальний час замочування сировини. Найкращим співвідношенням «сировина:спирт», яке сприяє максимальному виходу ізофлавонів і фітостеринів є 1:0,75 і час замочування – 45 хв.

Порівнювальна оцінка умов процесу екстракції за допомогою РПА

Зразок	Сировина: спирт	Час замочування, хв	Час екстракції, хв	Сума ізофлаво- ноїдів, мг%	Сума фітостеринів, мг%
РПА 1	1: 0,25	120	10	614,56	356,08
РПА 2	1:0,5	60	10	706,06	418,44
РПА 3	1:0,75	45	10	911,41	532,32
РПА 4	1:1	30	10	876,00	512,44
РПА 5	1:1,25	20	10	884,26	511,37

Таким чином, найбільш оптимальна технологія одержання олійного екстракту з плодів маклюри складається з таких стадій: підготовка сухої сировини зі ступенем подрібнення 1–2 мм; підготовка соняшникової олії як екстрагента у співвідношенні 1:10; замочування сировини в 95%-му етанолі у співвідношенні 1:0,75 і витримування протягом 45 хв; екстрагування сировини за використання РПА упродовж 10 хв, збільшуючи швидкість обертання ротора до 50 об/с; відстоювання екстракту протягом доби; вакуумне фільтрування.

Одержаний готовий продукт являє собою світлу маслянисту рідину з жовто-зеленуватим відтінком і специфічним запахом. У результаті якісних досліджень одержаних олійних екстрактів методом ТПХ встановлено, що в них містяться ізофлавоноїди осайїн і поміферін, до того ж останній міститься в переважній кількості, а також фітостерини лупеол та інші речовини схожої структури. Технологія одержання олійного екстракту з плодів маклюри була апробована в умовах виробничого цеху на базі ТОО «РНУТО-АРИНАРМ» (Казахстан) на виробничому РПА марки «Silverson».

Підводячи підсумки виконаної роботи, необхідно зазначити, що одержання екстракційних препаратів з лікарської рослинної сировини є сучасним і актуальним завданням фармацевтичної технології.

В и с н о в к и

1. У результаті досліджень для одержання олійного екстракту з плодів маклюри обрано метод екстракції за допомогою РПА як найоптимальніший.
2. Експериментально встановлено ефективні умови екстракції, розроблено основні стадії технології.
3. Здійснена якісна і кількісна оцінка одержаного олійного екстракту.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Шиков А. Н., Макаров В. Г., Рыженков В. Е. Растительные масла и масляные экстракты: технология, стандартизация, свойства. – М.: Издат. Дом «Русский врач», 2004. – 263 с.
2. Вульф Е. В., Малаева О. Ф. Мировые ресурсы полезных растений. – Л.: Наука, 1969. – 366 с.
3. Коротков В. А., Кухтенко А. С. Выбор экстрагента к получению масляного экстракта плодов маклюры / Итоговая всеросс. студ. научная конф. с междунар. участием «Медицинская весна». Сб. науч. трудов. – М., 2013. – С. 226.
4. Saloua F, Eddine N. I., Hedi Z. Chemical composition and profile characteristics of Osage orange (*Maclura pomifera*) // Industr. Crops and Products. – 2009. – V. 29, N 1. – P. 1–8.
5. Букеева А. Б., Кудайбергенова С. Ж. Обзор современных методов выделения биоактивных веществ из растений // Вестн. ЕНУ им. Л. Н. Гумилева. – 2012. – № 2. – С. 192–197.

6. *Иванов О. С., Василишин М. С., Ахмадеев И. Р.* Интенсификация экстрагирования флавоноидов из шрота облепихи / Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья. – 2009. – С. 241.

Надійшла до редакції 22. 11. 2013.

В. А. Коротков, О. С. Кухтенко, С. В. Гладух
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ МАСЛЯНОГО ЭКСТРАКТА ПЛОДОВ МАКЛЮРЫ

Ключевые слова: маклюра, масляный экстракт, изофлавоноиды, фитостерины, роторно-пульсационный аппарат

АННОТАЦИЯ

Плоды маклюры оранжевой богаты такими липофильными веществами как изофлавоны, фитостерины, тритерпены, фосфолипиды, токоферолы, а также содержат широкий комплекс полиненасыщенных жирных кислот. Одним из эффективных способов извлечения липофильных веществ из растительного сырья является масляная экстракция. Растительные масла являются доступными и нетоксичными для организма человека экстрагентами.

Объектами исследования выступали плоды маклюры оранжевой, произрастающей в южном Казахстане, и их масляные экстракты. Для получения масляного экстракта плодов были использованы методы: мацерация, экстракция с переменным давлением, экстракция при помощи роторно-пульсационного аппарата.

Разработана оптимальная технология получения масляного экстракта из плодов маклюры. Установлены оптимальные условия экстракции. Проведена качественная и количественная оценка полученных экстрактов.

На основании проведенных исследований наиболее эффективным был признан метод с использованием роторно-пульсационного аппарата. Отмечено, что выход биологически активных веществ при экстракции этим методом составляет на 48% больше, чем при мацерации и на 30% больше, чем при экстракции с переменным давлением. Преимущества метода перед другими заключаются также в небольшом времени экстракции и высокой производительности. Подобраны оптимальные условия для этого метода и разработаны основные стадии технологии получения экстракта.

V. A. Korotkov, A. S. Kukhtenko, Y. V. Gladukh
National University of Pharmacy, Kharkiv

THE SELECTIONS OF OPTIMAL TECHNOLOGY OF MACLURA OIL EXTRACT PREPARATION

Key words: Maclura, oil extract, isoflavonoids, phytosterols, rotary-pulsation apparatus

ABSTRACT

The Osage orange fruits are rich with such lipophilic substances as isoflavones, phytosterols, triterpenes, phospholipids, tocopherols, and also they contain a wide range of polyunsaturated fatty acids. One of the most effective was to extract lipophilic substances from plant material is the oil extraction. Vegetable oils are affordable and non-toxic extractants to the human body.

The Osage orange fruits, grown in southern Kazakhstan, and their oil extractions were the objects of the study. There were used such methods as: maceration, extraction with alternative pressure, and rotary-pulsation apparatus extraction.

The optimal technology for the oil extraction from the Osage orange fruit is developed in this paper. The optimum extraction conditions are set. The qualitative and quantitative evaluation of the extracts is conducted.

On the basis of the research the method of using the rotary-pulsation apparatus extraction was recognized as the most effective. It is noted that the yield of BAS according to the method of extraction is 48% more than at the maceration and 30% more than at the extraction with alternative pressure. The advantages of this method over the other are also in a small time of extraction and high performance. The optimal conditions for this method are selected and the main stage technology of the extract was developed.

Електронна адреса для листування з авторами: farmacevt.vk@gmail.com

СВІТОВИЙ ДОСВІД ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРМІНУ ПРИДАТНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ

Ключові слова: екстемпоральні лікарські засоби, стабільність лікарських засобів, термін придатності

Вивчення стабільності лікарських засобів (ЛЗ) є одним з основоположних питань системи забезпечення якості. Відповідно до діючого законодавства розвинених країн світу, правил Належної виробничої практики одним з обов'язків виробника є дослідження стабільності, які необхідно здійснювати вже на етапі розроблення активної речовини та лікарського препарату [6]. В цих документах наведено рекомендації з якості для підприємств, організацій, що здійснюють серійне виробництво субстанцій або ЛЗ, та не є обов'язковим для ЛЗ аптечного виготовлення. Сьогодні в Україні питання щодо процедури визначення стабільності екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ) не вирішено. Терміни та умови зберігання нестерильних лікарських форм аптечного виготовлення частково регламентовані Державною Фармакопеею України (ДФУ), але загального обґрунтованого підходу та шляхів визначення терміну зберігання ЕЛЗ не встановлено. Виникає низка суперечностей та питань з приводу стабільності та умов зберігання субстанцій, які використовують для виготовлення ЕЛЗ після відкриття упаковки; наприклад, – чому термін зберігання порошків екстемпорального виготовлення зведено до 10–30 діб, хоча існує перелік субстанцій, які у разі належного зберігання стабільні декілька років (магнію сульфат, кальцію глюконат, цинку оксид, крохмаль, тальк) та ін. Отже на сьогодні існує необхідність перегляду нормативних документів з приводу цього питання.

Метою роботи був огляд нормативної бази України щодо встановлення терміну придатності ЕЛЗ, а також дослідження існуючих документів щодо підходів визначення стабільності ЛЗ в інших країнах.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалами дослідження були нормативна база України щодо вимог виготовлення та контролю якості ЕЛЗ, а також міжнародні документи та керівництва щодо визначення стабільності та термінів придатності ЕЛЗ. У роботі використовували наступні методи: аналіз, синтез і узагальнення даних.

Результати дослідження та обговорення

В Україні вимоги до встановлення термінів придатності ЕЛЗ наведено у декількох документах: ДФУ [2], Накази МОЗ України [1], методичних рекомендаціях, затверджених Наказом МОЗ України [3, 4]. Слід зазначити, що у цих документах вживається дещо різна термінологія (термін придатності, строк придатності, термін зберігання), що може призвести до неправильного розуміння та припущення помилок під час маркування. Відповідно до вимог Наказу МОЗ України № 812 і статті ДФУ «5.N.1.1. Екстемпоральні нестерильні лікарські засоби» у разі маркування ЛЗ аптечного виготовлення, концентратів, напівфабрикатів мають бути зазначені дата виготовлення та строк придатності. У статті

ДФУ 5.N.1.1. та методичних рекомендаціях щодо виготовлення нестерильних ЕЛЗ в умовах аптек, затверджених Наказом МОЗ України № 391, для всіх нестерильних ЕЛЗ зазначено термін придатності, який не перевищує 10 діб, рекомендацій щодо температурного режиму, упаковки та умов зберігання не висувається. Для прописів, що найчастіше повторюються та призначаються лікарями, у ДФУ наведено таблицю «5.N.1.1.1. Терміни й умови зберігання екстемпоральних нестерильних лікарських засобів». В цій таблиці наведено 49 прописів, де більш детально вказані умови та термін зберігання. Наведеними даними виробничі аптеки можуть користуватися без проведення додаткових досліджень щодо стабільності. Таким чином, для найбільш поширених нестерильних ЕЛЗ визначено терміни придатності, які у більшості випадків варіюють від 2 до 30 діб. Недоліком такого викладення можна вважати відсутність загального підходу з вивчення стабільності та встановлення терміну придатності нестерильних ЕЛЗ; відсутність систематичності та залежності терміну придатності від виду лікарської форми чи терміну придатності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які використовують для приготування, та інших факторів, що впливають на стабільність ЛЗ.

У методичних рекомендаціях щодо виготовлення стерильних ЕЛЗ в умовах аптек, які затверджені Наказом МОЗ України № 391, ін'єкційні та внутрішньовенні інфузійні розчини, що виготовлені в аптеках, зберігають в умовах, що запобігають дії зовнішнього середовища і забезпечують їхню стабільність, за необхідності у прохолодному, захищеному від світла місці. Терміни придатності ін'єкційних та внутрішньовенних інфузійних розчинів, які не наведено у переліку прописів цього наказу, зберігають 2 дні або протягом терміну, визначеного експериментальними дослідженнями і зазначеного в технологічній інструкції на конкретний пропис. У переліку прописів на стерильні ЕЛЗ цього наказу наведено 145 найменувань, для яких визначено терміни придатності, температурний режим та умови зберігання. У переліку термін зберігання варіює від 2 до 30 діб для очних та ін'єкційних лікарських форм, від 5 до 30 діб – для розчинів для внутрішнього застосування та від 2 діб до 2 років – для лікарських форм для зовнішнього застосування. У цій таблиці просліджується систематичність і залежність терміну придатності від шляху введення та призначення ЛЗ. Порівнюючи вимоги до терміну придатності для усталених прописів нестерильних і стерильних ЕЛЗ [3, 4] можна зробити висновок, що термін придатності стерильних ЕЛЗ в середньому більший у 3 рази за визначеного температурного режиму зберігання 3–8 °С.

У разі визначення термінів придатності ЛЗ аптечного виготовлення доречним є врахування вимог Наказу МОЗ України № 44 [5], оскільки в ньому наведено додаткові умови зберігання для переліку пахучих, барвних, світлочутливих, термолабільних ЛЗ тощо. Цими вимогами необхідно користуватися під час визначення та організації умов зберігання в аптечних закладах, зокрема у виробничих аптеках.

Оскільки на законодавчому рівні передбачається доказ стабільності ЛЗ аптечного виготовлення [2] експериментальними дослідженнями, тому існує необхідність в аналізі підходів вивчення стабільності та створенні процедури з вивчення стабільності ЕЛЗ, і в розробленні форм звітної документації.

Настанова з якості 42-3.3:2004. Лікарські засоби. Випробування стабільності [6]. Цю настанову розроблено на підставі декількох керівництв ІСН та СРМР, в яких викладено інформацію стосовно питань вивчення стабільності АФІ та готових ЛЗ [7]. Хоча настанова з якості рекомендована для підприємств та організацій, що розробляють та серійно виготовляють діючі речовини і ЛЗ на території України, його положення також можуть бути використані для планування та проведення досліджень з вивчення стабільності ЕЛЗ. У настанові визначено, що під час

маркування на контейнері лікарського препарату вказують дату закінчення терміну придатності (*expiration date*). Особливої уваги заслуговують підрозділи даного керівництва щодо проведення досліджень стабільності існуючих діючих речовин і відповідних ЛЗ, планування випробувань стабільності, оцінки даних стабільності, досліджень стабільності ЛЗ під час їх застосування тощо. Отже, на основі положень цієї настанови з урахуванням особливостей виготовлення ЕЛЗ можна розробити алгоритм та підхід вивчення стабільності ЛЗ, виготовлених в умовах аптеки.

Одним із вичерпних прикладів щодо нормування вивчення стабільності та встановлення терміну придатності для ЛЗ аптечного виготовлення є Фармакопея США, яка містить ряд статей, за якими визначають дату закінчення терміну придатності (*beyond-use date*) ЕЛЗ, тобто дату, після якої ЛЗ не можна використовувати. У статті 795 «Виготовлення рецептурних нестерильних лікарських препаратів» Фармакопеї США [8] вказано, що ЛЗ аптечного виготовлення призначені для використання безпосередньо після приготування або через короткий період зберігання, дати закінчення термінів придатності їх можуть відрізнятися від терміну зберігання ЛЗ промислового виробництва. Виробник при встановленні терміну придатності продукту має використовувати загальну та специфічну документацію щодо стабільності та відомі літературні дані (природа речовини, механізм розкладу, тип тари, умови зберігання, очікувана тривалість лікування). Для нестерильних ЕЛЗ рекомендуються максимальні терміни придатності, які мають бути використані у разі відсутності інформації про стабільність окремого препарату:

- *безводні ЛЗ* – не пізніше самої ранньої дати закінчення терміну придатності будь-якого АФІ, що входить до складу даного ЛЗ або 6 місяців (що настане раніше);
- *пероральні ЛЗ, що містять воду* – не більш ніж через 14 днів після виготовлення (зберігання за контрольованою низькою температурою);
- *ЛЗ, що містять воду, для зовнішнього/дерматологічного, назального використання та м'які лікарські форми* – не більш ніж 30 днів.

Вимоги Фармакопеї США до виготовлення стерильних ЕЛЗ наведено у статті 797 «Виготовлення рецептурних стерильних лікарських препаратів» [8]. У цій статті зазначено, що на додаток до інформації про хімічну стабільність для стерильних ЕЛЗ, важливими є дані про мікробіологічну чистоту і безпеку. Під час розроблення фармакопейних монографій на стерильні ЕЛЗ рекомендується включати лабораторні дані з приводу їх стабільності і стерильності. За відсутності даних про випробування на стерильність і бактеріальні ендотоксини, можуть бути використані терміни придатності, що ґрунтуються на рівні ризику мікробіологічної контамінації під час виготовлення. За класифікацією Фармакопеї США виділяють стерильні ЕЛЗ з низьким, середнім та високим рівнями ризику. За відсутності даних проведення тестів на стерильність на конкретний ЛЗ для стерильних ЕЛЗ рекомендовано такі максимальні терміни придатності:

- *з низьким рівнем ризику*: не більш ніж 48 год після виготовлення і до введення при належному зберіганні за контрольованою кімнатною температурою; не більш ніж 14 днів у разі зберігання у холодильнику; 45 днів у замороженому стані за температури від -25 до -10 °С.
- *з середнім рівнем ризику*: не більш ніж 30 год після виготовлення і до введення при належному зберіганні за контрольованою кімнатною температурою; не більш ніж 9 днів у разі зберігання у холодильнику; 45 днів у замороженому стані за температури від -25 до -10 °С.
- *з високим рівнем ризику*: не більш ніж 24 год після виготовлення і до введення при належному зберіганні за контрольованою кімнатною температурою; не більш ніж 3

добу у разі зберігання у холодильнику; 45 діб у замороженому стані за температури від -25 до -10 °С.

У статті 1150 «Фармацевтична стабільність» Фармакопеї США [8] наведено загальне визначення стабільності; загальні параметри, за якими роблять висновок про стабільність субстанцій та ЛЗ протягом всього терміну придатності; роз'яснення контрольованої кімнатної температури, середньої кінетичної температури, кліматичних зон тощо. Стаття 1191 «Стабільність при відпуску лікарських засобів» [8] містить приклади та роз'яснення факторів, що впливають на стабільність ЛЗ – гідроліз, епімеризація, декарбоксилування, дегідратація, окиснення, фотохімічний розклад та ін.; наведено критерії прийнятних рівнів стабільності, загальні ознаки нестабільності різних лікарських форм; відповідальність фармацевтичного працівника під час зберігання та відпуску ЛЗ; інформування та навчання пацієнта щодо належних умов зберігання ЛЗ. Загальна інформація про належну практику зберігання та дистрибуції наведена у статті 1079 «Загальна практика зберігання та транспортування» [8], де наведено положення щодо обов'язків, вимог до маркування фармацевтичної продукції, правил зберігання та вимог до приміщень, правил та вимог до дистрибуції, вимог до температурного режиму під час зберігання та транспортування, системи управління ризиками тощо.

Також під час встановлення дати закінчення терміну придатності у США рекомендовано використовувати посібник Л. А Тріселя зі стабільності ЛЗ аптечного виготовлення, що є збіркою доступної наукової інформації з приводу стабільності ЛЗ аптечного виготовлення для перорального, ентерального, зовнішнього, офтальмологічного використання та інших індивідуальних ЕЛЗ. У посібнику зібрано результати наукових печатних робіт, які було опубліковано за останні 50 років; інформація у посібнику періодично оновлюється. Четверте видання містить 433 монографії на ЛЗ та має 1 233 посилання на літературу. У кожній монографії міститься інформація про властивості АФІ, загальні відомості про його стабільність, звіт зі стабільності для конкретного ЛЗ аптечного виготовлення, інформацію про взаємодію з іншими ЛЗ та їжею. Для кожної лікарської форми наведено: час, протягом якого ЛЗ стабільний, відповідні умови виготовлення, зберігання і упаковки, інформація для пацієнта з приводу використання та умов зберігання [9].

На сьогодні ВООЗ веде роботу з розроблення керівництв Належної фармакопейної практики (WHO Good Pharmacopoeial Practices), основною метою якої є підтримка регулюючих органів у сфері контролю за якістю ЛЗ. На цей час розглядається перелік робочих документів, що стосуються розроблення монографій на субстанції, допоміжні речовини, ЛЗ промислового виробництва, лікарської рослинної сировини та ЛЗ аптечного виготовлення. Значна увага приділяється питанню з розроблення структури монографій для ЛЗ аптечного виготовлення, їхньої стабільності та визначенню дати закінчення терміну придатності. За основу у формуванні цього документа було взято досвід США, Росії та Великобританії [10].

Прикладом організації системи забезпечення якості ЛЗ аптечного виготовлення у міжлікарняних аптеках є керівництво Конвенції фармацевтичних інспекцій та їх співпраці «Належна практика виготовлення ЛЗ в установах охорони здоров'я» [11]. Метою керівництва є надання рекомендацій з належної практики виготовлення ЛЗ для людини. У розділах «Документообіг» та «Контроль якості» зазначено положення з оформлення документації та з визначення стабільності і термінів придатності.

Таким чином, дослідження з вивчення стабільності ЕЛЗ є необхідними для створення цілісної системи забезпечення їхньої якості.

В и с н о в к и

1. Існуюча нормативна база України щодо встановлення терміну придатності ЕЛЗ потребує перегляду, оновлення, доповнення та приведення до єдиної термінології.

2. Виходячи з виконаного аналізу нормативної документації були визначені керівні принципи визначення термінів придатності ЛЗ аптечного виготовлення, а саме: здійснення експериментальних досліджень стабільності; використання наукових даних щодо стабільності та термінів придатності АФІ, що входять до складу ЛЗ; врахування дисперсійного середовища та виду лікарської форми; врахування ризиків забруднення та контамінації ЛЗ під час виготовлення та зберігання; врахування дати закінчення терміну придатності ЕЛЗ, яка не повинна бути пізнішою, ніж дата закінчення терміну придатності, що вказана на упаковці будь-якого компонента; надання інформаційного супроводу пацієнту щодо правил зберігання та використання ЕЛЗ.

3. В основу розроблення алгоритму, підходу вивчення стабільності, встановлення терміну придатності ЛЗ, виготовлених в умовах аптеки, можуть бути покладені принципи, які наведено в «Настанові з якості 42-3.3:2004. Лікарські засоби. Випробування стабільності» та статтях Фармакопеї США.

Розроблення процедури вивчення стабільності та встановлення термінів придатності ЛЗ аптечного виготовлення є напрямом наших подальших досліджень.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Наказ МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – Доповнення 2. – Харків: PIPEГ, 2008. – 608 с.

3. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Метод. рекомендації (Затверджено наказом МОЗ України від 03 серпня 2005 р., № 391). – 2-е вид. – К.: МОЗ України, 2005. – 98 с.

4. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек: Метод. рекомендації (Затверджено наказом МОЗ України від 03 серпня 2005 р., № 391). – 2-е вид. – К.: МОЗ України, 2005. – 76 с.

5. Наказ МОЗ України № 44 від 16.03.1993 р. «Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=2028>

6. *Георгієвський В., Ляпунов М., Безугла О. та ін.* Настанова 42-3.3:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності. – К.: МОЗ України, 2004. – 60 с.

7. CPMP/ICH/2736/99 (ICH Topic Q1A (R2)) Note for Guidance on Stability Testing: Stability Testing of New Drug Substances and Products, 2003.

8. A guide for compounding practitioner USP 35 - NF 30 / The United States Pharmacopeial Convention. – Rockville. – 2012. – 317 p.

9. *Trissel L. A.* Trissel's stability of compounded formulations. 4th ed. – Washington, DC: American Pharmacists Association, 2009. – 654 p.

10. World Health Organization official website [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.who.int/en/>

11. PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. PE 010-3, 1 October 2008 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.picscheme.org/>

Надійшла до редакції 10. 10. 2013.

МИРОВОЙ ОПЫТ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СРОКА ГОДНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Ключевые слова: экстемпоральные лекарственные средства, стабильность лекарственных средств, срок годности

АННОТАЦИЯ

На сегодняшний день в практике производственных аптек возник ряд противоречий и вопросов по поводу исследования стабильности, установления сроков годности и условий хранения экстемпоральных лекарственных средств и активных фармацевтических ингредиентов, которые используют при их изготовлении. Статья посвящена обзору нормативной базы Украины касательно установления срока годности экстемпоральных лекарственных средств, а также анализу мирового опыта касательно подходов определения стабильности и даты истечения срока их годности.

Материалами исследования были статьи ГФУ и Фармакопеи США, Приказы Министерства здравоохранения Украины, руководства Международной конференции по гармонизации, Конвенции фармацевтических инспекций по организации системы качества экстемпоральных лекарственных средств в межбольничных аптеках, Надлежащей фармакопейной практики, в которых приведены основные требования к определению срока годности и условиям хранения стерильных и нестерильных экстемпоральных лекарственных средств.

С помощью методов анализа, синтеза и обобщения данных проведено сравнение подходов к установлению стабильности и максимальных сроков годности стерильных и нестерильных экстемпоральных лекарственных средств.

Таким образом, были выявлены руководящие принципы для установления сроков годности экстемпоральных лекарственных средств, такие как проведение экспериментальных исследований, использование данных научной литературы, учет рисков контаминации, типа дисперсионной среды экстемпоральных лекарственных средств, а также учет сроков годности ингредиентов.

WORLD EXPIRIENCE OF THE EXPIRATION DATE DETERMINATION OF COMPOUNDING PREPARATIONS

Key words: compounding preparations, stability of drugs, expiration date

ABSTRACT

Today, in practice of compounding pharmacies there are a number of contradictions and questions about the stability study, expiration dates setting and storage conditions for compounding preparations and active pharmaceutical ingredients which used in preparing of compounding preparations. This article focuses on review of normative base of Ukraine regarding compounding preparations expiry date determination, and international experience analysis concerning approaches of stability and expiration date determination.

Materials of research were monographs of State Pharmacopoeia of Ukraine, and Pharmacopeia of the US, Ministry of Health of Ukraine Decrees, Guides of ICH, PIC/S to the quality system for hospital pharmacies, Good Pharmacopoeial Practices in which the basic requirements to the expiration dates determination and storage conditions for sterile and non-sterile compounding preparations are given.

A comparison of approaches to stability determination and maximum expiration dates of sterile and non-sterile CP was carried out using the methods of analysis, synthesis and data summarizing.

Thus, the guiding principles of expiration dates determination of compounding preparations were identified, such as: experimental studies, the use of the scientific literature data, accounting of contamination risks, type of the dispersion medium of compounding preparations, and accounting of ingredients expiration dates.

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН У СКЛАДІ ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ

Ключові слова: поверхнево-активні речовини, осмотична активність, вагінальні супозиторії, супозиторні основи

На сьогодні вагінальні супозиторії у медичній практиці всіх країн світу стають дедалі розповсюдженішими [1, 2]. Це зумовлено перевагами, які має ця лікарська форма (ЛФ), а саме: завдяки шляху введення відсутність травмування шлунково-кишкового тракту та печінки, інактивації речовин шлунковим соком; можливість заміни ін'єкційного шляху введення; зниження ризику виникнення алергічних реакцій; можливість комбінування активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) із різних фармакотерапевтичних груп із різними фізико-хімічними властивостями в одній ЛФ; відсутність проблем із запахом та смаком; простота та безболісність введення; відносна їх незмінність у місці застосування.

Першочерговим етапом у створенні лікарського засобу (ЛЗ) у формі вагінальних супозиторіїв є вибір основи-носія, адже терапевтична ефективність ЛЗ залежить не тільки від концентрації АФІ, але і від природи супозиторної основи. Основа повинна відповідати певним медико-біологічним вимогам, а саме: бути хімічно та фармакологічно індиферентною, забезпечувати повне вивільнення АФІ, бути нетоксичною, забезпечувати максимальний контакт між АФІ та слизовою оболонкою піхви, не мати подразнювальних властивостей.

Подразнювальні властивості вагінальних супозиторіїв можуть бути зумовлені високою абсорбцією рідини їх основами. Як відомо, гідрофобні основи не здатні абсорбувати рідину, а поліетиленоксидні (гідрофільні) виявляють гіперосмотичний ефект, що проявляється місцево-подразнювальною дією та больовим синдромом. Цей ефект обмежує застосування поліетиленоксидних основ у стадії гострого запалення, що супроводжується набряком і ексудацією, або коротким курсом лікування [4, 6].

Тому під час розроблення вагінальних супозиторіїв першим етапом дослідження було вивчення осмотичної активності зразків супозиторіїв, виготовлених на різних за природою основах (гідрофільних та гідрофобних). Встановлено, що гідрофільні супозиторні основи (сплави поліетиленоксидів різної молекулярної маси) проявляють значно вищу осмотичну активність, ніж зразки супозиторіїв, виготовлених на гідрофобних основах. Вибір таких основ є недоцільним у нашому разі, оскільки вагінальні супозиторії призначені для лікування пацієнток гінекологічного профілю у постхірургічний період, який у більшості випадках супроводжується больовими відчуттями та сухістю піхви.

Метою роботи було вивчення впливу поверхнево-активних речовин (ПАР) на осмотичну активність зразків супозиторіїв, виготовлених на гідрофобних основах. Адже, згідно з даними літератури ПАР спроможні знижувати абсорбційну здатність супозиторних основ [3, 5].

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети нами виготовлено 9 модельних зразків вагінальних супозиторіїв на гідрофобних основах із вмістом різних емульгаторів у кількості 3% від супозиторної маси (таблиця).

Т а б л и ц я

Склад модельних зразків

Супозиторна маса		Вміст емульгаторів, %		
		твін-80	емульгатор Т2	емульгатор № 1
1	Твердий жир	3%		
2	Твердий жир		3%	
3	Твердий жир			3%
4	Вітепсол W-35	3%		
5	Вітепсол W-35		3%	
6	Вітепсол W-35			3%
7	Супоцир AS2	3%		
8	Супоцир AS2		3%	
9	Супоцир AS2			3%

Вивчення осмотичної активності виконували методом діалізу крізь напівпроникну мембрану. Необхідну кількість супозиторіїв вміщували у випарну чашку і розплавляли на водяній бані. У попередньо зважений внутрішній циліндр відважували 10 г розплаву, рівномірним шаром розподіляли по поверхні напівпроникної мембрани площею 2 000 мм² і охолоджували до температури 37±2 °С. Експозицію здійснювали за цієї температури протягом 24 год. Через рівні проміжки часу внутрішній циліндр виймали з діалізаційної камери, обережно, за допомогою фільтрувального паперу, просушували зовнішню поверхню і визначали масу циліндра. Після кожного зважування об'єм ізотонічного розчину в діалізаційній камері доводили до позначки. За різницею між отриманим і попереднім результатом визначали кількість поглинутої рідини.

Результати дослідження та обговорення

До складу супозиторіїв, виготовлених на основі твердого жиру, вітепсолу W-35 та супоциру AS2 було введено такі ПАР: твін-80, емульгатор № 1 та емульгатор Т2. Кожну із ПАР вводили у супозиторні основи у кількості 3% від супозиторної маси та вивчали їх вплив на осмотичну активність досліджуваних модельних зразків. Результати експерименту наведено на рисунку.

Результати експерименту свідчать, що для основи 1 найдоцільнішим є додавання твіну-80, кількість абсорбованої рідини через 15 хв експерименту становила 94% і збільшувалася протягом 4 год до 105%. Після чого осмотична активність поступово зменшувалась і вже через 24 год становила 80%. Осмотична активність супозиторних основ 2 та 3 на початку експерименту становила 96% та 98% та підвищувалась упродовж 6 год до 105% та 109% відповідно, а наприкінці експерименту становила 91% та 92%.

Осмотична активність зразка 4 на початку експерименту становила 112% і підвищувалась протягом 2 год та становила 121%. Далі осмотична активність поступово знижувалась і через 24 год становила 88%. Зразки супозиторних основ 5 та 6, до складу яких було введено емульгатор Т2 та емульгатор № 1, виявили осмотичну активність протягом першої години експерименту, яка становила 123% та 120%. Через 24 год осмотична активність становила 93% та 96%.

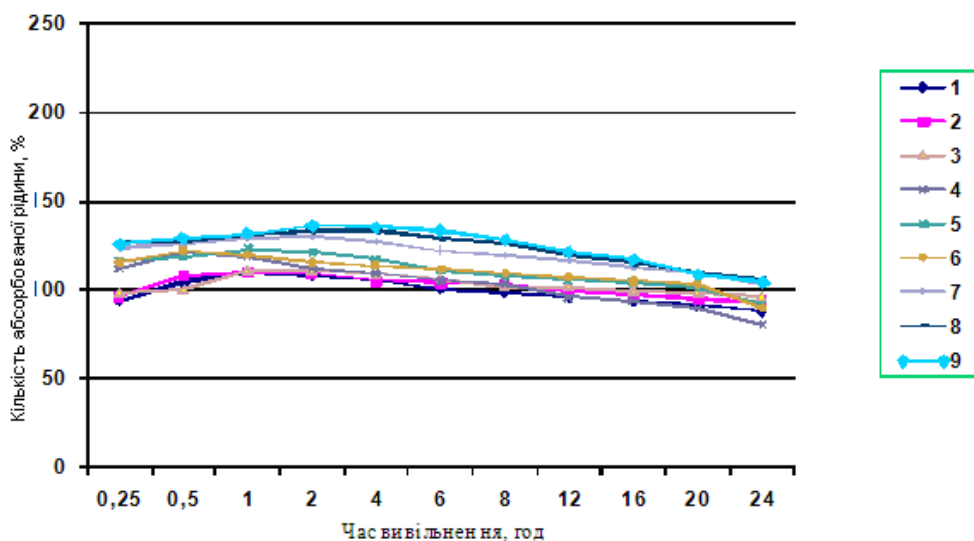


Рис. Осмотична активність модельних зразків супозиторних основ

Щодо супозиторних основ 7, 8, 9, їхня осмотична активність на початку експерименту становила 127%, 133% та 135%. Через 24 год їх активність становила 103%, 106% та 105%.

Осмотичну активність модельних зразків супозиторіїв (1, 2, 3), що були виготовлені на основі твердого жиру, можна розмістити у такій послідовності: 3>2>1; зразок 3, до складу якого як ПАР було введено емульгатор № 1, виявив найвищу осмотичну активність (92%).

Осмотичну активність зразків супозиторіїв 4, 5, 6 та 7, 8, 9 розміщуємо у такій послідовності: 5>6>4 та 8>9>7 відповідно.

В и с н о в о к

Проведене експериментальне дослідження дало змогу встановити залежність показника осмотичної активності досліджуваних супозиторних основ від різних ПАР. Встановлено, що твін-80 сприяє максимальному зниженню осмотичної активності порівняно з такими ПАР як емульгатор Т2 та емульгатор № 1.

Враховуючи те, що однією з першочергових медико-біологічних вимог до ЛЗ, які застосовують у гінекології, є відсутність місцевопоздразнювальної дії, що забезпечується помірною осмотичною активністю, зразки супозиторних основ 1, 4 та 7 було обрано нами для подальших досліджень щодо вибору оптимальної супозиторної основи.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Глембоцкая Г. Т., Филатова И. В., Козуб О. В. Востребованность нового лекарственного препарата в форме вагинальных суппозиторияев // Фармация. – 2010. – № 2. – С. 31–33
2. Kairuz T., Gargiulo D., Bunt C., Garg S. Quality, safety and efficacy in the off-label use of medicines // Current Drug Safety. – 2007. – N 2. – P. 89–95.
3. Краснюк И. И., Михайлова Г. В. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм. Рук-во к практ. занятиям. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 364–387.

4. *Климко Н. Н.* Микозы: диагностика и лечение. Рук-во для врачей. 2-е изд. перераб. и доп. – М: Ви Джи Групп, 2008. – 336 с.
5. Полный справочник фармацевта / Под ред. *Ю. Елисеева*. – М.: Эксмо, 2006. – С. 768–769.
6. *Кулаков В. И., Серов В. Н., Абакарова П. Р., Антонов А. Г.* Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Рук-во для практ. врачей. Т. 9 / Под общ. ред. *В. И. Кулакова, В. Н. Серова*. – М: Литтерра, 2005. – С. 535–540.

Надійшла до редакції 01. 11. 2013.

З. В. Малецкая, Л. Л. Давтян
Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П. Л. Шупика, г. Киев

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В СОСТАВЕ ВАГИНАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ

Ключевые слова: поверхностно-активные вещества, осмотическая активность, суппозитории вагинальные, суппозиторные основы

А Н Н О Т А Ц И Я

Фармацевтическая разработка – это комплекс исследований, выполнение которых необходимо для подтверждения того, что выбранная лекарственная форма, включая ее состав, технологию производства, методы контроля качества и упаковку, отвечает своему назначению.

При разработке суппозитория мы исходили из того, что одним из важных факторов, влияющих на эффективность действия лекарственных веществ, является суппозиторная основа. Поэтому на первоначальном этапе исследований осуществляли выбор основы для суппозитория. Для проведения эксперимента были использованы гидрофильные и гидрофобные основы.

Для снижения возможности возникновения местнораздражающего действия вагинальных суппозитория была изучена зависимость осмотической активности модельных образцов суппозитория с добавлением различных поверхностно-активных веществ.

Экспериментальными исследованиями установлено, что применение эмульгаторов значительно снижает осмотическую активность суппозиторных основ. Обнаружено, что осмотическая активность исследуемых образцов суппозиторных основ – твердого жира, витепсола W-35 и супоцира AS2 – наиболее выражено снижается при использовании в качестве эмульгатора твина-80 и составляет 80%, 92% и 96%, в то время когда при применении эмульгатора Т2 осмотическая активность составляла 91%, 93% и 106%. Осмотическая активность модельных образцов суппозитория с применением эмульгатора № 1 составила 92%, 96% и 105%.

Образцы суппозиторных основ 1, 4, и 7 были избраны нами для дальнейших исследований по выбору оптимальной суппозиторной основы.

RATIONALE SURFACTANTS AS PART OF THE VAGINAL SUPPOSITORY

Key words: surfactants, osmotic activity, vaginal suppositories, suppository bases

A B S T R A C T

Pharmaceutical Development – a set of studies which are required in order to confirm that the selected dosage form, including its composition, production technology, quality control methods and packaging meet its mandan the development of suppositories, we proceeded from the fact that one of the important factors that influence the effectiveness of drugs, is a suppository base. Therefore, at the initial stage of the research was carried out selection suppository bases. For the experiment were used hydrophilic and hydrophobic bases.

To reduce the possibility of local irritant action vaginal suppository was studied the dependence of osmotic activity model suppository samples with the addition of various surfactants.

Experimental studies have established that the use of emulsifiers reduces osmotic activity suppository bases. We found that the osmotic activity of the samples suppository bases: hard fat, witepsol W-35 and suppicire AS2, the most pronounced decreases when used as an emulsifier Tween-80 and are 80%, 92% and 96%, while in use as a surfactant emulsifiers T2 osmotic activity were 91%, 93% and 106%. Osmotic activity model suppository samples using emulsifiers number 1 were 92%, 96% and 105%.

Samples suppository bases 1, 4, and 7 were selected us for further research on the choice of the optimal suppository base.

Електронна адреса для листування з авторами: zmalenka@mail.ru

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 615:542.951.3/4:54.057

А. О. ДЕВЯТКІНА, аспірант, С. Г. ІСАЄВ, д-р фарм. наук, проф.,

О. В. КИЗЬ, канд. фарм. наук, доцент, Г. П. ЖЕГУНОВА, канд. біол. наук, доцент
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

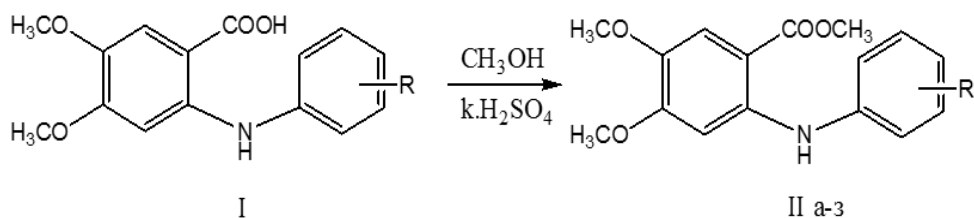
СИНТЕЗ, БУДОВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ МЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ 4,5-ДИМЕТОКСИ-N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ

Ключові слова: синтез, метилові естери N-фенілантранілових кислот, фармакологічна активність

Упродовж багатьох років вчені інституту органічної хімії НАН України, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Національного фармацевтичного університету здійснюють пошук біологічно активних речовин серед похідних N-фенілантранілових кислот [4]. На основі арилантранілових кислот створено лікарські препарати (мефенамінова кислота, дифторант, антраль та ін.), які широко застосовують для лікування різних захворювань. Проте, поряд із їхніми позитивними фармакологічними властивостями, препарати вищезазначених похідних мають істотний недолік – це побічна дія на організм: ульцерогенна, гемато-, нефро-, кардіотоксична [6]. Наведені фактори зумовили необхідність пошуку нових біологічно активних сполук серед естерів 4,5-диметокси-N-фенілантранілових кислот (N-ФАК), які ще не вивчали в хімічному та біологічному плані.

Матеріали та методи дослідження

Вихідні 4,5-диметокси-N-фенілантранілові кислоти (I) синтезовано за модифікованою нами реакцією Ульмана взаємодією 4,5-диметокси-2-хлорбензойної кислоти з ароматичними амінами або арилюванням 4,5-диметоксиантранілової кислоти заміщеними галоген бензолу в присутності оксиду міді, калію карбонату без розчинника [4, 5, 10]. Синтез метилових естерів 4,5-диметокси-N-фенілантранілових кислот (II) здійснено реакцією естерифікації за Фішером [8] у середовищі абсолютного метанолу у присутності концентрованої сульфатної кислоти як каталізатора та водовіднімаючого засобу (схема):



Будову та індивідуальність естерів (II a-3) підтверджено даними елементного, ІЧ-спектрального, хроматографічного аналізу та якісними реакціями. Дані елементного аналізу (табл. 1) відповідають розрахованим (автоматичний аналізатор М-185 фірми «Hewlett Packard»). ІЧ-спектри синтезованих речовин вимірювали

на спектрофотометрі «Specord M-80» в таблетках KBr (концентрація речовин 1%). Хроматографічний аналіз здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silutol UV-254 фірми «Avalier» (Чехія), хроматографи проявляли парами йоду або за використання УФ-випромінювання.

Методика одержання метилових естерів 4,5-диметокси-N-фенілантранілової кислоти (II а)

Суміш 1,97 г (0,01 моль) 4,5-диметокси-N-фенілантранілової кислоти, 0,75 мл концентрованої сульфатної кислоти в 30 мл абсолютного метанолу нагрівали зі зворотним холодильником 5 год. Після охолодження реакційну суміш виливали у воду, нейтралізували натрію гідрокарбонатом. Осад відфільтровували, сушили. Вихід 2,5 г (90%).

Сполуки II б-з одержували аналогічно.

Для виявлення протизапальної активності у нових сполуках досліджували їхню здатність пригнічувати розвиток набряку за гострого запалення, спричиненого субплантарним введенням карагеніну в лапку миші [2]. Досліджувані сполуки (II а-з) вводили перорально у вигляді суспензії, стабілізованої емульгатором твіном-80 у дозі 20 мг/кг тіла тварини. Анальгетичну дію речовин (II а-з) вивчали на білих щурах масою 160–210 г з використанням моделі «оцтових корчів» у дозі 20 мг/кг [2].

Вивчення діуретичного ефекту естерів N-ФАК (II а-з) здійснювали за методом Є. Б. Берхіна [1]. Досліджувані речовини та препарат порівняння (гіпотіазид) вводили внутрішньоочеревино за 30 хв до водного навантаження у дозі 50 мг/кг (табл. 3).

Дослідження бактеріостатичної та фунгістатичної активності сполук (II а-з) *in vitro* здійснювали за методикою двократних серійних розведень [2] у рідкому живильному середовищі (табл. 4).

Гостру токсичність синтезованих речовин вивчали на білих мишах при внутрішньошлунковому введенні [2].

Для комп'ютерного прогнозу спектра біохімічної активності метилових естерів 4,5-диметокси-N-ФАК (II а-з) використовували комп'ютерну програму PASS [11].

Результати дослідження та обговорення

Метиліві естери 4,5-диметокси-N-ФАК (II а-з) – кристалічні речовини, практично нерозчинні у воді, гексані, хлороформі, добре розчинні в етанолі, діоксані, ДМФА. Естери можна ідентифікувати за реакцією утворення гідроксаматів феруму (III) відповідних N-ФАК, які забарвлені в червоний колір (гідроксамова проба). В ІЧ-спектрах метилових естерів N-ФАК (II а-з) спостерігаються смуги поглинання валентних коливань NH-групи при 3 344–3 328 cm^{-1} , карбонільної групи при 1 730–1 703 cm^{-1} (табл. 2). В області 1 288–1 270 cm^{-1} та 1 158–1 145 cm^{-1} знаходяться смуги валентних коливань C-O-C-груп ($\nu_{\text{C-O}}^{\text{кисл}}$ і $\nu_{\text{C-O}}^{\text{спирт}}$) відповідно. Перша смуга відноситься до валентних коливань C-O-C-групи, основний вклад в яку вносить коливання «кислотного» фрагмента молекули, а у коливання другої смуги основний вклад вносить «спиртовий» фрагмент молекули [7]. Деформаційні коливання NH-групи (δ_{NH}) представлені в спектрограмах піком у ділянці 1 588–1 565 cm^{-1} .

Аналіз результатів комп'ютерного прогнозу за допомогою програми PASS показав, що вперше синтезовані метиліві естери 4,5-диметокси-N-ФАК (II а-з) з найбільшою вірогідністю мають проявляти протизапальну, протипухлинну, діуретичну, бактеріостатичну, фунгістатичну активність.

Метиллові естери 4,5-диметокси-N-фенілантранілових кислот

Сполука	R	Вихід, %	T _{пл} , °C ¹	Знайдено, %			Брутто-формула			Розраховано, %			R _f ²	
				C	N	H	C	N	H	C	N	H	1 (м-г)	2 (м-с-а)
II а	H	90	129–131	66,85	4,87	5,93	C ₁₆ H ₁₇ NO ₄	4,88	4,88	5,96	0,51	0,62		
II б	2'-CH ₃	92	109–113	67,58	4,61	6,63	C ₁₇ H ₂₀ NO ₄	4,63	4,63	6,67	0,48	0,60		
II в	4'-CH ₃	87	144–145	67,59	4,65	6,65	C ₁₇ H ₂₀ NO ₄	4,63	4,63	6,67	0,49	0,59		
II г	3',4'-(CH ₃) ₂	88	155–157	68,10	4,47	7,39	C ₁₈ H ₂₃ NO ₄	4,41	4,41	7,30	0,45	0,55		
II д	4'-OCH ₃	89	120–123	64,17	4,34	6,38	C ₁₇ H ₂₀ NO ₅	4,39	4,39	6,33	0,46	0,44		
II е	4'-OC ₂ H ₅	90	138–142	65,11	4,25	6,65	C ₁₈ H ₂₂ NO ₅	4,21	4,21	6,67	0,43	0,43		
II є	4'-OC ₃ H ₇	87	151–154	65,83	4,13	6,93	C ₁₉ H ₂₄ NO ₅	4,04	4,04	6,98	0,42	0,46		
II ж	4'-Cl	91	162–164	59,59	4,32	5,38	C ₁₆ H ₁₇ ClNO ₄	4,34	4,34	5,31	0,38	0,40		
II з	4'-Br	92	169–171	52,37	3,88	4,69	C ₁₆ H ₁₇ BrNO ₄	3,81	3,81	4,67	0,35	0,38		

Примітки: ¹ Кристалізують із водного метанолу.

² Значення R_f наведено в системах: 1 – метанол-гексан (1:3);

2 – метанол-етілацетат-аміак (1:8,5: 0,5).

Таблиця 2

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах метилових естерів 4,5-диметокси-N-фенілантранілових кислот

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹												
	ν_{NH}	$\nu_{C=O}^{KISL.}$	$\nu_{C=O}$	$\nu_{C-O}^{KISL.}$	$\nu_{C-O}^{SPIRT.}$	δ_{NH}	ν_{C-Ph}	ν_{CN}	ν_{C-Cl}	ν_{C-Br}	$\nu_{CH_3}^{as}$	$\nu_{CH_3}^s$	δ_{CH_2}
II а	3334	1685	1708	1288	1155	1576	1602	1230	—	—	2972	2885	—
II б	3342	1692	1705	1285	1152	1578	1600	1228	—	—	2990	2876	—
II в	3338	1695	1703	1283	1150	1567	1605	1225	—	—	2985	2880	—
II г	3344	1682	1725	1280	1148	1584	1604	1232	—	—	2982	2888	—
II д	3336	1670	1702	1284	1152	1565	1600	1234	—	—	2980	2894	—
II е	3330	1683	1730	1282	1146	1578	1598	1226	—	—	2982	2898	1408
II є	3328	1680	1728	1275	1145	1576	1596	1230	—	—	2878	2882	1415
II ж	3342	1675	1720	1270	1158	1586	1605	1224	805	—	2960	2874	—
II з	3340	1677	1718	1272	1156	1588	1605	1226	—	740	2964	2878	—

Біологічна активність метилових естерів 4,5-диметокси-N-фенілантранілових кислот ($n=7$)

Сполука	Протизапальна активність у дозі 20 мг/кг		Анальгетична активність у дозі 20 мг/кг		Діуретична активність у дозі 25 мг/кг		DI ₅₀ , мг/кг (в/шлунково)
	Об'єм лапки (M±m) в мм через 4 год	Активність, %	Кількість корчів (M±m)	Активність, %	Кількість сечі (мл) за 4 години	Активність, в % до контролю	
II а	1,05 ± 0,11	18,0	51,8 ± 3,12	4,9	3,41 ± 0,22	122,7	–
II б	0,95 ± 0,09	25,8	39,7 ± 4,1	11,8	3,29 ± 0,09	118,0	>1500
II в	0,98 ± 0,07	15,2	36,6 ± 5,1	17,1	3,25 ± 0,19	116,5	>1700
II г	1,02 ± 0,09	22,1	33,6 ± 4,5	28,5	2,85 ± 0,11	100,3	>1800
II д	1,28 ± 0,12	2,3	45,3 ± 5,2	0	3,08 ± 0,19	97,8	–
II е	0,88 ± 0,09	33,6	33,5 ± 4,6	28,5	4,66 ± 0,11	160,7	>1800
II є	0,95 ± 0,19	27,5	42,7 ± 1,17	22,0	4,85 ± 0,12	158,4	>2000
II ж	0,94 ± 0,06	28,2	36,2 ± 7,2	23,0	2,56 ± 0,13	83,5	>2000
II з	0,85 ± 0,09	35,9	34,7 ± 1,83	36,5	2,45 ± 0,12	80,1	>1800
Натрію диклофінак у дозі 8 мг/кг	0,75 ± 0,07	42,7	–	–	–	–	360
Анальгін у дозі 25 мг/кг	–	–	30,4 ± 1,25	44,3	–	–	1197
Контроль	1,31 ± 0,12	100	54,6 ± 2,43	100	2,95 ± 0,05	100	–
Гіпотіазид у дозі 25 мг/кг	–	–	–	–	4,72 ± 0,16	169,8	320
Фуросемід у дозі 20 мг/кг	–	–	–	–	7,72 ± 0,21	262,6	–

Т а б л и ц я 4
Бактеріостатична та фунгістатична активність метилових естерів 4,5-диметокси-N-фенілантранлілових кислот

Сполука	Бактеріостатична, мінімальна пригнічуюча концентрація, мкг/мл			Фунгістатична, МПК, мкг/мл		
	Золотистий стафілокок, АТСС 25923	Сінна паличка, АТСС 6639	Кишкова паличка, АТСС 25922	Синьогнійна паличка, АТСС 97853	<i>Candida albicans</i> АТСС 653/885	<i>Microsporium canis</i> ВКПГЕ
II а	250	500	125	250	125	250
II б	250	500	125	125	125	250
II в	125	250	125	250	125	250
II г	125	250	125	500	–	–
II д	125	250	125	250	250	125
II е	125	62,5	62,5	250	62,5	125
II є	125	62,5	62,5	250	62,5	125
II ж	62,5	125	31,2	125	31,2	31,2
II з	62,5	125	31,2	125	31,2	31,2
Етакридина лактаг	31,2	15,6	31,2	62,5	–	–
Фталазол	7,8	7,8	250	–	–	–
Нітрофурал	–	–	–	–	64	125

За класифікацією К. К. Сидорова метилові естери (II а-з) належать до класу малотоксичних речовин, їх DL_{50} за внутрішньошлункового введення мишам перебуває у межах 1 500–2 000 мг/кг (табл. 3). Як і очікувалось, метилові естери більш токсичні, ніж вихідні кислоти. Фармакологічний скринінг на протизапальну та анальгетичну активність (табл. 3) в дозі 20 мг/кг виявив сполуки (II е, II ж, II з) з антиексудативним ефектом на рівні мефенамової кислоти (30%). Слід зазначити, що метилові естери N-ФАК (II а-з) менш активні, ніж відповідні вихідні кислоти [10]. Протизапальна активність N-ФАК та їхніх похідних перебуває в тісному зв'язку з будовою, за антиексудативною дією їх можна розташувати в ряд: D-глюкозамонієві солі N-ФАК > калієві солі > кислоти > аніліди > метилові естери [3–5, 10].

Серед естерів 4,5-диметокси-N-ФАК (табл. 3) найбільшу діуретичну активність проявляють сполуки (II а, II є), але вони за дією поступаються гіпотіазиду. Встановлено, що етерифікація карбоксильної групи в 4,5-диметокси-N-ФАК (II а-з) призводить до зниження діуретичного, анальгетичного, протизапального ефекту та до збільшення гострої токсичності. Сполуки (II ж, II з) проявляють антидіуретичну активність, але поступаються адіурекрину (65%).

Мікробіологічні дослідження свідчать, що синтезовані речовини відносно золотистого стафілококу, сінної, кишкової, синьогнійної паличок інгібують ріст мікроорганізмів у концентрації 31,2–500 мкг/мл (табл. 4). Найвираженішу бактеріостатичну активність проявляють естери (II ж, II з), які містять у своїй структурі ковалентнозв'язані хлор та бром в неантраніловому фрагменті молекули. Ці речовини більш вибірково інгібують ріст золотистого стафілококу та кишкової палички. Фунгістатична активність метилових естерів 4,5-диметокси-N-ФАК (II а-з) становить 31,2–250 мкг/мл стосовно *Candida albicans* та *Microsporum canis*. Сполуки (II ж, II з) за протигрибковою активністю перевищують дію нітрофуралу в 2–4 рази (табл. 4) та є менш токсичними.

В и с н о в к и

1. З метою пошуку біологічно активних речовин здійснено синтез і вивчено будову та чистоту метилових естерів 4,5-диметокси-N-фенілантранілових кислот.

2. За програмою PASS проведено комп'ютерний прогноз можливих видів біологічної активності. У ході експериментальних фармакологічних досліджень встановлено, що синтезовані речовини проявляють помірну протизапальну, анальгетичну, діуретичну, антидіуретичну, бактеріостатичну та фунгістатичну дію. Визначено деякі закономірності зв'язку «структура–активність–токсичність» серед похідних N-фенілантранілових кислот.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Берхин Е. Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Хим.-фарм. журн. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3–11.

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.

3. Девяткіна А. О., Ісаєв С. Г., Жегунова Г. П., Яременко В. Д. Синтез, властивості та фармакологічна активність алкіл амідів і анілідів 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот // Укр. журн. клін. лаб. мед. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 238–243.

4. Ісаєв С. Г. Синтез, реакційна здатність і біологічна активність похідних ортогалогенбензойних, ароматичних амінокислот та акридину: Автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. – Харків, 2008. – 36 с.

5. *Исаев С. Г., Свечникова О. М., Алферова Д. О. та ін.* Реакційна здатність N-фенілантранілових кислот. XX. Синтез та кислотно-основні властивості 3,5-дібром-N-фенілантранілових кислот // Укр. журн. клін. лаб. мед. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 228–232.

6. *Машковский В. Д.* Лекарственные средства. – 16-е изд., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2012. – 1216 с.

7. *Сильверстейн Р., Басслер Г., Морил Т.* Спектрометрическая идентификация органических соединений. – М.: Мир, 1977. – 590 с.

8. *Шмидт Р., Сапунов В. Н.* Неформальная кинетика. В поисках путей химических реакций. – М.: Мир, 1985 – 264 с.

9. *Alferova D. O., Gritsenko I. S., Isaev S. G.* Synthesis, structure and pharmacological studies of methyl esters of 3,5-dibromo-N-phenylanthranilic acids // Харбашиси (Kazakhstan). – 2013. – N 1 (62). – P. 214–219.

10. *Isaev S. G., Svechnikova E. N., Devjatkina A. O. et al.* Reactivity ability of N-phenylanthranilic acids. XXII. Synthesis and acid-base properties of 4,5-dimethoxy-N-phenylanthranilic acids // News of pharmacy. – 2013. – N 2 (74). – P. 45–48.

11. *Anzali S., Barnickel G., Cezanne B. et al.* Discriminating between drags and nondrags by Prediction of Activity Spectra for substances (PASS) // J. Med. Chem. – 2001 – N 4 (15). – P. 2432–2437.

Надійшла до редакції 10. 10. 2013.

А. А. Девяткина, С. Г. Исаев, О. В. Кизь, Г. П. Жегунова
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 4,5-ДИМЕТОКСИ-N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

Ключевые слова: синтез, метиловые эфиры N-фенілантранілових кислот, фармакологічна активність

А Н Н О Т А Ц И Я

Производные N-фенілантранілових кислот широко используют в медицинской и химической промышленности. Исходя из актуальности поиска новых биологически активных веществ среди производных антранілової кислоти была проведена работа по разработке методов синтеза и экспериментальным исследованиям метиловых эфиров 4,5-диметокси-N-фенілантранілових кислот.

Синтез был осуществлен на кафедре медицинской химии Национального фармацевтического университета. Биологический скрининг новых соединений проведен на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии Национального фармацевтического университета.

Осуществлен синтез метиловых эфиров 4,5-диметокси-N-фенілантранілових кислот. Строение 9 синтезированных веществ подтверждено данными элементного анализа и ИК-спектров. Чистоту контролировали методом тонкослойной хроматографией. Установлено, что синтезированные вещества проявляют противовоспалительную, анальгетическую, диуретическую, антидиуретическую, бактериостатическую и фунгистатическую активность. По классификации К. К. Сидорова, синтезированные вещества при внутривенном введении относятся к классу малотоксичных соединений ($DL_{50}=1\ 500-2\ 000\text{мг/кг}$). Установлен ряд закономерностей «структура–активность–токсичность».

A. O. Devyatkina, S. G. Isaev, O. V. Kiz, G. P. Zhegynova
National University of Pharmacy, Kharkiv

SYNTHESIS, STRUCTURE AND RESEARCH OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF METHYL ESTERS OF 4,5-DYMETHOXY-N-HENYLANTHRANILIC ACIDS

Key words: syntheses, methyl esters N-phenylanthranilic acids, pharmacological activity

ABSTRACT

The derivatives of N-phenylanthranilic acid is widely used in the medical and chemical industries. Based on the urgency of the search for new biologically active substances derivatives of anthranilic acids work has been done on the development of methods of synthesis and experimental studies of the methyl esters of 4,5-dymethoxy-N-phenilanthranilic acids.

The synthesis was carried out at the Department of Medical Chemistry The National University of Pharmacy. The biological screening of new compounds conducted at the Department of Microbiology, Virology and Immunology The National University of Pharmacy.

The synthesis of methyl esters of 4,5-dymethoxy-N-phenylanthranilic acids has been carried out. The composition of 9 synthesized compounds was proved by the data of element analysis and their IR-spectra. The purity was controlled by the method of thin-layer chromatography. It was established, that the synthesized substances have anti-inflammatory, analgetic, diuretic, antidiuretic, bacteriostatic and antifungal activity. According to classification by K.K. Sydorov, synthesized compounds at their intrastomach entering belong to low toxic compounds ($DL_{50}=1\ 500-2\ 000\ \text{mg/kg}$). A number of regularities of the «structure–activity–toxicity» relationship have been determined.

Електронна адреса для листування з авторами: annushkane@mail.ru

РОЗРОБЛЕННЯ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ФЕНАТРАЗОЛУ – ПОТЕНЦІЙНОГО ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНОГО ЗАСОБУ

Ключові слова: фармацевтичний аналіз, ідентифікація, кількісне визначення, протиепілептичний засіб

Епілепсія на сьогодні є одним з найрозповсюдженіших захворювань. За оцінками ВООЗ кількість чоловік, що страждають на цю хворобу, з кожним роком росте [5]. Існуючі протисудомні препарати не характеризуються специфічністю, тому пошук нових ефективних біологічно активних сполук з протиепілептичною дією є актуальним [5, 6].

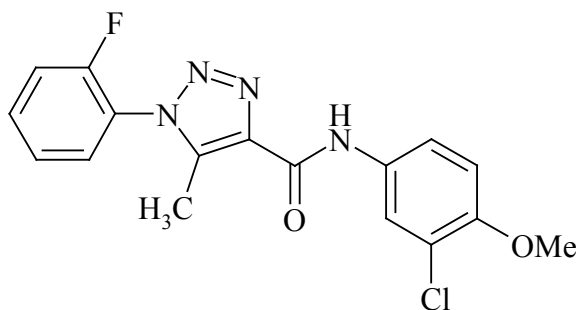
Останнім часом синтезовано велику кількість похідних триазолу, які виявили протисудомну активність. Встановлено, що ці похідні впливають на центральну нервову систему, зокрема скорочують судоми, викликані різними судомними отрутами [7, 8, 9].

У Національному фармацевтичному університеті синтезовано низку похідних 1,2,3-триазолу, серед яких аніліди 1-(2'-фторфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(1*H*)-4-карбонової кислоти мають виражену протисудомну активність [1, 2].

Метою дослідження було розроблення методик ідентифікації та кількісного визначення фенатразолу з метою подальшого застосування їх для стандартизації субстанції.

Матеріали та методи дослідження

Об'єкт дослідження – фенатразол (4-метокси-3-хлоранілід 1-(2'-фторфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(1*H*)-4-карбонової кислоти), синтезований на кафедрі фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету.



Фенатразол

Для ідентифікації досліджуваної речовини за вимогами Державної Фармакопеї України використовували комплекс фізичних (визначення температури плавлення), хімічних та фізико-хімічних (ІЧ-, УФ-спектроскопія) методів аналізу. Досліди здійснювали згідно з вимогами Державної Фармакопеї України щодо субстанцій [3, 4].

Для досліджень використовували хроматографічно чистий зразок 4-метокси-3-хлораніліду 1-(2'-фторфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(*IH*)-4-карбонової кислоти (вміст домішок менш ніж 0,5%). В роботі застосовували мірний посуд класу А, реактиви, які відповідають вимогам ДФУ, аналітичні ваги «AXIS», спектрофотометр «SPECORD 200» (Німеччина), рідинний хроматограф ProStar фірми «Varian» (США). ІЧ-спектр записано на приладі «Specord M-80» (Німеччина) у таблетках KBr, концентрація речовини 1%. Температуру плавлення визначали згідно з вимогами ДФУ [3].

Ідентифікація.

Температура плавлення 145–147 °С.

Інфрачервоний спектр поглинання субстанції має відповідати спектру СЗ 4-метокси-3-хлораніліду 1-(2'-фторфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(*IH*)-4-карбонової кислоти.

0,10 г речовини розчиняють у 96%-му спирті *P* і доводять об'єм розчину тим самим спиртом до 100,0 мл. 1,0 мл одержаного розчину доводять 96%-м спиртом *P* до об'єму 100,0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання одержаного розчину в ділянці від 220 нм до 350 нм повинен мати максимуми за довжини хвилі 228 нм та 282 нм. Відношення оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 228 нм до оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 282 нм має бути від 1,1 до 1,3.

До 0,05 г речовини додають 2 мл води *P*, 2 мл кислоти хлористоводневої *P* та нагрівають на водяній бані протягом 5 хв. Після охолодження одержаний розчин дає реакцію на первинні ароматичні аміни (2.3.1) із утворенням червоного забарвлення.

Кількісне визначення. 0,300 г досліджуваної речовини розчиняють у 10 мл диметилформаміду, попередньо нейтралізованого за тимоловим синім, і титрують 0,1 М розчином натрію метилата до синього забарвлення.

1 мл 0,1 М розчину натрію метилата відповідає 36,08 мг $C_{17}H_{14}ClFN_4O_2$, якого має бути від 98,5% до 101,5% у перерахунку на суху речовину.

Супровідні домішки. Визначення здійснюють методом рідинної хроматографії.

Розчини готують безпосередньо перед використанням.

Випробуваний розчин. 50,0 мг речовини розчиняють в ацетонітрилі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50,0 мл.

Розчин порівняння (*a*). 2,0 мл випробовуваного розчину доводять ацетонітрилом *P* до 10,0 мл.

Розчин порівняння (*b*). 10,0 мг СЗ 4-метокси-3-хлораніліду ацетооцтової кислоти (домішка *A*) та 5,0 мг СЗ 2-фторфенілазиду (домішка *B*) розчиняють в ацетонітрилі *P* та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100,0 мл.

Розчин порівняння (*c*). До 1,0 мл розчину порівняння (*b*) додають 50,0 мг СЗ 4-метокси-3-хлораніліду 1-(2'-фторфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(*IH*)-4-карбонової кислоти та доводять об'єм розчину ацетонітрилом *P* до об'єму 50,0 мл.

Розчин порівняння (*d*). 1,0 мл розчину порівняння (*b*) доводять розчину ацетонітрилом *P* до об'єму 50,0 мл.

Колонка:

розмір 250x4,6 мм,

Microsorb 100 C_{18} , 5 μ m.

Рухома фаза: ацетонітрил *P*–вода *P* (75:25), в %. Швидкість рухомої фази: 1,0 мл/хв. Температурний режим: 30 °С. Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 270 нм. Об'єм проби, що вводиться: 10 мкл; вводять випробовуваний розчин і розчини порівняння (*a*), (*c*) и (*d*). Час хроматографування: у 5 разів більше часу утримування 4-метокси-3-хлораніліду 1-(2'-фторфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(*IH*)-4-карбонової кислоти. Відносний час утримування: час утримування 4-метокси-3-хлоранілід 1-(2'-фторфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(*IH*)-4-карбонової кислоти близько 9,3 хв;

домішки *C* – близько 0,6 хв; домішки *A* – близько 0,8 хв; домішки *B* – близько 0,86 хв; домішки *D* – близько 0,9 хв.

Придатність хроматографічної системи – розчин порівняння (*c*):

коефіцієнт розділення: не менш ніж 1,2 для піків домішки *A* та домішки *B*.

Нормування:

домішка *A*: площа піка не має перевищувати площу відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (*d*) (0,2%),

будь-яка інша домішка: площа піка не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (*a*) (0,1%),

сума інших домішок: сума площ піків не має перевищувати 5 площ основного піка на хроматограмі розчину порівняння (*a*) (0,5%),

не враховують: піки, площа яких становить менше, ніж половина площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (*a*) (0,05%).

Результати дослідження та обговорення

Аналізуючи ІЧ-спектр фенатразолу (рис. 1) можна відзначити ряд характеристичних смуг, що проявляються завдяки наявності тих чи інших функціональних груп. Особливу увагу при цьому ми приділили тим групам, що не можуть бути доведені іншими методами.

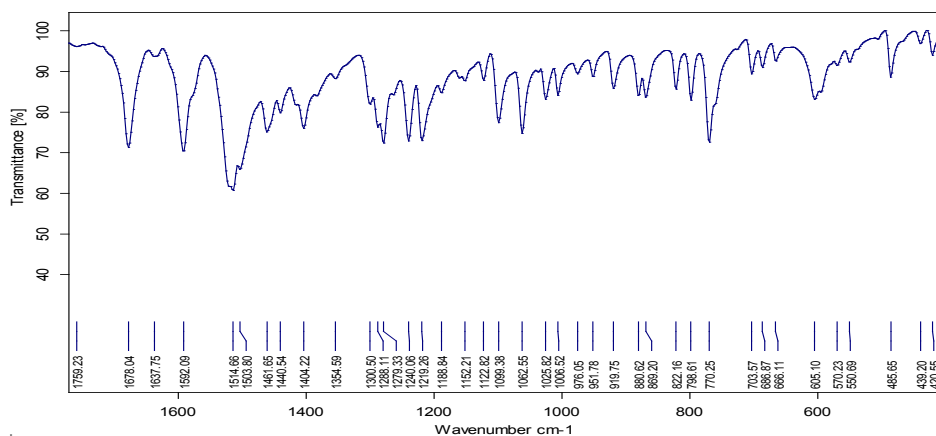


Рис. 1. ІЧ-спектр фенатразолу (4-метокси-3-хлораніліду 1-(2'-фторфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(1*H*)-4-карбонової кислоти)

На рис. 1 подано характеристичні смуги поглинання, що підтверджують наявність ароматичних кілець, зокрема бензольного та триазольного, карбонільної групи (амід-1, амід-2 та ін.), ацильованої аміногрупи та метильних груп.

Загалом, ІЧ-спектр дає змогу підтвердити наявність у структурі практично всіх функціональних груп, а також свідчить про чистоту одержаної речовини. Для ідентифікації цей метод може бути застосовано відповідно до рекомендацій ДФУ з використанням стандартного зразка або еталонного спектра [3].

УФ-спектр 0,01%-го спиртового розчину досліджуваної сполуки в ділянці від 220 до 340 нм має два максимуми поглинання за довжини хвилі 228 нм та 282 нм, які зумовлені наявністю супряженої системи гетероциклічного та ароматичного циклів (рис. 2). Для підвищення специфічності методики знаходили відношення оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 228 нм до оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 282 нм, яке має бути від 1,1 до 1,3.

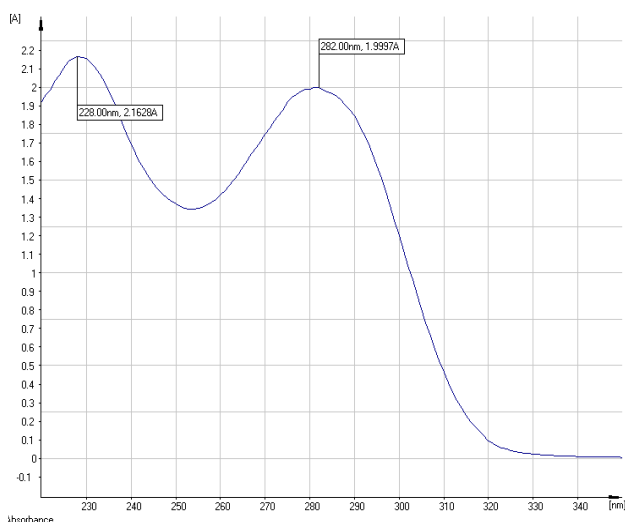


Рис. 2. УФ-спектр фенатразолу (4-метокси-3-хлораніліду 1-(2'-фторфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(1*H*)-4-карбонової кислоти)

З хімічних реакцій ідентифікації використовували реакцію, яка давала змогу довести наявність залишку аніліну. Для цього речовину піддавали кислотному гідролізу і утворений внаслідок реакції 4-метокси-3-хлор-анілін ідентифікували реакцією діазотування з наступним азосполученням.

Під час розроблення методики перевірки чистоти досліджуваної сполуки ми проаналізували можливість наявності специфічних домішок в результаті її синтезу. Такими домішками можуть бути вихідні 4-метокси-3-хлоранілід ацетооцтової кислоти та 2-фторфенілазид, а також продукти їх гідролізу 4-метокси-3-хлоранілін та 2-фторанілін. Для виявлення цих домішок нами було розроблено методику з використанням методу рідинної хроматографії.

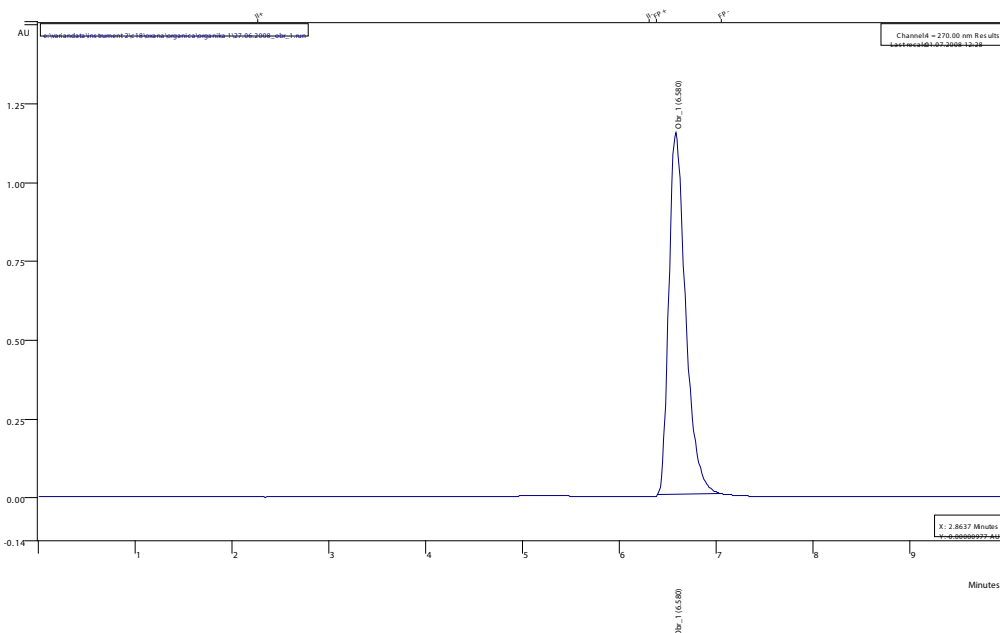


Рис. 3. Хроматограма фенатразолу (4-метокси-3-хлораніліду 1-(2'-фторфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(1*H*)-4-карбонової кислоти)

Хроматографування здійснювали на двоканальній градієнтній системі ProStar фірми «Varian», використовуючи колонку Microsorb 100 C₁₈, 5 μm розміром 250x4,6 мм. Як рухомої фази використовували суміш розчинників, а саме: ацетонітрил *P* – вода *P* (75:25), в %. Швидкість рухомої фази становила 0,1 мл/хв. Температура колонки становила 30 °С. Детектування здійснювали за довжини хвилі 270 нм.

Такі умови хроматографування забезпечують досить високу ефективність хроматографічної колонки (4 000 теоретичних тарілок) та коефіцієнт симетрії піка (1,5), розраховані для піка 4-метокси-3-хлоранілід 1-(2'-фторфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(1*H*)-4-карбонової кислоти з хроматограм розчину порівняння (*a*) (рис. 3).

Час хроматографування у разі визначення супровідних домішок має бути у 5 разів більшим, ніж час утримування піка 4-метокси-3-хлораніліду 1-(2'-фторфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(1*H*)-4-карбонової кислоти. Вміст в речовині супровідних домішок має бути: 4-метокси-3-хлораніліду ацетооцтової кислоти – не більше, ніж 0,2%; будь-якої іншої – не більше, ніж 0,1%; сума домішок – не більше, ніж 0,5%. Не враховують піки, площа яких становить менше половини площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння.

Серед неспецифічних домішок, які рекомендовано визначати в цій речовині, є важкі метали, залізо та хлориди, а також кислотність та лужність водного витягу та залишкова кількість метилового спирту. Визначення цих домішок регламентується Державною Фармакопеею України [3].

На підставі даних літератури можна передбачити можливість застосування для кількісного визначення декількох хімічних методів – неводне кислотно-основне титрування (грунтуючись на кислотних властивостях амідної групи або основних властивостях азоту триазинового циклу), метод аргентометрії (після попереднього переведення ковалентно пов'язаного хлору в іоній).

За нашими дослідженнями метод кислотно-основного титрування в неводному середовищі давав відтворювані та близькі до номінального значення результати. Для посилення кислотних властивостей речовини титрування виконували в середовищі диметилформаміду, який має досить високу величину $pK_f=25,3$. Окрім того, з усіх розчинників, наведених у ДФУ, він найкращим чином розчиняє досліджувану речовину. Як титрант використовували 0,1 М розчин натрію метилату з індикаторним фіксуванням кінцевої точки титрування.

У таблиці подано отримані результати та метрологічні характеристики цього методу.

Т а б л и ц я

Кількісне визначення фенатразолу методом кислотно-основного титрування у неводному середовищі

№ з/п	Титр, г/мл	Коефіцієнт поправки 0,1M CH ₃ ONa	Маса наважки, г	Знайдено, %	Метрологічні характеристики середнього результату
1	0,03608	0,9902	0,3004	99,81	$\bar{x} = 99,99$ $S^2 = 0,4936$ $S = 0,7026$ $S_{\bar{x}} = 0,2868$ $\Delta x = 1,8057$ $\Delta \bar{x} = 0,7372$ $\varepsilon = 1,81\%$ $\bar{\varepsilon} = 0,74\%$
2			0,3007	100,30	
3			0,3010	100,20	
4			0,3001	99,90	
5			0,2995	99,51	
6			0,3008	100,23	

В и с н о в к и

1. Розроблено методи ідентифікації фенатразолу (4-метокси-3-хлораніліду 1-(2'-фторфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(*1H*)-4-карбонової кислоти) з використанням хімічних реакцій та спектральних методів аналізу – ІЧ- та УФ-спектроскопії.

2. Для визначення сторонніх домішок у субстанції рекомендовано метод рідинної хроматографії. Визначено регламентовані специфічні та неспецифічні домішки.

3. Розроблено методику кількісного визначення субстанції методом кислотно-основного титрування у неводному середовищі.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Георгіяну В. А., Глуценко А. В., Перехода Л. О., Заремба О. В.* Синтез, фізико-хімічні та фармакологічні властивості похідних 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(*1H*)-4-карбонової кислоти // Запорозж. мед. журн. – 2007. – № 3 (42). – С. 91–94.

2. *Георгіяну В. А., Глуценко А. В., Перехода Л. О., Коваленко С. М.* Синтез нових потенційних антиконвульсантів в ряду метоксианілідів 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(*1H*)-4-карбонових кислот // Укр. вісник психоневрології. – 2006. – Т. 14, Вип. 2 (47). – С. 102–105.

3. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.

4. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доповнення 4. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. — 540 с.

5. *Abraham D. J.* Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery. – A Wiley-Interscience Publication, A John Wiley and Sons, Inc. – 2003. – V. 2. – Drug Discovery and Drug Development Sixth Edition. – 817 p.

6. *Tomson T., Dahl M., Kimland E.* Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy // Cochrane Database Syst Rev. – 2007. – V. 1. – P. 216.

7. *Chen Jing, Xian-Yu Sun, Kyu-Yun Chai et al.* Synthesis and anticonvulsant evaluation of 4-(4-alkoxyphenyl)-3-ethyl-4H-1,2,4-triazoles as openchain analogues of 7-alkoxyl-4,5-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinolines // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – V. 15, N 21. – P. 6775–6781.

8. *Kadaba P. K.* Rational drug design and the discovery of the delta2-1,2,3-triazolines, a unique class of anticonvulsant and antiischemic agents // Curr. Med. Chem. – 2003. – V. 10, N 20. – P. 2081–2108.

9. *Ulloora S., Shabaraya R., Adhikari A. V.* Facile synthesis of new imidazo[1,2-a]pyridines carrying 1,2,3-triazoles via click chemistry and their antiepileptic studies // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2013. – V. 23, N 11. – P. 3368–3372.

10. *Plech T., Luszczki J. J., Wujec M. et al.* Synthesis, characterization and preliminary anticonvulsant evaluation of some 4-alkyl-1,2,4-triazoles // Eur. J. Med. Chem. – 2013. – N 60. – P. 208–215.

Надійшла до редакції 15. 10. 2013.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ФЕНАТРАЗОЛА – ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА

Ключевые слова: фармацевтический анализ, идентификация, количественное определение, противоэпилептическое средство

А Н Н О Т А Ц И Я

Поиск новых биологически активных веществ с противоэпилептическим действием является перспективным направлением фармацевтической науки. В Национальном фармацевтическом университете синтезирован ряд производных 1,2,3-триазола, которые в эксперименте проявили выраженную противосудорожную активность. Неотъемлемым условием внедрения нового биологически активного соединения в медицинскую практику является разработка методик контроля его качества.

Цель работы – разработка методик идентификации и количественного определения фенатразола для их дальнейшего применения в стандартизации субстанции.

Для идентификации исследуемого вещества использован хроматографически чистый образец фенатразола, методы спектрофотометрии в ИК- и УФ-области спектра, жидкостную хроматографию.

Изучены физико-химические свойства и спектральные характеристики фенатразола, предложены химические методы идентификации. Подобраны оптимальные условия определения сопутствующих примесей методом ВЭЖХ и количественного определения исследуемого вещества методом кислотно-основного титрования в неводной среде.

Разработаны методы идентификации фенатразола с использованием химических реакций и спектральных методов анализа – ИК- и УФ-спектроскопии. Для определения сопутствующих примесей в субстанции рекомендован метод жидкостной хроматографии. Определены регламентированные специфические и неспецифические примеси. Разработана методика количественного определения субстанции методом кислотно-основного титрования в неводной среде.

N. Yu. Bevz, L. O. Perekhoda, V. A. Georgiyants
National University of Pharmacy, Kharkiv

DEVELOPMENT OF QUALITY CONTROL METHODS FOR PHENATRAZOLE – A POTENTIAL ANTI-EPILEPTIC

Key words: pharmaceutical analysis, identification, quantitative determination, anti-epileptic

ABSTRACT

The search for new biologically active substances with the anti-epileptic effect is a promising direction for pharmaceutical science. A number of derivatives of 1,2,3-triazole with an expressed anticonvulsant activity in the experiment has been synthesized in the National University of Pharmacy. An essential condition for introduction of a new biologically active compound into clinical practice is development of methods for its quality control.

Development of the methods of phenatrazole identification and its quantitative determination for their further application in standardization of the substance.

Chromatographically pure sample of phenatrazole, IR- and UV-spectrophotometry methods, liquid chromatography.

The physical and chemical properties and spectral characteristics of phenatrazole have been investigated, the chemical methods of identification have been proposed. The optimal conditions for determination of the related substances by HPLC method have been selected. The titrimetric method for the assay of the substance investigated (acid-base titration in the non-aqueous medium) has been developed.

The methods of identification of phenatrazole based on chemical reactions and IR- and UV-spectroscopy have been developed. The method of HPLC has been recommended for determination of the related substances. Permitted specific and nonspecific impurities have been identified. For quantitative determination the titrimetric method (acid-base titration in the non-aqueous medium) has been developed.

Електронна адреса для листування з авторами: natali.chek@mail.ru

УДК 547.587.51:547.304.4:615.281.9

О. В. СКРИПСЬКА¹, канд. хім. наук, доцент, О. В. БЛІНДЕР³, О. В. ЄЛЕНІЧ¹,
Р. З. ЛИТВИН², канд. хім. наук, А. О. НЕЩАДІН²,

М. Д. ОБУШАК², д-р хім. наук, проф., П. І. ЯГОДИНЕЦЬ¹, д-р хім. наук, проф.

¹ Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича

² Львівський національний університет імені Івана Франка

³ Відділ медико-екологічних проблем ДП «Науковий центр превентивної токсикології,
харчової та хімічної безпеки імені академіка Л. І. Медведя», м. Чернівці

СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ НІТРОГЕНОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК З КУМАРИНОВИМ ФРАГМЕНТОМ

Ключові слова: синтез, антимікробна активність, кумарин, четвертинні солі,
нітрогеновмісні гетероцикли, арилювання

Серед похідних кумарину (2Н-бензопіран-2-ону) є багато природних і синтетичних біологічно активних речовин. Їх розглядають, зокрема, як альтернативні засоби для лікування інфекцій у випадку резистентності мікроорганізмів до хіміотерапевтичних препаратів. Встановлено, що низка сполук, які містять у положенні 3 кумарину різні гетероциклічні системи, виявляють антибактеріальну активність [1–8]. Одним із сучасних напрямів дизайну біологічно активних речовин є поєднання двох і більше гетероциклічних фрагментів в одній молекулі. Такий підхід дає змогу отримувати речовини з новим спектром фармакологічних ефектів. У цьому сенсі перспективним є конструювання гетероциклів за положенням 3 кумарину.

Метою роботи був синтез нових ансамблів гетероциклів з кумариновим ядром, вивчення фізико-хімічних властивостей та біологічної активності цих сполук.

Об'єкти та методи дослідження

Об'єктами дослідження були 3-заміщені кумарини (I–XVI).

ІЧ спектри синтезованих сполук записано на спектрофотометрі Specord IR-75 (Німеччина) в таблетках КВг. Спектри ЯМР ¹H записано на спектрометрі Varian Mercury 400, (США) в ДМСО-d₆, стандарт – ТМС. Температури плавлення визначили на приладі Voetius (Німеччина). Дані елементного аналізу (С, Н, N) сполук (I–XVI) узгоджуються з розрахованими значеннями.

Антимікробну активність одержаних сполук вивчали за допомогою мікрометоду з використанням одноразових стерильних полістиролових планшетів та мікротитраторів Такачі. Тест-штами бактерій вирощували протягом 4 год у поживному бульйоні (ПБ) за температури +37 °С. Гриби культивували в рідкому середовищі Сабуро 18–20 год за температури +30 °С. Отримані вихідні суспензії розведено до робочої концентрації – 1·10³ колонієутворювальних одиниць (КУО) в 1 мл з використанням рідких живильних середовищ – поживного бульйону (для бактерій) та рідкого середовища Сабуро (для грибів).

У лунки одноразового стерильного полістиролового планшета вносили по 0,05 мл робочих суспензій. За допомогою титраторів Такачі готували розведення досліджуваних речовин від 1:1 (500 мкг/мл) до 1:64 (15,6 мкг/мл).

Планшети з тест-штамами бактерій інкубували у вологій камері за +37 °С протягом 18–20 год, з тест-штамами грибків – за +30 °С протягом 42–44 год, після чого здійснювали облік результатів.

© Колектив авторів, 2013

Результати дослідження та обговорення

Вихідним реагентом слугував 3-(4-ацетилфеніл)кумарин (I), який синтезували арилюванням кумарину 4-ацетилфенілдіазоній хлоридом (схема 1). Бромованням сполуки (I) одержали 3-(4-бромацетилфеніл)кумарин (II), який у разі нагрівання з гетероциклічними основами (піридином, 4-метилпіридином, хіноліном, бензо[*f*]хіноліном) і трифенілфосфіном утворює четвертинні солі (III–VII).

За даними ІЧ-спектрів смуга поглинання C=O групи в солях (III–VI) знаходиться в області 1 660–1 680 cm^{-1} , а коливання зв'язку N-CH₂ характеризується поглинанням в області 3 400 cm^{-1} . Також у спектрах солей спостерігаємо смугу в області 1 715–1 725 cm^{-1} , яка характерна для (C=O) піронового циклу [9].

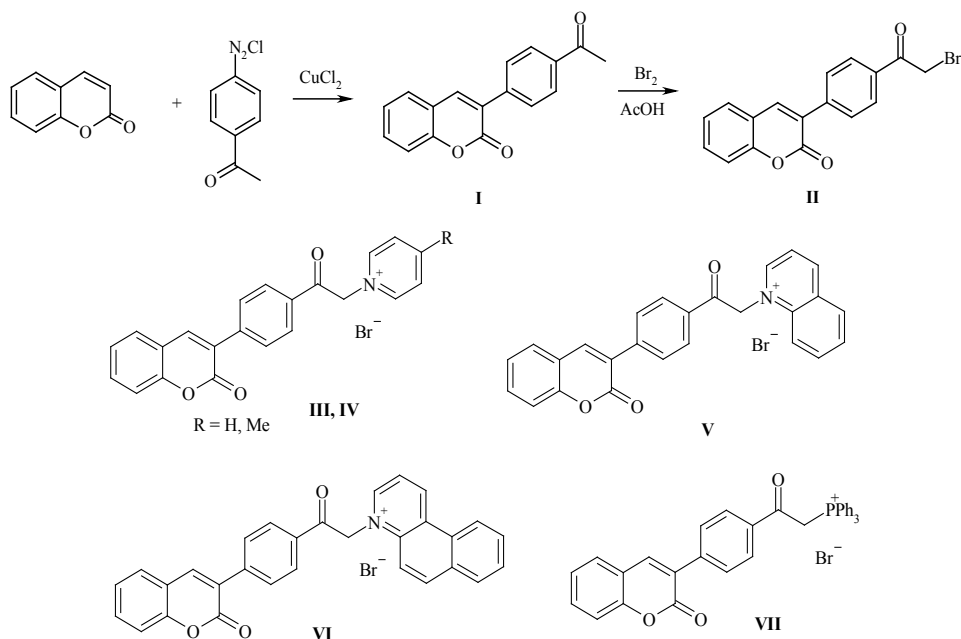


Схема 1. Синтез 3-(4-ацетилфеніл)хромен-2-ону та четвертинних солей (III–VII)

У разі обробки диметилформамідного розчину фосфонієвої солі (VII) водним розчином поташу утворюється фосфорилід (VIII), який під час кип'ятіння з 4-нітробензальдегідом утворює ненасичений кетон (IX). В ІЧ-спектрі фосфонієвої солі (VII) смуга C=O кетонної групи виявляється при 1 670 cm^{-1} . При переході до фосфориліду (VIII) спостерігається сильний низькочастотний зсув цієї смуги і вона виявляється у вигляді двох смуг при 1 565 і 1 605 cm^{-1} . Зв'язок P=C характеризується двома смугами поглинання при 1 385 і 880 cm^{-1} . Смуги у спектрі халкону (IX) при 1 610 і 1 665 cm^{-1} відповідають валентним коливанням аліфатичного подвійного зв'язку і карбонільної групи відповідно.

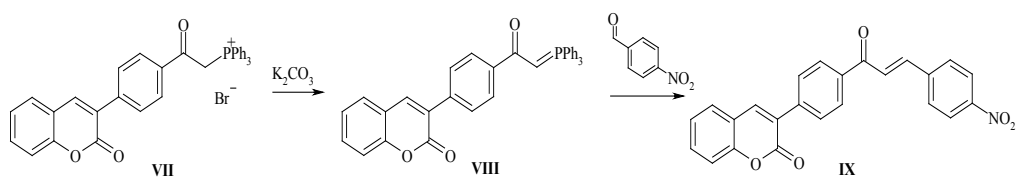


Схема 2. Синтез фосфориліду (VIII) та халкону (IX)

Бромацетильна група сполуки (II) надає широкі можливості для конструювання азотовмісних гетероциклів. Інтерес до синтезу сполук, що містять кумариновий фрагмент і азотовмісні гетероцикли, зумовлений тим, що серед них знайдені препарати з високою біологічною активністю [10, 11]. Ми здійснили циклоконденсації сполуки (II) з тіоацетамідом, тіосечовиною, 2-амінопіридином, 2-амінопіримідином і 6-амінопурином, у результаті чого синтезовані похідні гетероциклічних систем тіазолу (X, XI), імідазо[1,2-а]піридину (XII), імідазо[1,2-а]піримідину (XIII), імідазо[2,1-і]пурину (XIV).

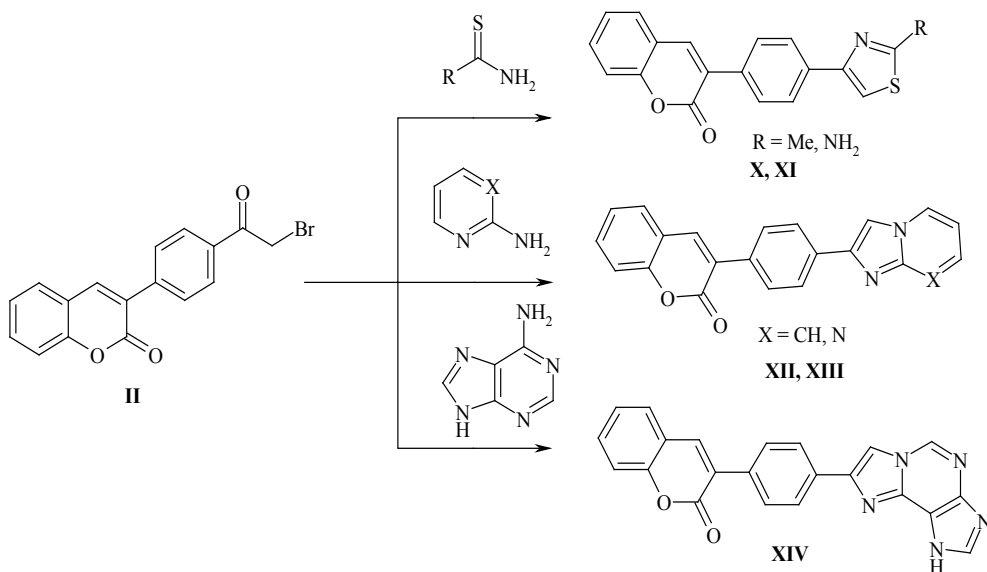


Схема 3. Циклізації на основі 3-[4-(2-бромацетил)феніл]хромен-2-ону

З'ясовано, що сполука (II) реагує в етанолі з тіосемікарбазидом і при наступному додаванні до реакційної суміші 4-нітробензальдегіду, а також 4-диметиламінобензальдегіду утворюються тіазоловмісні гідрозони відповідних альдегідів (XV, XVI). Аналогічні речовини такого типу були одержані взаємодією сполуки (II) з тіосемікарбазонами відповідних альдегідів.

Наявність у сполуках (X, XI, XV, XVI) тіазольного циклу підтверджується смугами поглинання в області 1 535–1 560 cm^{-1} . Поглинання зв'язку C=N в нітрогеновмісних гетероциклах спостерігається при 1 608–1 635 cm^{-1} .

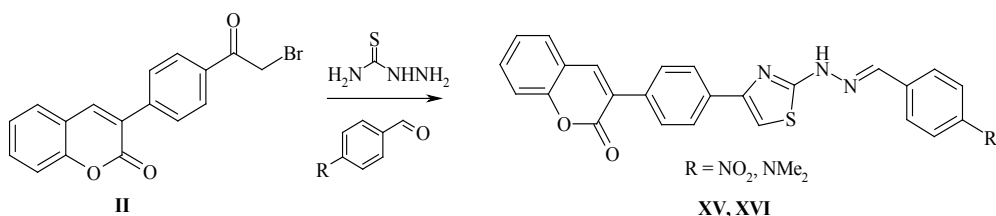


Схема 4. Конструювання тіазольного циклу на основі сполуки (II)

Результати вивчення мінімальної інгібуючої концентрації кумариновмісних сполук (I–XVI) і препарату етоній для порівняння стосовно семи тест-культур мікроорганізмів наведено в таблиці.

Антимікробна активність кумариновмісних сполук (I–XVI)

Номер сполуки	Мінімальна інгібуюча концентрація, мкг/мл						
	<i>S. typhimurium</i> 4414	<i>P. mirabilis</i> 410	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i> 61
I	н/а	н/а	500	500	н/а	н/а	500
II	500	н/а	<15,6	500	<15,6	500	250
III	500	500	125	500	125	н/а	500
IV	500	500	125	500	125	н/а	500
V	н/а	500	62,5	500	62,5	н/а	500
VI	н/а	н/а	31,1	н/а	<15,6	н/а	н/а
VII	н/а	н/а	31,1	н/а	н/а	н/а	н/а
VIII	н/а	н/а	31,1	н/а	н/а	н/а	н/а
IX	н/а	н/а	н/а	500	н/а	н/а	н/а
X	н/а	н/а	н/а	500	н/а	н/а	н/а
XI	н/а	н/а	500	500	н/а	н/а	н/а
XII	н/а	н/а	62,5	н/а	н/а	н/а	н/а
XIII	500	н/а	<15,6	н/а	31,1	н/а	н/а
XIV	н/а	н/а	<15,6	500	<15,6	н/а	н/а
XV	н/а	500	500	500	н/а	н/а	н/а
XVI	н/а	500	500	500	н/а	н/а	н/а
Етоній	500	500	0,98	500	31,2	500	500

П р и м і т к а: н/а – сполука не є активною стосовно цього штаму.

Аналіз наведених результатів свідчить, що досліджені речовини практично не діють на грамнегативні бактерії та на гриби. Але по відношенню до грампозитивних бактерій низка речовин виявила досить високу активність. Так, стосовно золотистого стафілокока (штам *S. aureus* ATCC 25923) бактеріостатичну дію у низьких концентраціях виявили речовини (II, XIII, XIV). Особливої уваги заслуговує те, що речовини (II, VI, XIV) виявили значну активність стосовно спороутворюючих бактерій (штам *B. subtilis* ATCC 6633).

3-(4-Ацетилфеніл)хромен-2-он (I). Суміш 3,8 г (0,028 моль) 4-аміноацетофенону, 18 мл (0,41 моль) концентрованої соляної кислоти та 10 мл води нагрівали до кипіння. Одержаний розчин охолоджували до температури 0–5 °С і витримували за цієї температури 5 хв. Утворювався осад гідрохлориду 4-аміноацетофенону. До одержаної суспензії при інтенсивному перемішуванні і ефективному охолодженні додавали краплями розчин 3 г (0,043 моль) натрію нітриту в 10 мл води. Після закінчення докrapування NaNO_2 реакційну суміш залишали на 15 хв в льодяній ванні. Отриманий розчин фільтрували, фільтрат порціями 20–30 мл нейтралізували насиченим розчином натрію ацетату до рН 6 і докrapували (зі швидкістю 1–2 краплі за секунду) у тришийкову колбу з мішалкою та лічильником бульбашок, яка містить 4,1 г (0,028 моль) кумарину, 0,36 г (0,01 моль) $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ і 35 мл ацетону. У процесі реакції випадає осад. Після закінчення виділення азоту (~2 год) продукт відфільтровували, промивали водою і сушили. Вихід 42%, $T_{\text{пл}}$ 225–227 °С (етанол–ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,62 с (3Н, CH_3), 7,36–7,47 м (2Н, кумарин), 7,66 т (1Н, кумарин, J 8,2 Гц), 7,81 д (1Н, кумарин, J 7,6 Гц), 7,89 д (2Н, C_6H_4 , J 8,2 Гц), 8,04 д (2Н, C_6H_4 , J 8,2 Гц), 8,38 с (1Н, кумарин).

3-[4-(2-Бромацетил)феніл]хромен-2-он (II). До розчину 2,64 г (0,01 моль) 3-(4-ацетилфеніл)хромен-2-ону (I) в 120 мл оцтової кислоти за температури 85–90 °С прикрапували 0,52 мл (0,01 моль) бромиду. Після додавання бромиду розчин охолоджували, а кристалічний осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою і сушили. Вихід 73%, $T_{\text{пл}}$ 175–177 °С (водний ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 5,64 с (2H, CH_2), 7,40 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,45 д (1H, кумарин, J 8,2 Гц), 7,65 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,81 д (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,96 д (2H, C_6H_4 , J 8,6 Гц), 8,05 д (2H, C_6H_4 , J 8,6 Гц), 8,40 с (1H, кумарин).

Загальна методика синтезу четвертинних солей (III–VII). Суміш 1 ммоль сполуки (II) та еквімолярну кількість відповідної гетероциклічної основи (або трифенілфосфіну) в 15–20 мл безводного толуолу кип'ятили впродовж 1–1,5 год. Утворені осадки солей відфільтровували, промивали діетиловим ефіром.

1-(2-Оксо-2-[4-(2-оксо-2H-3-хроменіл)феніл]етил)піридиній бромід (III). Вихід 90%, $T_{\text{пл}} > 262$ °С (CH_3COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 6,59 с (2H, CH_2), 7,45 т (1H, кумарин, J 7,6 Гц), 7,49 д (1H, кумарин, J 8,2 Гц), 7,69 т (1H, кумарин, J 7,6 Гц), 7,87 д (1H, кумарин, J 7,0 Гц), 8,05 д (2H, C_6H_4 , J 8,2 Гц), 8,18 д (2H, C_6H_4 , J 8,2 Гц), 8,32 т (2H, піридин, J 6,7 Гц), 8,50 с (1H, кумарин), 8,77 т (1H, піридин, J 7,4 Гц), 9,08 д (2H, піридин, J 5,9 Гц).

4-Метил-1-(2-оксо-2-[4-(2-оксо-2H-3-хроменіл)феніл]етил)піридиній бромід (IV). Вихід 87%, $T_{\text{пл}}$ 260–262 °С (толуол– $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,69 с (3H, CH_3), 6,57 с (2H, CH_2), 7,41 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,46 д (1H, кумарин, J 8,2 Гц), 7,69 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,86 д (1H, кумарин, J 7,8 Гц), 8,03 д (2H, C_6H_4 , J 8,2 Гц), 8,12–8,22 м (4H), 8,51 с (1H, кумарин), 8,94 д (2H, піридин, J 5,9 Гц).

1-(2-Оксо-2-[4-(2-оксо-2H-3-хроменіл)феніл]етил)хіноліній бромід (V). Вихід 71%, $T_{\text{пл}}$ 248–250 °С (водний етанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7,09 с (2H, CH_2), 7,44 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,50 д (1H, кумарин, J 8,2 Гц), 7,70 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,89 д (1H, кумарин, J 7,8 Гц), 8,05–8,09 м (3H), 8,23–8,28 м (3H), 8,36 д.д (1H, хінолін, J 8,2 і 5,9 Гц), 8,48–8,51 м (2H), 8,58 д (1H, хінолін, J 8,2 Гц), 9,49 д (1H, хінолін, J 8,2 Гц), 9,60 д (1H, хінолін, J 5,9 Гц).

4-(2-Оксо-2-[4-(2-оксо-2H-3-хроменіл)феніл]етил)бензо[*f*]хіноліній бромід (VI). Вихід 84%, $T_{\text{пл}}$ 204–206 °С (CH_3COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7,18 с (2H, CH_2), 7,42 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,47 д (1H, кумарин, J 8,2 Гц), 7,67 т (1H, кумарин, J 7,8 Гц), 7,86 д (1H, кумарин, J 7,0 Гц), 7,97 т (1H, $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}$, J 7,4 Гц), 8,01–8,08 м (3H), 8,23–8,28 м (3H), 8,35 д (1H, $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}$, J 8,6 Гц), 8,47–8,51 м (2H), 8,63 д (1H, $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}$, J 8,6 Гц), 9,15 д (1H, $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}$, J 7,4 Гц), 9,55 ш.с (1H, $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}$), 10,25 д (1H, $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}$, J 6,7 Гц).

(2-Оксо-2-[4-(2-оксо-2H-3-хроменіл)феніл]етил)трифенілфосфоній бромід (VII). Вихід 92%, $T_{\text{пл}}$ 163–165 °С (етанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 6,39 д (2H, J_{PH} 12,9 Гц), 7,40 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,44 д (1H, кумарин, J 8,2 Гц), 7,64 т (1H, кумарин, J 7,0 Гц), 7,75–8,04 м (17H), 8,20 д (2H, C_6H_4 , J 8,2 Гц), 8,47 с (1H, кумарин).

1-[4-(2-Оксо-2H-3-хроменіл)феніл]-2-трифеніл- λ^5 -фосфаніліден-1-етанон (VIII). До розчину 0,60 г (1 ммоль) фосфонієвої солі (VII) в 15 мл ДМФА додавали при перемішуванні 25 мл 10%-го водного розчину калію карбонату. Утворений осад відфільтровували, промивали водою і сушили. Вихід 85%, $T_{\text{пл}}$ 192–194 °С (толуол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7,37–7,47 м (3H), 7,58–7,75 м (15H), 7,81 д (2H, J 7,8 Гц), 7,89 д (1H, J 7,8 Гц), 7,96 д (2H, J 7,4 Гц), 8,03 д (1H, J 7,4 Гц), 8,30 с (1H, кумарин).

3-(4-Нітрофеніл)-1-[4-(2-оксо-2H-3-хроменіл)феніл]-2-пропен-1-он (IX). До розчину 0,26 г (0,5 ммоль) сполуки (VIII) в 20 мл сухого толуолу додали 0,1 г (0,5 ммоль) 4-нітробензальдегіду. Реакційну суміш кип'ятили 2 год. Утворений осад відфільтровували, промивали ефіром. Вихід 78%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$ (ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7,43 т (1H, кумарин, J 7,8 Гц), 7,49 д (1H, кумарин, J 8,2 Гц), 7,68 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,85 д (1H, кумарин, J 7,8 Гц), 7,88 д (1H, СН, J 15,7 Гц), 7,98 д (2H, C_6H_4 , J 8,2 Гц), 8,19–8,24 м (3H), 8,28–8,33 м (3H), 8,46 с (1H, кумарин).

Загальна методика одержання продуктів циклоконденсації X–XIV. До 1 ммоль сполуки (II) в 15 мл етанолу додавали еквімолярну кількість відповідного реагенту: тіоацетаміду, тіосечовини, 2-амінопіридину, 2-амінопіримідину, 6-амінопурину. Реакційну суміш кип'ятили протягом 1–2 год. Осади відфільтровували, промивали ефіром.

3-[4-(2-Метил-1,3-тіазол-4-іл)феніл]-2H-2-хроменон (X). Вихід 87%, $T_{пл}$ 228–230 $^{\circ}\text{C}$ (водний ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,74 с (3H, CH_3), 7,39 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,46 д (1H, кумарин, J 8,2 Гц), 7,63 т (1H, кумарин, J 7,8 Гц), 7,79–7,84 м (3H), 8,02–8,07 м (3H), 8,34 с (1H, кумарин).

3-[4-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)феніл]-2H-2-хроменон (XI). Вихід 83%, $T_{пл}$ 256–258 $^{\circ}\text{C}$ (водний ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7,12 с (1H, тіазол), 7,16 ш.с (2H, NH_2), 7,37 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,43 д (1H, кумарин, J 8,2 Гц), 7,61 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,75–7,81 м (3H), 7,88 д (2H, C_6H_4 , J 8,2 Гц), 8,30 с (1H, кумарин).

3-(4-Імідазо[1,2-*a*]піридин-2-ілфеніл)-2H-2-хроменон (XII). Вихід 68%, $T_{пл}$ 229–231 $^{\circ}\text{C}$ (водний ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7,05 т (1H, імідазопіримідин, J 6,9 Гц), 7,37–7,47 м (3H), 7,66 т (1H, J 7,4 Гц), 7,69 д (1H, J 9,0 Гц), 7,81 д (1H, J 7,6 Гц), 7,88 д (2H, C_6H_4 , J 8,2 Гц), 8,07 д (2H, C_6H_4 , J 8,2 Гц), 8,36 с (1H, кумарин), 8,58 с (1H, імідазопіримідин), 8,63 д (1H, імідазопіримідин, J 6,9 Гц).

3-(4-Імідазо[1,2-*a*]піримідин-2-ілфеніл)-2H-2-хроменон (XIII). Вихід 70%, $T_{пл}$ 166–168 $^{\circ}\text{C}$ (водний ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7,40–7,47 м (2H), 7,66 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,81 д (1H, кумарин, J 6,7 Гц), 7,88 т (1H, кумарин, J 7,8 Гц), 7,93–8,17 м (6H), 8,41–8,46 м (2H).

3-[4-(1H-Імідазо[2,1-*i*]пурин-8-іл)феніл]-2H-2-хроменон (XIV). Вихід 89%, $T_{пл}$ 218–221 $^{\circ}\text{C}$ (осадження водою із ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.42–7.50 м (2H), 7.68 т (1H, кумарин, J 7.4 Гц), 7.81–8.22 м (8H), 8.37 с (1H), 8.47 с (1H, кумарин).

4-Нітробензальдегід{4-[4-(3-хромен-2-оніл)феніл]тіазол-2-іл}гідразон (XV). Суміш 0,68 г (2 ммоль) сполуки (II) і 0,18 г (2 ммоль) тіосемікарбазиду в 50 мл безводного етанолу кип'ятили 10 хв. До реакційної суміші додавали 0,30 г (2 ммоль) 4-нітробензальдегіду і продовжували кип'ятіння протягом 15 хв. Утворений осад відфільтровували, промили ефіром. Вихід 93%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$ (осадження водою із ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7,37 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,44 д (1H, кумарин, J 8,2 Гц), 7,63 т (1H, кумарин, J 7,8 Гц), 7,80–7,85 м (2H), 7,90 д (2H, C_6H_4 , J 8,2 Гц), 8,04 д (2H, C_6H_4 , J 8,2 Гц), 8,11 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, J 8,8 Гц), 8,21 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, J 8,8 Гц), 8,28 с (1H, СН), 8,38 с (1H, кумарин), 11,70 с (1H, NH).

Аналогічно отримували **4-диметиламінобензальдегід{4-[4-(3-хромен-2-оніл)феніл]тіазол-2-іл}гідразон (XVI).** Вихід 65%, $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$ (осадження водою із ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,95 с (6H, CH_3), 6,73 д (2H, C_6H_4 , J 8,6 Гц), 7,36–7,99 м (12H), 8,31–8,35 м (1H), 11,63 с (1H, NH).

В и с н о в к и

1. На основі 3-(4-бромацетилфеніл)кумарину і нітрогеновмісних нуклеофільних реагентів одержано низку нових гетероциклічних сполук з кумариновим фрагментом.
2. На підставі експериментальних мікробіологічних досліджень встановлено, що сполуки (II, XIII, XIV) виявляють антимікробну активність стосовно штаму *S. aureus* ATCC 25923 у низьких концентраціях, а сполуки (II, VI, XIV) – стосовно штаму *B. subtilis* ATCC 6633.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Коваленко С. М., Власов С. В., Федосов А. І. та ін. Синтез 2Н,6Н-піримідо[2,1-*b*] [1,3,4]тіадіазин-6-онів з кумариновим фрагментом та їх антимікробна активність // Журн. орг. фарм. хімії. – 2010. – Т. 8, Вип. 3. – С. 52–57.
2. Ягодинець П. И., Скрипская О.В., Чернюк И. Н. и др. Синтез и антимикробная активность кумаринсодержащих имидазолов // Хим.-фарм. журн. – 1996. – Т. 30, № 5. – С. 50–51.
3. Ягодинець П. И., Скрипська О. В., Бліндер О. В. Синтез і біологічна активність кумариновмісних імідазолів // Фармац. журн. – 2004. – № 5. – С. 65–67.
4. Ягодинець П. И., Скрипська О. В., Бліндер О. В. Синтез і біологічна активність онієвих похідних індолу та кумарину // Там само. – 2004. – № 6. – С. 75–78.
5. Mladenović M., Vuković N., Sukdolak S. et al. Design of Novel 4-Hydroxy-chromene-2-one Derivatives as Antimicrobial Agents // Molecules. – 2010. – V. 15. – P. 4294–4308.
6. Parameshwar R., Ranganath Y. S., Babu V. H. et al. Synthesis and Antifungal Screening of Some Novel Coumarin Linked Imidazole Derivatives // Res. J. Pharmac. Biolog. Chem. Sci. – 2011. – V. 2, N 3. – P. 514–520.
7. Porwal B., Jayashree B. S., Attimarad M. Synthesis of Some New 3-Coumarinoyl Pyridinium and Quinolinium Bromides for their Antimicrobial Activity // J. Basic and Clinical Pharmacy. – 2010. – V. 1, N 1. – P. 29–32.
8. Vuković N., Sukdolak S., Solujić S. et al. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some Novel 2-Aminothiazole Derivatives of 4-Hydroxy-chromene-2-one // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2008. – V. 341, N 8. – P. 491–496.
9. Prey V., Kerres B., Berbalk H. Zur Kenntnis der Thiolactone // Monatsh. Chem. – 1960. – B. 91, N 5. – S. 774–793.
10. Kaminski J. J., Puchalski C., Solomon D. M. et al. Antiulcer Agents. 4. Conformational Considerations and the Antiulcer Activity of Substituted Imidazo[1,2-*a*]pyridines and Related Analogues // J. Med. Chem. – 1989. – V. 32, N 8. – P. 1686–1700.
11. Орленко И. В., Коваленко С. Н., Журавель И. А. и др. Ансамбли циклов с кумариновым звеном 4. Синтез 3-(имидазо[1,2-*a*]-пиридинил-2)-, 3-(имидазо[1,2-*a*]-пиримидил-2)- и 3-(пиролло-[1,2-*a*]-пиридинил-2)кумаринов // Фізіологічно активні речовини. – 2001. – № 2. – С. 25–28.

Надійшла до редакції 27. 11. 2013.

О. В. Скрипская¹, А. В. Блиндер³, О. В. Еленич¹, Р. З. Лытвын², А. О. Нецадин², М. Д. Обушак²,
П. И. Ягодинец¹

¹ Черновицкий национальный университет имени Юрия Федьковича

² Львовский национальный университет имени Ивана Франко

³ Отделение медико-экологических проблем ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л. И. Медведея», г. Черновцы

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С КУМАРИНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

Ключевые слова: синтез, антимикробная активность, кумарин, четвертичные соли, азотсодержащие гетероциклы, арилирование

А Н Н О Т А Ц И Я

Цель работы – синтез новых ансамблей гетероциклов, содержащих кумариновое ядро, изучение физико-химических свойств и биологической активности этих соединений. Установлено, что производные кумарина с различными гетероциклическими заместителями в положении 3 проявляют антибактериальную активность. В качестве исходного реагента использован 3-(4-ацетилфенил)-2*H*-2-хроменон (I). Это соединение синтезировано реакцией кумарина с 4-ацетилбензолдиазоний хлоридом. Бромированием соединения (I) получен 3-[4-(2-бромацетил)фенил]-2*H*-2-хроменон (II). Взаимодействием соединения (II) с пиридином, 4-метилпиридином, хинолином, бензо[*f*]хинолином и трифенилфосфином получены соответствующие четвертичные соли. Соединение (II) реагирует с бинуклеофильными реагентами с образованием производных тиазола, имидазо[1,2-*a*]пиридина, имидазо[1,2-*a*]пиримидина и имидазо[2,1-*i*]пурина. На основе экспериментальных микробиологических исследований установлено, что соединение (II), 3-(4-имидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-илфенил)-2*H*-2-хроменон (XIII) и 3-[4-(1*H*-имидазо[2,1-*i*]пурин-8-ил)фенил]-2*H*-2-хроменон (XIV) обладают антимикробной активностью против штамма *S. aureus* ATCC 25923 при низких концентрациях. Соединения (II, XIV) и 4-(2-оксо-2-[4-(2-оксо-2*H*-3-хроменил)фенил]этил)бензо[*e*]хинолиний бромид (VI) обладают антимикробной активностью против штамма *B. subtilis* ATCC 6633.

O. V. Skrypska ¹, O. V. Blinder ³, O. V. Yelenich ¹, R. Z. Lytvyn ², A. O. Neshchadin ², M. D. Obushak ², P. I. Yagodinets ¹

¹ Yuriy Fedkovich Chernivtsi National University

² Ivan Franko National University of Lviv

³ L. I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Department of Medical and Ecological Problems, Chernivtsi

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF N-HETEROCYCLIC COMPOUNDS CONTAINING COUMARIN MOIETY

Key words: synthesis, antimicrobial activity, coumarin, quaternary salts, nitrogencontaining heterocycles, arylation

ABSTRACT

Coumarin derivatives with different heterocyclic systems in the position 3 exhibit antibacterial activity. The aim of the work was the synthesis of new coumarin containing heterocyclic ensembles, the study of physical and chemical properties and biological activity of these compounds. As the starting reagent 3-(4-acetylphenyl)-2H-2-chromenone (I) was used. This compound by the reaction of coumarin with 4-acetyl benzenediazonium chloride was synthesized. By bromination of compound (I) 3-[4-(2-bromoacetyl)phenyl]-2H-2-chromenone (II) was obtained. By the reactions of compound (II) with pyridine, 4-methylpyridine, quinoline, benzo[*f*]quinoline and triphenylphosphine a quaternary salts was prepared. Compound (II) reacts with binucleophilic reagents to form thiazole, imidazo[1,2-*a*]pyridine, imidazo[1,2-*a*]pyrimidine and imidazo[2,1-*i*]purine derivatives. On the base of experimental microbiological studies we have established that compound (II), 3-(4-imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-2-ylphenyl)-2H-2-chromenone (XIII) and 3-[4-(1H-imidazo[2,1-*i*]purin-8-yl)phenyl]-2H-2-chromenone (XIV) exhibit antimicrobial activity against strain *S. aureus* ATCC 25923 at low concentrations. Compounds (II, XIV) and 4-(2-oxo-2-[4-(2-oxo-2H-3-chromenyl)phenyl]ethyl)benzo[*f*]quinolinium bromide (VI) exhibit antimicrobial activity against strain *B. subtilis* ATCC 6633.

Електронна адреса для листування з авторами: obushak@in.lviv.ua

ХРОМАТО-МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛЕТКИХ СПОЛУК ПАРИЛА ЗВИЧАЙНОГО (*AGRIMONIA EUPATORIA* L.)

Ключові слова: парило звичайне, хромато-мас-спектрометрія, леткі речовини

Парило звичайне (*Agrimonia eupatoria* L.) родини Розові – багаторічна трав'яниста рослина, яка поширена по всій території України. Зростає по чагарниках, на схилах, узліссях, вздовж доріг, на пасовищах. Росте на вапнякових і багатих на мінеральні речовини ґрунтах [1].

Препарати парила звичайного збуджують апетит і посилюють секрецію травних залоз, мають жовчогінні, кровоспинні властивості. В народній медицині використовують їх як шлунковий засіб, у разі жовчокам'яної хвороби, недостатнього виділення сечі та мимовільному сечовипусканні, під час запалення слизової оболонки рота [2–5].

Трава парила звичайного вміщує флавоноїди (1,2–1,6%), дубильні речовини (1,5–9,0%), сапоніни, кумарини, полісахариди, ефірну олію, органічні кислоти, амінокислоти, гідроксикоричні кислоти, вітамін С, кремнезем [1, 5–7]. Леткі сполуки *Agrimonia eupatoria* не досліджували.

Мета цієї роботи – дослідження компонентного складу летких сполук з листя, стебел, плодів та квіток парила звичайного.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були листя, стебла, плоди і квітки парила звичайного, зібрані у фазі цвітіння рослини в липні 2010 р. в Івано-Франківській області.

Відгонку летких сполук з досліджуваних частин рослини здійснено за методом Б.О.Виноградова[8]. Леткі компоненти досліджували хромато-мас-спектрометричним методом на хроматографі Agilent Technologies 6890N з мас-спектрометричним детектором 5973N (США). Умови визначення: хроматографічна колонка – капілярна DB-5 завдовжки 30 м і з внутрішнім діаметром 0,25 мм; швидкість газу-носія (гелій) 1,2 мл/хв; температура нагрівача інжектора – 250 °С; температура термостата від 50 °С до 320 °С зі швидкістю 4 °С/хв. Для ідентифікації компонентів використано бібліотеку мас-спектрів NIST05 WILEY2007 з загальною кількістю спектрів більш ніж 470 000 у поєднанні з програмами для ідентифікації AMDIS і NIST.

Ідентифікацію сполук здійснювали порівнянням одержаних мас-спектрів з мас-спектрами еталонних сполук з найбільшою вірогідністю ідентифікованих програмою розпізнавання на масиві спектрів бази даних. Для визначення кількісного вмісту компонентів використовували метод внутрішнього стандарту.

Результати дослідження та обговорення

В результаті проведених досліджень у листі виявлено 70 речовин, з них ідентифіковано 49; квітках – 45 та 41; плодах – 62 та 49; стеблах 62 та 50 речовин відповідно.

Серед ідентифікованих сполук найбільшу частку становлять сесквітерпен β -каріофіллен та його похідне каріофіленоксид, моноциклічний сесквітерпен – гумулен та ациклічний сесквітерпен – β -фарнезен. У всіх частинах рослини присутні монотерпен ліналоол; сесквітерпени – неролідол, σ -кадінен, γ -кадінен. Окрім моно- та сесквітерпеноїдів було виявлено жирні кислоти, аліфатичні альдегіди, спирти тощо.

Хроматограму визначення якісного складу та кількісного вмісту летких сполук у листі парила звичайного подано на рис. 1.

Встановлено, що до складу ефірної олії листя парила звичайного входять монотерпеноїди та їх похідні: ліналоол (7,69%), α -терпінеол (2,42%), α -пінен (0,97%), транс-ліналоолоксид (1,92%), геранілацетон (1,15%), борнеол (0,38%); сесквітерпени та їх похідні: β -каріофіллен (16,05%), α -фарнезен (0,75%), β -фарнезен (1,96%), гумулен (4,08%), γ -кадінен (1,29%), β -кадінен (1,43%), каріофіллоксид (11,31%), гумуленоксид (2,60%), гексагідрофарнезиллацетон (1,58%), неролідол (2,0%), фарнезол (3,94%); тритерпеноїд сквален (1,56%); дитерпен фітол (0,44%); альдегіди: нональ (0,63%), транс-2-гексеналь (1,33%), транс-2,4-гептадіеналь (1,26%), фурфурол (0,26%), транс-2,4-декадіеналь (0,77%), транс-2-додеценаль (0,73%). Жирні кислоти представлені пальмітиною (3,07%), лауриною (0,83%), ліолевою (0,69%), пентадекановою (0,48%) кислотами.

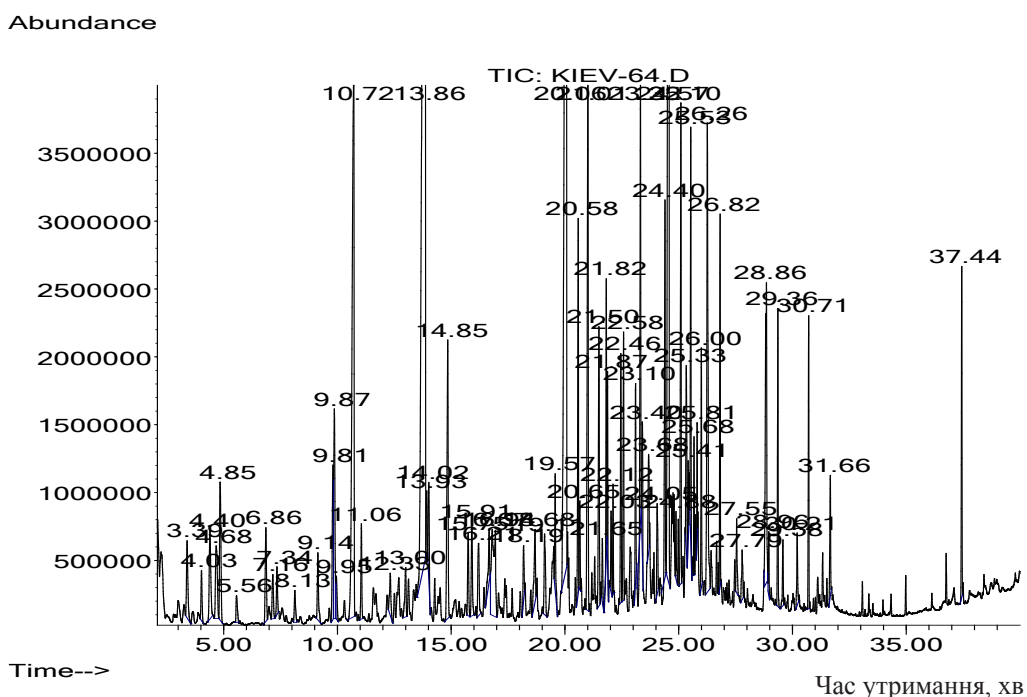


Рис. 1. Хроматограма ефірної олії листя парила звичайного

Вміст летких сполук у квітках парила звичайного наведено в таблиці.

До складу ефірної олії квіток парила звичайного входять монотерпеноїди та їх похідні, вуглеводні, аліфатичні альдегіди (таблиця). Жирні кислоти представлені пальмітиною кислотою (4,69%).

Хімічний склад летких речовин в квітках парила звичайного

№ з/п	Час утрим., хв	Компонент	Вміст, мг/кг сировини	Вміст від загальної суми летких речовин, %
1	3,47	Гексаналь	4,9	0,90
2	4,70	α -Пінен	10,0	1,85
3	4,85	Транс-2-гексеналь	4,3	0,79
4	6,85	1-Октен-3-ол	6,3	1,16
5	7,04	Ізобутил 2-метилбутират	2,9	0,54
6	7,16	Ізобутил 3-метилбутират	1,7	0,31
7	7,34	Транс-2-гептеналь	2,1	0,39
8	7,63	Лімонен	1,1	0,20
9	8,13	6-Метил-5-гептен-2-он	0,9	0,17
10	10,63	Ліналоол	10,4	1,92
11	11,03	Нонаналь	6,2	1,14
12	14,24	Деканаль	1,9	0,35
13	14,78	α -Терпінеол	3,3	0,61
14	16,64	Транс-2-деценаль	1,1	0,20
15	17,40	Додеканаль	2,9	0,54
16	18,16	α -Кубебен	2,9	0,54
17	18,66	β -Бурбонен	2,9	0,54
18	19,08	Транс-2,4-декадієналь	1,7	0,31
19	19,29	*	2,8	0,52
20	19,46	Етилкапринат	1,3	0,24
21	19,52	*	4,6	0,85
22	19,84	Цис- α -бергамотен	7,1	1,31
23	20,00	β -Каріофіллен	152,6	28,17
24	20,08	β -Кубебен	3,8	0,70
25	20,44	Транс- α -бергамотен	1,6	0,30
26	20,58	β -Фарнезен	55,2	10,19
27	20,98	Гумулен	38,6	7,12
28	21,07	Аромадендрен	1,8	0,33
29	21,37	*	1,5	0,28
30	22,10	*	5,7	1,05
31	22,44	γ -Кадінен	7,7	1,42
32	22,55	δ -Кадінен	10,9	2,01
33	23,27	Неролідол	14,8	2,73
34	24,51	Каріофіллоксид	56,0	10,34
35	25,06	Гумуленоксид	6,6	1,22
36	25,29	α -Кадінол	4,2	0,78
37	25,33	Гексадеканаль	7,4	1,37
38	26,20	Міристинова кислота	9,2	1,70
39	26,79	Гексагідрофарнезилацетон	6,9	1,27
40	28,74	Етилпальмітат	3,3	0,61
41	28,81	Пальмітинова кислота	25,4	4,69
42	31,01	Трикозан	6,7	1,24
43	33,07	Пентакозан	8,0	1,48
44	36,75	Нонакозан	7,2	1,33
45	37,43	Сквален	23,4	4,32

П р и м і т к а: * – компонент не ідентифіковано.

На рис. 2. подано хроматограму якісного та кількісного вмісту летких сполук плодів парила звичайного.

Встановлено, що до складу ефірної олії плодів парила звичайного входять мо-

нотерпеноїди та їх похідні: ліналоол (2,63%), α -терпінеол (1,61%), α -пінен (0,25%), β -пінен (0,27%), лімонен (0,23%), геранілацетон (1,0%); сесквітерпени та їх похідні: β -каріофіллен (13,96%), α -фарнезен (0,63%), β -фарнезен (4,95%), гумулен (3,26%), γ -кадінен (0,71%), β -кадінен (0,63%), каріофіллоксид (18,83%), гумуленоксид (3,38%), гексагідрофарнезилацетон (1,02%), β -іонон (0,44%), неролідол (3,99%), фарнезилацетон (1,23%); тритерпеноїд сквален (1,27%); вуглеводні: пентакозан (0,78%), нонакозан (0,46%), гептакозан (0,50%); аліфатичні альдегіди: гексаналь (1,02%), нонаналь (0,69%), транс-2-гексеналь (0,52%), транс-2-гептеналь (0,35%), транс-2-деценаль (0,44%), транс-2,4-декадієналь (0,75%).

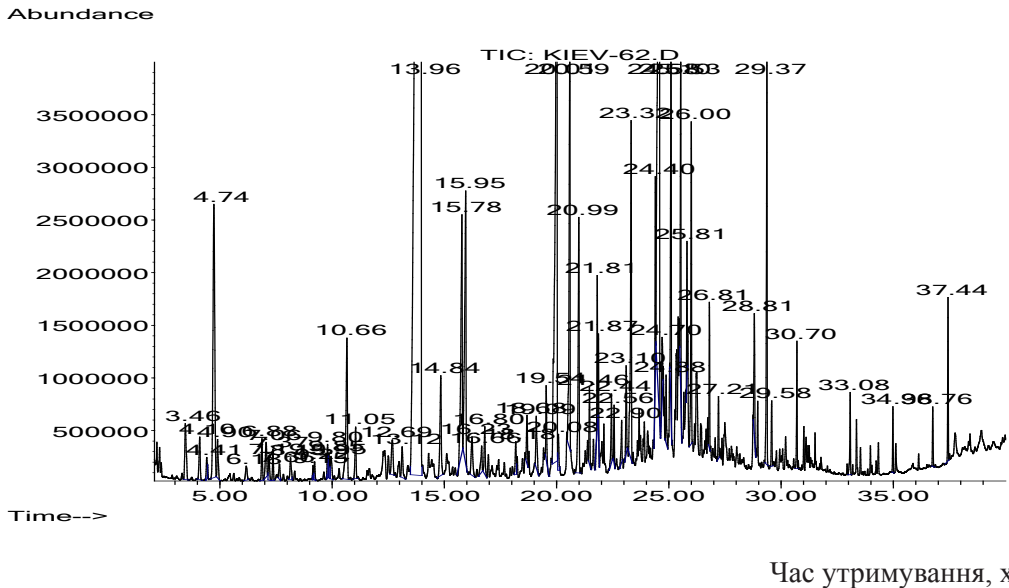


Рис. 2. Хроматограма ефірної олії плодів парила звичайного

Хроматограму якісного складу летких сполук стебел парила звичайного наведено на рис. 3.

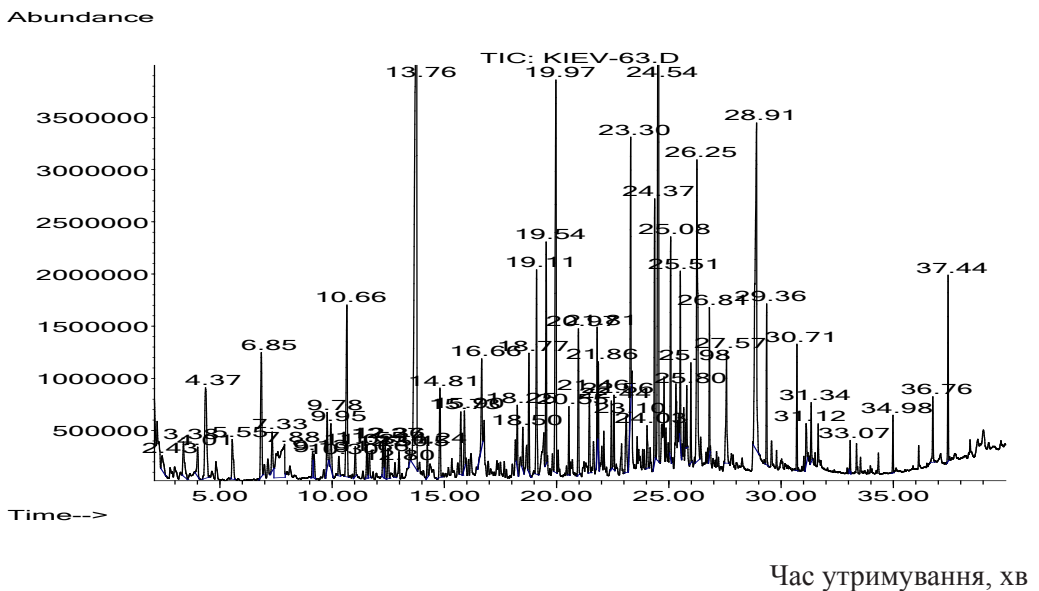


Рис. 3. Хроматограма летких сполук стебел парила звичайного

Встановлено, що до складу ефірної олії стебел парила звичайного входять монотерпеноїди та їх похідні: ліналоол (3,59%), α -терпінеол (1,49%), геранілацетон (1,12%); сесквітерпени та їх похідні: β -каріофіллен (7,10%), α -фарнезен (0,75%), β -фарнезен (0,75%), гумулен (1,94%), γ -кадінен (0,75%), β -кадінен (0,9%), каріофіллоксид (11,88%), гумуленоксид (2,47%), гексагідрофарнезилацетон (1,35%), неролідол (3,06%); тритерпеноїд сквален (2,02%); вуглеводні: пентакозан (0,37%), нонакозан (0,82%), гептакозан (0,6%); альдегіди: фурфурол (0,97%), нонаналь (0,52%), транс-2-деценаль (1,42%), транс-2-гептеналь (0,67%), транс-2,4-гептадієналь (0,9%), деканаль (0,45%), транс-2,4-декадієналь (3,14%), транс-2-додеценаль (2,77%); спирти: гексанол (3,06%), ізоаміловий спирт (0,6%), 4-нонанол (0,45%). Жирні кислоти представлені пальмітиною (9,34%), пентадекановою (2,02%), стеариною (0,67%) та ліолевою (0,67%) кислотами.

В и с н о в к и

1. Методом хромато-мас-спектрометрії вперше визначено компонентний склад легких сполук квіток, листя, стебел та плодів парила звичайного.

2. В результаті проведених експериментальних досліджень в листі виявлено 70 речовин, з них ідентифіковано 49; квітках – 45 та 41; плодах – 62 та 49; стеблах 62 та 50 речовин відповідно

3. Встановлено, що домінуючими сполуками у всіх частинах рослини є β -каріофіллен, гумулен, фарнезен та їхні похідні.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Бензель Л. В., Дармограй Р. Є., Олійник П. В., Бензель І. Л. Лікарські рослини і фітотерапія: (фітотерапевтична рецептура). – К.: Медицина, 2010. – 400 с.

2. Кобзар А. Я. Фармакогнозія медицині: Навч. посіб. – К.: Медицина, 2007. – 544 с.

3. Лебеда А. Ф., Джуренко Н. И., Исайкина А. П., Собко В. Г. Лекарственные растения: самая полная энциклопедия. – М.: АСТ-Пресс книга, 2006. – 912 с.

4. Окороков А. Н. Лечение болезней внутренних органов. – М.: Медицинская литература, 2000. – Т. 1. – 560 с.

5. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование / Отв. редактор Соколов П. Д. – Л.: Наука, 1987. – С. 19–21.

6. Грицик А. Р., Лейбенко Н. М. Виділення фракцій біологічно активних речовин з трави парила звичайного // Мед. хімія. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 9.

7. Грицик А. Р., Лейбенко Н. М. Одержання екстрактів з трави парила звичайного та вивчення їх хімічного складу // Ліки України. – 2004. – № 9. – С. 152.

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

Надійшла до редакції 10. 08. 2013.

ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕТУЧИХ ВЕЩЕСТВ РЕПЕШКА ОБЫКНОВЕННОГО (*AGRIMONIA EUPATORIA* L.)

Ключевые слова: репешок обыкновенный, хромато-масс-спектрометрия, летучие вещества

А Н Н О Т А Ц И Я

Репешок обыкновенный издавна используется в медицине. Биологически активными веществами растения являются флавоноиды, дубильные вещества, сапонины, кумарины, полисахариды, аминокислоты, органические кислоты, эфирное масло. Летучие вещества *Agrimonia eupatoria* L. не изучались, что и стало целью нашей работы.

Методом хромато-масс-спектрометрии впервые определен компонентный состав эфирного масла цветков, листьев, стеблей и плодов репешка обыкновенного.

В результате проведенных исследований в листьях обнаружено 70 соединений, из них 49 идентифицировано, в цветках – 45 и 41; в плодах – 62 и 49; в стеблях – 62 и 50 соответственно.

Среди идентифицированных соединений наибольшую долю составляют сесквитерпен β -кариофиллен и его производное карофиленоксид, моноциклический сесквитерпен – гумулен и ациклический сесквитерпен – β -фарнезен. Во всех частях растения присутствуют монотерпен линалоол, сесквитерпены – неролидол, σ -кадинен, γ -кадинен. Кроме моно- и сесквитерпенов были обнаружены жирные кислоты, алифатические альдегиды, спирты и т. д.

N. Guzyo, A. Grytsyk
Ivano-Frankivsk National Medical University

CHROMATE-MASS SPECTROMETRIC RESEARCH OF THE
AGRIMONIA EUPATORIA L. VOLATILE SUBSTANCES

Key words: *Agrimonia eupatoria* L., chromate-mass spectrometry, the volatiles substances

А B S T R A C T

Agrimonia Eupatoria L. has been used in medicine for a long time. Biologically active substances of a plant are flavonoids, tannins, saponins, coumarins, polysaccharids, amino acids, organic acids and essential oil. The volatiles substances *Agrimonia Eupatoria* L. has never been inspected, that's why it became the goal of our work.

For the first time it has been defined with the method of gas chromate-mass spectrometry the component composition of essential oil of *Agrimonia eupatoria* L. flowers, leaves, stems and fruits. According to the conducted research it was found and identified 70 and 49 compounds in the leaves; 45 and 41 – in the flowers, 62 and 49 – in the fruit, 62 and 50 – in the stems respectively.

Among the identified compounds make the largest share of sesquiterpene β -caryophyllene and its derivative cariofilenoxide, monocyclic sesquiterpene – humulene and acyclic sesquiterpene – β -farnesene. All parts of the plant are present monoterpene linalool, sesquiterpenes – nerolidol, σ -cadinene, γ -cadinene. Beside of mono- and sesquiterpenes it was found fatty acids, aliphatic aldehydes, alcohols, etc.

Електронна адреса для листування з авторами: notaform@ukr.net

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ ТРАВИ ДЕЯКИХ ВИДІВ РОДУ *SALVIA* L.

Ключові слова: протизапальна активність, токсичність, шавлія кільчаста, шавлія відхилена, шавлія лікарська, запалення, біль

Рід *Salvia* L. налічує понад 900 видів. Переважно це трав'янисті рослини та напівкущі, поширені по всьому світу, особливо в Центральній і Південно-Західній Азії. *Salvia* L. використовують для лікування різних захворювань, таких як респіраторні (застуда, кашель та бронхіальна інфекція), шлунково-кишкові (коліки, діарея, інші проблеми травлення), гепатити та інші печінкові хвороби, серцево-судинні захворювання, інфекційні захворювання, запалення тощо [1].

Метою цього дослідження було вивчення гострої токсичності та протизапальної активності сухих екстрактів трави шавлії відхиленої (*Salvia patens* L.) та шавлії кільчастої (*Salvia verticillata* L.).

Об'єкти та методи дослідження

Об'єктами цього дослідження були сухі екстракти надземної частини шавлії відхиленої, шавлії кільчастої та шавлії лікарської, культивованих в Ботанічному саду ім. М. М. Гришка (м. Київ) та зібраних у період масового цвітіння в червні 2012 р. Сухі екстракти із трави шавлії відхиленої, шавлії кільчастої та шавлії лікарської одержували за допомогою експериментально підібраних умов.

Експериментальні дослідження виконано на білих нелінійних мишах масою 18–21 г розведення віварію ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», що знаходилися на стандартному раціоні. Дослідження виконано згідно з вимогами [2].

Як препарат порівняння було використано шавлію лікарську (*S. officinalis* L.).

Визначення гострої токсичності здійснювали одноразовим введенням досліджуваних екстрактів у дозі 10 000 мг/кг у вигляді водно-спиртової емульсії. Тварин було поділено на три групи, які отримували досліджувані екстракти внутрішньошлунково. Тваринам першої групи вводили екстракт шавлії кільчастої, другої групи – екстракт трави шавлії відхиленої, третьої групи – розчинник.

Спостереження за тваринами здійснювали протягом 14 діб після введення досліджуваних екстрактів. На 3-тю, 7-му та 14-ту добу експерименту реєстрували зміни маси тіла. На 14-ту добу тварин піддавали евтаназії, після чого виконували макроскопічне обстеження внутрішніх органів.

Антиексудативну активність вивчали на моделі ексудативного запалення – карагенінового набряку [2, 3]. Досліджувані екстракти вводили внутрішньошлунково в дозах 1/10 LD₅₀ за 1 год до введення карагеніну. Карагенін вводили субплантарно у вигляді 1%-го розчину об'ємом 0,05 мл. Тварин було поділено на чотири групи по п'ять тварин у кожній. Перша група отримувала екстракт трави екстракт шавлії кільчастої, 100 мг/кг, друга – екстракт трави шавлії відхиленої, 100 мг/кг, третя – екстракт трави шавлії лікарської, 100 мг/кг, четверта – контрольна, яка отримувала розчинник. На максимумі ексудативної дії (3 год після введення) тварин піддавали евтаназії та на рівні тазостегно-

вих суглобів ампутували набряклі і не набряклі задні стопи. Ступінь пригнічення ексудації розраховували за формулою:

$$\text{СПЕ} = \frac{(\text{Мнд} - \text{Мзд}) \cdot 100}{(\text{Мнк} - \text{Мзк})} - 100,$$

де СПЕ – ступінь пригнічення ексудації, %;

Мнд – маса набряклої стопи в досліді, мг;

Мзд – маса здорової стопи в досліді, мг;

Мнк – маса набряклої стопи в контролі, мг;

Мзк – маса здорової стопи в контролі, мг.

Дані піддавали статистичній обробці з використанням t-критерію Ст'юдента. Різницю між досліджуваними показниками вважали статистично вірогідною за значення $P < 0,05$. Розрахунки виконували на персональному комп'ютері за допомогою програми Excel [4].

Результати дослідження та обговорення

Результати дослідження гострої токсичності екстрактів трави шавлії відхиленої та шавлії кільчастої наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Динаміка зміни маси тіла мишей за одноразового внутрішньошлункового введення екстрактів трави шавлії відхиленої та шавлії кільчастої

Група	Статистичний показник	Динаміка зміни маси тіла, г			
		вихідна	3-тя доба	7-ма доба	14-та доба
<i>Salvia verticillata</i> L.	<i>M</i>	18,6	18,8	19,8	21,4
	$\pm m$	0,51	0,66	0,66	0,75
	%	–	+1,08	+6,45	+15,05
<i>Salvia patens</i> L.	<i>M</i>	19,6	20	21,4	23,4
	$\pm m$	0,88	0,84	1,03	0,6
	%	–	+2,04	+9,18	+19,39
Контроль	<i>M</i>	18,8	20,2	21,8	23,8
	$\pm m$	0,37	0,58	0,49	0,58
	%	–	7,45	15,96	26,60

За одноразового внутрішньошлункового введення тваринам екстрактів трави шавлії відхиленої та шавлії кільчастої загибелі тварин не спостерігали. Ефекти впливу на організм шавлії кільчастої та шавлії відхиленої були однакові. В перші 2 год після введення досліджуваних екстрактів дослідні тварини були дещо кволі, рухова активність була знижена, у тварин спостерігали грумінг. Ці симптоми проходили через 2 год після введення екстрактів. Протягом подальших спостережень тварини були охайні, активні, поїдали даний їм корм. У тварин спостерігали позитивну динаміку маси тіла, хоча у дослідних групах вона була дещо нижчою, ніж у контрольній (табл. 1). Під час макроскопічного обстеження не було виявлено патологічних змін внутрішніх органів. Згідно з отриманими даними, досліджені сухі екстракти можна віднести до практично нетоксичних [1].

Високий вміст фенолкарбонових кислот, зокрема розмаринової кислоти, що входить до складу біологічно активних речовин екстрактів трави шавлії відхиленої та шавлії кільчастої, дав підстави передбачати наявність у них протизапальної активності.

Антиексудативну активність екстрактів трави шавлії відхиленої та шавлії кільчастої було досліджено на моделі карагенінового набряку, що характеризує циклооксигеназний шлях запалення. Як препарат порівняння було використано сухий екстракт трави шавлії лікарської, яка виявляє протизапальну дію.

Досліджені екстракти виявили помірну протизапальну дію в умовах експерименту. Результати дослідження протизапальної дії екстрактів трави шавлії відхиленої та шавлії кільчастої наведено в табл. 2. Слід зазначити, що антиексудативний ефект екстракту трави шавлії відхиленої був близьким до антиексудативного ефекту екстракту трави шавлії лікарської (-16,99%) і становив (-15,68%) відповідно. Ступінь пригнічення набряку екстрактом трави шавлії кільчастої був дещо нижчим, а саме (-12,09%), але не достовірно відрізнявся від антиексудативної активності екстракту трави шавлії лікарської.

Т а б л и ц я 2

Антиексудативна активність екстрактів трави шавлії відхиленої, шавлії кільчастої та шавлії лікарської на моделі карагенінового набряку ($n=5$) у мишей

Речовина	Контроль, маса ($M\pm m$), мг	Дослід, маса ($M\pm m$), мг	Відсоток зміни до контролю
<i>Salvia verticillata</i> L.	61,2±4,95	53,8±6,91	-12,09%
<i>Salvia patens</i> L.	61,2±4,95	50,8±3,83	-16,99%
<i>S. officinalis</i> L.	61,2±4,95	51,6±5,82	-15,68%

У цій роботі вперше було досліджено гостру токсичність та протизапальну дію екстракту трави шавлії відхиленої (*Salvia patens* L.). Високу протизапальну активність екстракту трави шавлії відхиленої можна пов'язати з високим вмістом у її сировині фенолкарбонових кислот, зокрема розмаринової кислоти, та флавоноїдів.

В и с н о в к и

1. Вперше досліджено гостру токсичність та протизапальну дію екстракту трави шавлії відхиленої.
2. За показниками гострої токсичності екстракти трави шавлії відхиленої та шавлії кільчастої можна віднести до практично нетоксичних.
3. Виявлено, що в вивчених дозах (100 мг/кг) екстракт трави шавлії відхиленої не поступається за протизапальною активністю екстракту трави шавлії лікарської.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Imanshahidi M., Hosseinzadeh H.* The pharmacological effects of *Salvia* species on the central nervous system // *Phytother. Res.* – 2006. – V. 20. – P. 427–437.
2. *Стефанов А. В.* Доклинические исследования лекарственных средств: Методические рекомендации. – К.: Авицена, 2002. – 568 с.
3. *Тринус Ф. П., Мохорт Н. А., Клебанов Б. М.* Нестероидные противовоспалительные средства. – К.: Здоров'я, 1975. – 240 с.
4. *Ланач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н.* Статистика в науке и бизнесе. – К.: Морион, 2002. – 640 с.

Надійшла до редакції 03. 10. 2013.

О. М. Семенченко¹, А. А. Цуркан¹, О. А. Кораблева², А. В. Бурмака³

¹ ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев

² Национальный ботанический сад им. Н. Н. Гришко НАН Украины, г. Киев

³ ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины», г. Киев

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТОВ ТРАВЫ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ РОДА *SALVIA* L.

Ключевые слова: противовоспалительная активность, токсичность, шалфей мутовчатый, шалфей отклоненный, шалфей лекарственный, воспаление, боль

АННОТАЦИЯ

Издавна в традиционной медицине виды *Salvia* L. использовали для лечения различных воспалительных заболеваний.

Проведено определение противовоспалительной активности и острой токсичности сухих растительных экстрактов травы шалфея мутовчатого (*Salvia verticillata* L.) и шалфея отклоненного (*Salvia patens* L.) in vivo с использованием экспериментальной модели каррагинин-индуцированного отека у мышей. Показано, что в дозах 100 мг/кг экстракт травы шалфея отклоненного не уступает противовоспалительной активности травы шалфея лекарственного (*S. officinalis* L.), процент изменения к контролю составил 16,99% для экстракта травы шалфея отклоненного, 15,68% для экстракта травы шалфея лекарственного и наименьший – 12,09% для экстракта травы шалфея мутовчатого.

Для экстракта травы шалфея отклоненного противовоспалительная активность и острая токсичность определены впервые. Установлено, что по показателям острой токсичности экстракты травы шалфея мутовчатого и шалфея отклоненного относятся к практически нетоксичным.

О. М. Semenchenko¹, А. А. Tsurkan¹, О. А. Korableva², О. В. Burmaka³

¹ State Institution «Institute of Pharmacology and Toxicology of National Medical Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv

² M. M. Gryshko National botanic garden of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

³ Public Enterprise «The State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv

STUDY THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF HERBAL EXTRACTS OF SOME SPECIES OF THE GENUS *SALVIA* L.

Key words: anti-inflammatory activity, toxicity, *Salvia verticillata* L., *Salvia patens* L., *Salvia officinalis* L., inflammation, pain

ABSTRACT

Salvia L. species have been used for the treatment of various inflammatory ailments in traditional medicine. In order to evaluate this ethnobotanical information the dry herbal extracts from *Salvia verticillata* L. and *Salvia patens* L. were screened for their anti-inflammatory activity and acute toxicity using in vivo experimental models in rats.

For this purpose a carrageenan-induced inflammatory paw edema model was used. The anti-inflammatory activity of herbal extracts of *Salvia verticillata* L. and *Salvia patens* L. has been studied. It is shown that the herbal extract of *Salvia patens* L. is not inferior to the anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. in dose 100 mg/kg.

Percentage of changing to control is – 16,99% for herbal extract of *Salvia patens* L., – 15,68% for herbal extract of *S. officinalis* L. and the lowest – 12,09% for herbal extract of *Salvia verticillata* L.

For herbal extract of *Salvia patens* L. the anti-inflammatory activity and acute toxicity are defined for the first time. Determined that the herbal extracts of *Salvia verticillata* L. and *Salvia patens* L. are practically non toxic by terms of acute toxicity.

Електронна адреса для листування з авторами: o.m.semenchenko@gmail.com

ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИКИ МОРФОЛІНІЙ 2-(5-(4-ПІРИДИЛ)-4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТУ

Ключові слова: 1,2,4-триазоли, фармакокінетика, морфоліній

Впровадження в медичну практику нових високоефективних лікарських засобів є важливою складовою сучасної науки. Дослідження в ряді водорозчинних сполук – похідних 1,2,4-триазолу є перспективним напрямом рішення даної проблеми. На сьогодні відомо, що морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат (Тіометрізол) є досить активною в біологічному аспекті речовиною [3, 4]. Розроблено також метод кількісного визначення даної сполуки в субстанції [5]. Подальше впровадження морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату (Тіометрізолу) в медичну або ветеринарну практику потребує додаткових поглиблених досліджень фармакодинаміки цієї сполуки, що і стало **метою** роботи.

Матеріали та методи дослідження

Вивчення фармакодинаміки морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат (Тіометрізолу) здійснювали на 10 кролях масою від 1,9 кг до 2,4 кг.

Під час проведення експерименту було використано такі нормативні документи: рекомендації комітету з біоетики МОЗ України з експериментальної роботи з використанням тварин, рекомендації ВООЗ, рекомендації Європейської конвенції по захисту тварин, яких використовують в експериментальних цілях [1], а також «Методичні рекомендації по доклінічному вивченню потенційних лікарських засобів» [2].

Морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат вводили одноразово внутрішньом'язово в концентрації 50 мг/кг.

Потім через 15 хв, 45 хв, 1 год, 3 год, 6 год, 8 год, 12 год, 24 год з вухної вени забирали кров в кількості 0,1–0,2 мл. В пробірку з кров'ю додавали 2 мл 96% етанолу та центрифугували за 3 000 об/хв упродовж 15 хв.

З метою дослідження виведення Тіометрізолу було виконано дослідження сечі. Для вивчення екскреції морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату із сечею у кролів після однократного внутрішньом'язового введення сполуки через 3 год, 6 год, 12 год, 24 год, 32 год катетером забирали 1–2 мл сечі. Далі до сечі додавали 3 мл 96% етанолу та центрифугували за 3 000 об/хв протягом 15 хв.

Під час дослідження крові та сечі в зазначені інтервали часу визначали концентрацію морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату спектрофотометричним методом.

Після центрифугування крові, 0,5 мл центрифугата вміщували в кювету, додавали 1,5 мл води очищеної, перемішували та вимірювали оптичну густину одержаного розчину за довжини хвилі 275 нм. Паралельно вимірювали оптичну густину розчину порівняння. Концентрація діючої речовини в розчині порівняння відома (2,4 мг у 100 мл). Розрахунок вмісту діючої речовини в 1 мл сироватки крові здійснювали за формулою:

$$C_{\text{мг/мл}} = \frac{A \cdot C_0 \cdot 0,7 \cdot 2,00}{A_0 \cdot 0,2 \cdot 0,50 \cdot 1 \cdot 100'}$$

де A – оптична густина досліджуваного розчину;

A_0 – оптична густина розчину порівняння;

C_0 – концентрація спектрофотометрованого розчину порівняння морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату (2,4 мг у 100 мл);

l – товщина шару, см.

Результати дослідження та обговорення

На спектрах поглинання зразків сироватки крові, одержаних після введення розчину морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату було зареєстровано характерну смугу поглинання даної сполуки за 275 нм через 15 хв. Подальші дослідження свідчать про поступове зменшення концентрації морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату в динаміці. Таким чином, через 45 хв, 1 год, 3 год, 6 год, 8 год та 12 год після введення морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату, оптична густина за зазначеної довжини хвилі зменшувалася, тобто концентрація сполуки також зменшувалася, а через 24 год поглинання зразка дорівнювало поглинанню інтактного розчину, що свідчить про відсутність морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату в сироватці (рис. 1).

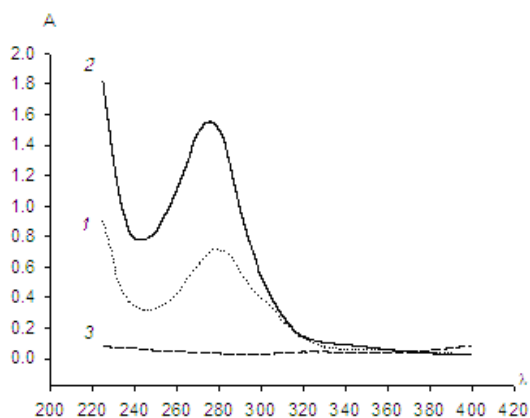


Рис. 1. Спектри поглинання розчину порівняння морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату (1); зразка сироватки через 15 хв (2), через 24 год (3) після введення розчину Тіометрізолу

Результати визначення морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату в сироватці крові наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Результати визначення морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату в сироватці крові тварин

Час забору крові після введення, хв	Вміст Тіометрізолу в сироватці крові тварин, мг/мл
15	1,38
45	0,225
60	0,0829
180 (3 год)	0,0815
360 (6 год)	0,0652
480 (8 год)	0,0485
720 (12 год)	0,0395
1440 (24 год)	–

Після центрифугування сечі 0,5 мл центрифугата вміщували в кювету, додавали 1,5 мл води очищеної, перемішували та вимірювали оптичну густину одержаного розчину за довжини хвилі 275 нм. Паралельно вимірювали оптичну густину розчину порівняння. Розрахунок вмісту діючої речовини в 1 мл сечі здійснювали за формулою:

$$C_{\text{мг/мл}} = \frac{A \cdot C_0 \cdot 0,7 \cdot 2,00}{A_0 \cdot 0,2 \cdot 0,50 \cdot l \cdot 100}$$

де A – оптична густина досліджуваного розчину;

A_0 – оптична густина розчину порівняння;

C_0 – концентрація спектрофотометрованого розчину порівняння морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетату (Тіометрізолу), мг/мл;

l – товщина шару, см.

На спектрах поглинання зразків сечі тварин характерну смугу поглинання морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетату (Тіометрізолу) реєстрували через 6 год після введення розчину Тіометрізолу та через 24 год. Через 32 год поглинання зразка дорівнювало поглинанню інтактного розчину, що свідчить про відсутність сполуки в сечі (рис. 2). Аналізуючи дані, слід зазначити поступове зменшення концентрації морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетату в сечі.

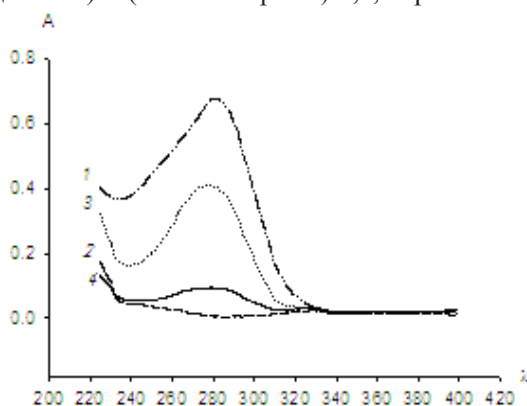


Рис. 2. Спектри поглинання розчину порівняння морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетату (Тіометрізолу) (1); зразка сечі через 3 год (2), через 6 год (3), через 32 год (4) після введення розчину Тіометрізолу

Результати визначення морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетату в сечі тварин наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Результати визначення морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетату в сечі тварин

Час забору сечі після введення Тіометрізолу, год	Вміст Тіометрізолу в сечі тварин, мг/мл
3	0,000850
6	0,0112
12	0,00693
24	0,00801
32	–

Часткове підвищення концентрації морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетату в сечі тварин через 24 год може свідчити про біотрансформацію молекули морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетату, тобто появу в сечі продуктів метаболізму.

Висновок

Проведено експериментальне вивчення фармакодинаміки Тіометризолу. При внутрішньому з'явовому введенні кролям морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетату в концентрації 50 мг/кг визначено, що через 24 год морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетат повністю відсутній в сироватці крові тварин. Окрім того, ця речовина та продукти метаболізму виводяться з організму кролів із сечею. Через 32 год морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетат відсутній в сечі кролів. Таким чином слід відзначити, що досліджений потенційний лікарський засіб є безпечним і його можна застосовувати в медичній практиці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Демченко В. К. Міжнародні юридичні аспекти біоетики / Антологія біоетики / Під ред. Ю. І. Кундієва. – Львов: Бак, 2003 – С. 87.
2. Методичні вказівки по доклінічному вивченню лікарських засобів / Під ред. А. В. Стефанова. – К., 2001. – 567 с.
3. Пат. на корисну модель № 37922 Україна, МПК 2006 C07D 231/00 C07D 249/00 A61K 31/41 A61K 9/00. Морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетат, що має антигіпоксичну активність з термопротекторними властивостями, та його лікарські форми / А. Г. Каплаушенко, В. Д. Лукянчук, С. Я. Рензьяк, Є. Г. Панасенко, О. І. Панасенко; Заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № у 2008 09797; Заявл. 28. 07. 08; Опубл. 10. 12. 08, Бюл. № 23.
4. Пат. на корисну модель № 37927 Україна, МПК 2006 C07D 231/00 C07D 249/00 A61K 31/41. Морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетат, що проявляє антиоксидантну і детоксикуючу активності / А. Г. Каплаушенко, В. Д. Лукянчук, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Л. В. Чадова, Н. В. Рисухіна; Заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № у 2008 09816; Заявл. 28. 07. 08; Опубл. 10. 12. 08, Бюл. № 23.
5. Каплаушенко А. Г., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Розробка методу кількісного аналізу основної речовини і можливих домішок у субстанції морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетату // Фармац. журн. – 2010. – № 2 – С. 49–54.

Надійшла до редакції 10. 10. 2013.

А. Г. Каплаушенко
Запорізький державний медичний університет

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ МОРФОЛИНИЙ 2-(5-(4-ПИРИДИЛ)-4-(2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТИО)АЦЕТАТА

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, морфоліній, фармакокінетика

АННОТАЦИЯ

Современная медицина и фармацевция используют достаточное количество лекарственных средств, которые относятся к разным классам соединений. Однако создание новых высокоэффективных и малотоксичных лекарственных средств с широким спектром биологической активности было и остается важным заданием фармацевтической науки. Особый интерес представляют гетероциклические соединения, а именно производные 1,2,4-тиазола, как потенциальные биологически активные вещества.

Главной целью нашей работы является поиск среди производных 1,2,4-тиазола биологически активных веществ.

Объектом нашего исследования был 2-(5-(пиридин-4-ил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-илтію)ацетат (Тіометризол). Известно, что данное соединение является достаточно активным в би-

ологическом аспекте веществом. В ходе работы изучена фармакодинамика Тиометризола на кролях. Проанализированы спектры поглощения образцов сыворотки крови, полученные после введения раствора морфолиний 2-(5-(пиридин-4-ил)-4-(2-метоксифенил)-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетата и зарегистрирована характерная полоса поглощения данного вещества при 275 нм через 15 минут после введения. На основании спектрофотометрического изучения образцов крови и мочи животных, которым вводили Тиометризол, установлено, что данный потенциальный лекарственный препарат при его внутривенном введении сразу создает максимальную концентрацию в крови и через 32 часа не определяется ни в крови, ни в моче животных, таким образом является нетоксичным и может быть рекомендован для дальнейших испытаний.

A. G. Kaplaushenko
Zaporizhzhia State Medical University

THE STUDY OF PHARMACOKINETICS OF MORPHOLINIUM 2-(5-(4-PYRIDYL)-4-(2-METHOXYPHENYL)-1,2,4-TRIAZOL-3-YLTHIO)ACETATE

Key words: 1,2,4-triazol, morpholinium, pharmacokinetics

ABSTRACT

Present-day medicine and pharmacy use a lot of drugs that belong to different classes of compounds. However, the creation of new high-efficient and low-toxic drugs with wide spectrum of biological activity has been and still is an important task of the pharmaceutical science. Heterocyclic compounds, namely, 1,2,4-thiazole derivatives cause great interest to this regard as potential biologically active substances.

The main purpose of the work is the synthesis of low-toxic and highly-efficient compounds as well as the search of biologically active substances among them.

The object of our study was morpholinium 2-(5-(pyridin-4-yl)-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate (Tiometrizol). It is known that this compound is quite active in the biological aspect of the substance. In the course of our work we studied the pharmacodynamics of morpholinium 2-(5-(pyridin-4-yl)-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate on rabbits. The analysis of the absorption spectra of serum samples, which have been obtained after administration of solution morpholinium 2-(5-(pyridin-4-yl)-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate has been conducted and characteristic absorption band of the substance at 275 nm after 15 minutes has been registered.

It is established by spectrophotometric studying of blood and urine of animals that potential medicine Tiometrizol generates the maximum concentration in blood after intravenous injection and after 24 hours it is not detected in blood also after 32 hours it is not detected in urine of animals. That is why this non-toxic medicine can be recommended for further testing.

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

ВПЛИВ ПЕРИНДОПРИЛУ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ ПЕРЕДСЕРДНИХ КАРДІОМІОЦИТІВ СЕРЦЯ ЩУРІВ ЗІ СПОНТАННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Ключові слова: периндоприл, щури зі спонтанною артеріальною гіпертензією, кардіоміоцит

В сучасній кардіології під час лікування артеріальної гіпертензії (АГ) широко застосовують інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, дія яких спрямована на пригнічення дії ферменту, під впливом якого з реніну утворюється ангіотензин І і в подальшому біологічно активний ангіотензин ІІ. Одним з факторів, які пригнічують секрецію реніну, є натрійуретичні пептиди, зокрема передсердний натрійуретичний пептид (ПНУП). Цей прогормон синтезується в передсердних кардіоміоцитах, де депонується у специфічних секреторних гранулах і виводиться з них у кров. Цей гормон відіграє важливу роль в регуляції кров'яного тиску і має гіпотензивний ефект [11, 13, 26]. Дія ПНУП здійснюється через ренін–ангіотензивну систему, активація якої і відіграє провідну роль у розвитку артеріальної гіпертензії [5, 25, 27]. Найважливішим фактором, який регулює секрецію ПНУП, є механічне розтягування передсердь. Натепер серед факторів, які впливають на розтягування передсердь, виділяють декілька. Частина з них стимулює виділення ПНУП – глюкокортикоїди, ендотеліни, інші – оксид азоту, лептин – інгібують [28]. Ключовим елементом в регуляції секреції ПНУП вважають також гомеостаз внутрішньоклітинного кальцію [26].

Чи мають такі вазоконстриктори, як ангіотензин ІІ і вазопресин, прямий позитивний чи негативний вплив на секрецію ПНУП, точно не визначено [11, 26]. Ця невизначеність пов'язана із суперечливістю даних клінічних та експериментальних досліджень про рівень ПНУП у плазмі крові при гіпертензії. Згідно з одними даними, рівень ПНУП у крові хворих на АГ вищий, ніж у контрольній групі без підвищеного тиску [2, 3, 7, 20]. Інші автори наводять дані про знижений рівень ПНУП у плазмі при АГ [12, 14, 18, 20, 23]. Ці розбіжності обумовлені низкою причин. По-перше, на ранніх стадіях розвитку АГ активація викиду цього гормону у кров є компенсаторною відповіддю на підвищену секрецію реніну, спрямованої на блокування вазоконстрикції і цим самим знижуючи ризик розвитку АГ [1, 21]. Відзначено зворотню залежність рівня ПНУП у плазмі від ступеня тяжкості серцевої недостатності [4, 7]. Мінливість рівня ПНУП пояснюють також неоднорідністю внутрішньосудинної концентрації цього гормону по всім артеріо-венозним судинам внаслідок дуже швидкого його виведення [10]. Ще однією причиною можуть бути різні методи визначення вмісту ПНУП та його різних форм [9].

У зв'язку з цим, **метою** дослідження було вивчення особливостей ультраструктурної організації передсердних кардіоміоцитів у щурів зі САГ без та після застосування периндоприлу.

Матеріали та методи дослідження

Методом електронної мікроскопії досліджено 10 нормотензивних щурів лінії WKY та 10 щурів лінії НІСАГ зі спонтанною генетично зумовленою артеріальною гіпертензією (САГ) та 10 щурів зі САГ, які на протязі 64 діб отримували периндоприл у дозі 1 мг/кг. Тварин утримували і виводили з експерименту згідно з етичними вимогами проведення експериментів на тваринах в стандартних умовах віварію Націо-

нального медичного університету імені О. О. Богомольця. В експерименті були задіяні щури масою 190–210 г. Артеріальний тиск (АТ) вимірювали на хвостовій артерії за допомогою гумової манжети та плетизмографа без наркотизації.

Досліджували міокард правого передсердя. Матеріал фіксували у 2,5%-му розчині глютарового альдегіду з подальшою дофіксацією в розчині OsO₄ за Мілонінгом, обробляли згідно зі загальноприйнятою для електронномікроскопічних досліджень методикою та заключали у суміш епону й аралдиту. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультратомі LKB, контрастували ураніацетатом та цитратом свинцю і фотографували на електронному мікроскопі ПЕМ-125 К (Україна). Стереологічні показники одержували за допомогою програми КАРРА. Морфометрично оцінювали такі показники: об'ємна щільність міофібрил та мітохондрій та їх співвідношення в кардіоміоцитах; кількість мітохондрій в одиниці площі кардіоміоциту та площу їхнього зрізу; довжина саркомерів; діаметр каналців саркоплазматичної сітки; кількість специфічних передсердних гранул у стандартній ділянці цитоплазми кардіоміоцита, відсоткове співвідношення I та II типів з III типом, площу їхнього зрізу. Статистичну обробку матеріалу здійснювали методом варіаційної статистики з використанням критерію Ст'юдента.

Результати дослідження та обговорення

У щурів лінії НІСАГ без застосування периндоприлу артеріальний тиск дорівнював $155 \pm 2,0$ мм рт. ст., що достовірно вище АТ у контрольних нормотензивних щурів лінії WKY, де він становив $104 \pm 1,8$ мм рт. ст. Після застосування периндоприлу АТ був значно нижчий ($138 \pm 4,0$ мм.рт.ст.), ніж у щурів без периндоприлу ($155 \pm 5,0$ мм рт. ст.).

Об'єм, який займають міофібрили в кардіоміоцитах міокарда правого передсердя щурів зі САГ зменшувався до $29,62 \pm 0,93\%$ проти $33,88 \pm 0,44\%$ у контролі. Застосування периндоприлу сприяє частковому відновленню вмісту міофібрил у кардіоміоцитах правого шлуночка: об'ємна щільність міофібрил дорівнює $31,74 \pm 0,66\%$, що значно більше, ніж у щурів зі САГ, але менше, ніж контрольний показник (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Морфометричні показники кардіоміоцитів у міокарді правого передсердя щурів досліджуваних груп

Група тварин	Об'ємна щільність міофібрил, %	Довжина саркомера, мкм	Мітохондрії			МТ/МФ
			Об'ємна щільність, %	Кількісна щільність, 10 ⁻² /мкм ²	Площа, 10 ⁻² мкм ²	
Контроль	$33,88 \pm 0,44$	$0,92 \pm 0,003$	$21,70 \pm 0,37$	$79,59 \pm 1,43$	$28,60 \pm 0,43$	$0,82 \pm 0,02$
Щури зі САГ	$29,62 \pm 0,93^*$	$1,08 \pm 0,003^*$	$20,09 \pm 0,91$	$117,7 \pm 4,72^*$	$17,99 \pm 0,19^*$	$0,76 \pm 0,03^*$
Щури зі САГ+периндоприл	$31,74 \pm 0,66^{***}$	$1,02 \pm 0,007^{***}$	$19,32 \pm 1,20$	$77,92 \pm 2,06^{**}$	$25,34 \pm 0,21^{***}$	$0,69 \pm 0,02^{***}$

Примітка.* – Статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($P < 0,05$);

** – статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів зі САГ ($P < 0,05$).

Перескорочень міофібрил, в основному, не спостерігали, а частина саркомерів демонструє розслаблення. Про це свідчить значне збільшення показника середньої довжини саркомерів порівняно з контролем (табл. 1). У щурів зі САГ та за застосування периндоприлу у щурів зі САГ в кардіоміоциті відсутні саркомери до 0,7 мкм і збільшене число розтягнутих саркомерів, довжина яких коливається від 1,7 до 2,2 мкм. Водночас периндоприл зменшує поширеність розслаблених міофібрил, ознакою чого є значне зниження показника довжини саркомерів (табл. 1) та числа довгих саркомерів з 24% до 14%, порівняно з контрольними щурами зі САГ.

На ультраструктурному рівні в розслаблених саркомерах, як і у перескорочених, не розрізняється Н-зона, але відстань між Z-пластинками збільшена (рис. 1, А, Б).

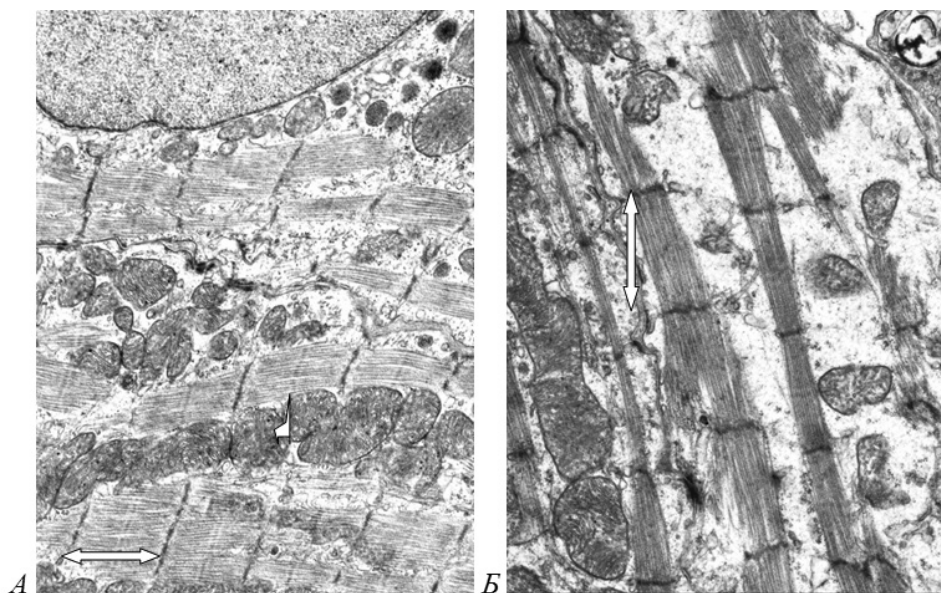


Рис. 1. Фрагменти кардіоміоцитів міокарда правого передсердя щурів зі САГ:

А – саркомери (\longleftrightarrow), де чітко розрізняється Н-зона (\blacktriangleright); Б – саркомери зі збільшеною відстанню між Z-пластинками (\updownarrow), де не розрізняється Н-зона

Позитивно впливає периндоприл і на енергетичний апарат кардіоміоцитів правого передсердя щурів зі САГ. Слід зазначити, що у щурів зі САГ значних деструктивних змін зовнішніх та внутрішніх мембран крист мітохондрій не відбувається (рис. 1 А, Б), а зміни, в основному, стосуються перерозподілу мітохондрій за кількістю та розмірами. Так, у щурів зі САГ спостерігають значне зменшення середньої площі, що відбувається на фоні збільшення їх кількості порівняно з контролем. Внаслідок того, що зменшення розмірів та збільшення числа мітохондрій мають приблизно однакову виразність, їх об'ємна щільність залишається статистично однотипною з контролем (табл. 1). Це дає підстави вважати, що збільшення числа мітохондрій зумовлено їхньою фрагментацією.

Периндоприл у разі застосування у щурів зі САГ сприяє поверненню показників, що характеризують мітохондрії, до контрольних величин, хоча їхня площа повністю не повертається до контролю. Але ці відмінності не такі значні, як у контрольних щурів зі САГ (табл. 1).

Внаслідок того, що відновлення вмісту міофібрил після застосування периндоприлу у щурів зі САГ відбувається більшою мірою, ніж мітохондрій, співвідношення їхніх об'ємів залишається значно меншим, ніж у контролі (табл. 1).

Діаметр каналців саркоплазматичної сітки в кардіоміоцитах правого передсердя контрольних щурів дорівнює $7,88 \pm 0,01 \cdot 10^{-2}$ мкм, у щурів зі САГ збільшуються до $8,14 \pm 0,07 \cdot 10^{-2}$ мкм. Це зумовлено збільшенням відсотка каналців з діаметром вище середнього показника, а саме 0,11–0,18 мкм. Периндоприл спричинює подальше збільшення середнього діаметра каналців до $10,47 \pm 0,02 \cdot 10^{-2}$ мкм внаслідок появи каналців зі ще більшим діаметром.

Особливістю кардіоміоцитів правого передсердя є наявність у них секреторних гранул, які містять ПНУП і які динамічно реагують на дію різних чинників. Гранули розташовуються, як правило, у вигляді скупчень, в яких кількість гранул варіює. У контрольних щурів більшість кардіоміоцитів містить такі гранули. Приблизно по-

ловина фрагментів кардіоміоцитів містить до 20 гранул у скупченні, друга половина фрагментів містить до 40, 60 та більше гранул. В середньому в одному стандартному фрагменті кардіоміоцитів контрольних щурів міститься 30 гранул. У щурів зі САГ кількість грануловмісних кардіоміоцитів значно менша, ніж у контролі, а в скупченнях міститься до 20 гранул, внаслідок чого їх середня кількість у стандартному фрагменті кардіоміоциту дорівнює 8. Після дії периндоприлу кількість кардіоміоцитів, що містять гранули та середня кількість гранул у скупченні аналогічні контрольним – 31 гранула у скупченні. Водночас розподіл фрагментів кардіоміоцитів за кількістю гранул в контролі та у щурів зі САГ після застосування периндоприлу дещо різниться. В останніх більш, ніж третина скупчень містять до 20 гранул і майже половина складаються з 40–60 гранул.

Для того, щоб більш детально оцінити вплив периндоприлу на стан секреторних передсердних гранул, необхідно проаналізувати зміни співвідношень різних типів гранул. Як і у контрольних тварин, так і за застосування периндоприлу у щурів зі САГ в кардіоміоцитах розрізняють три типи гранул: електроннощільні гранули, оточені мембраною; гранули з підмембранним прозорим обідком; безмембранні гранули (рис. 2). У зв'язку з тим, що I та II типи гранул подекуди складно розрізнити, їх кількісний аналіз проводили сумісно.

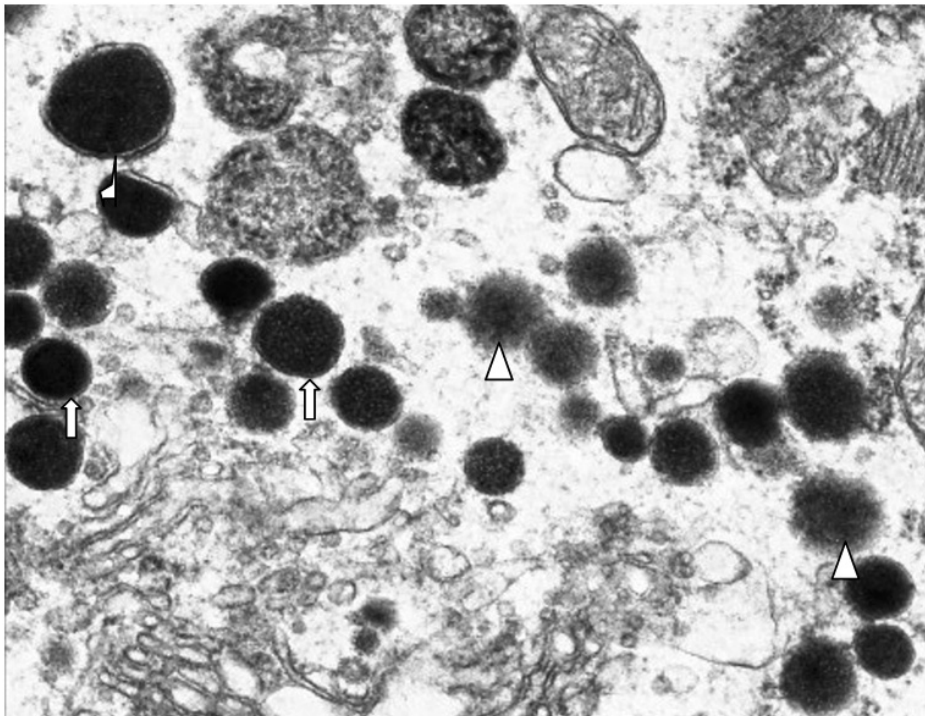


Рис. 2. Фрагмент кардіоміоциту міокарда правого передсердя щурів зі САГ, які отримували периндоприл:
передсердні секреторні гранули I типу (\uparrow), II типу (\blacktriangle), III типу (\triangle)

У контрольній групі 61% гранул відносяться до I та II типів, а їхня середня площа дорівнює $3,41 \pm 0,01 \cdot 10^{-2}$ мкм². III тип гранул становить 39% за їхньої середньої площі $2,42 \pm 0,02 \cdot 10^{-2}$ мкм². У щурів зі САГ переважають гранули III типу (68%), а I та II типи становлять 32%. При цьому середня площа їх значно менша, а гранул типу III більша, ніж у контролі (табл. 2). Введення периндоприлу значною мірою нормалізує кількісні показники гранул. Середня площа всіх типів гранул повертається до контролю: збільшується середня площа I та II типів до $3,41 \pm 0,02 \cdot 10^{-2}$ мкм² та зменшується площа III типу гранул до $2,51 \pm 0,03 \cdot 10^{-2}$ мкм², що значно відрізняє їх від нелікованих тварин (табл. 2).

Кількісні показники передсердних гранул в кардіоміоцитах правого передсердя щурів досліджуваних груп

Група тварин	Число гранул у стандартному фрагменті	Співвідношення гранул, %		Середня площа гранул, 10^{-2} мкм ²	
		I, II типи	III тип	I, II типи	III тип
Контроль	30	61	39	3,41±0,01	2,42±0,02
Щури зі САГ	8	32	68	2,45±0,03*	2,70±0,01*
Щури зі САГ + периндоприл	31	46	54	3,41±0,02**	2,51±0,03**

П р и м і т к а. * – Статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($P < 0,05$); ** – статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів зі САГ ($P < 0,05$).

Слід відмітити, що зменшення кількості передсердних гранул в кардіоміоцитах контрольних щурів зі САГ супроводжується появою значного числа фагосом в ділянках скупчення гранул (рис. 3).

У щурів зі САГ, які отримували периндоприл, в кардіоміоцитах фагосоми відсутні.

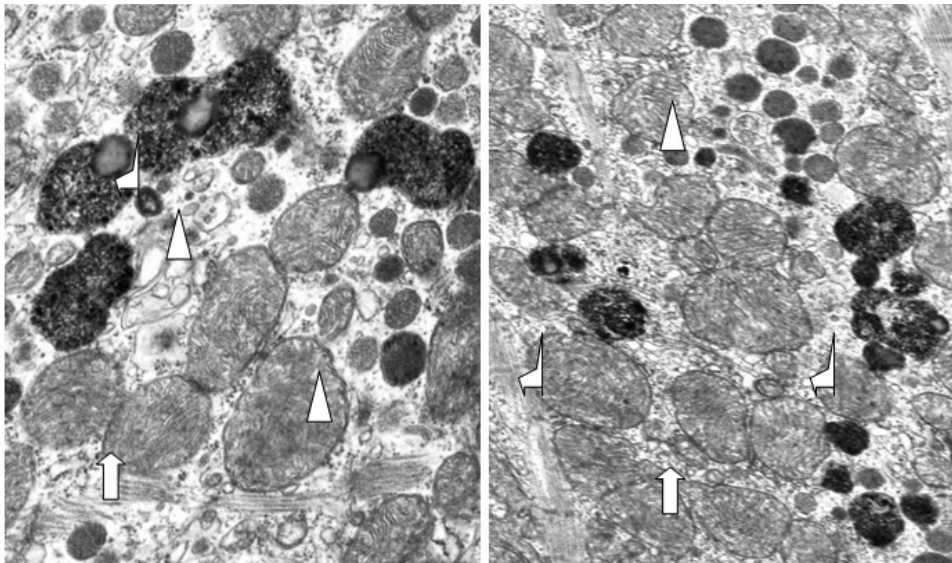


Рис. 3. Фрагмент кардіоміоциту міокарда правого передсердя щурів зі САГ: передсердні секреторні гранули (Δ), мітохондрії (\uparrow), фагосоми (\blacktriangle)

Таким чином, у щурів зі САГ кількість міофібрил в передсердних кардіоміоцитах зменшена, що може бути зумовлено відсутністю в передсердних кардіоміоцитах ділянок різко перескорочених сакромерів. Щодо мітохондрій, то характер змін свідчить, що збільшення їх кількості при пропорційному зменшенні розмірів пов'язано з фрагментацією мітохондрій. І хоча в передсердних кардіоміоцитах щурів зі САГ мітохондрії переважно без деструктивних змін і відсутні гіпертрофовані набряклі органели, їхні фрагментовані форми є ознакою порушень рівноваги процесів злиття та поділу цих органел. Відомо, що для підтримки нормальної функції мітохондрій необхідні постійні процеси мітохондріального злиття і поділу, а зрівноваженість їх є важливим механізмом підтримки клітинного гомеостазу [6, 8, 15]. Порушення балансу цих процесів у бік блокування злиття мітохондрій може призвести до дисфункції клітин та розвитку захворювань, зокрема серцевої недостатності [6, 19].

Периндоприл значною мірою сприяє відновленню вмісту міофібрил в передсердних кардіоміоцитах щурів зі САГ та поверненню кількісних та розмірних показників мітохондрій до контрольних величин, хоча розміри цих органел все ж не досягають контролю. Тобто, периндоприл значною мірою знімає блокування процесів злиття мітохондрій, тим самим позитивно впливаючи на клітинний метаболізм. Нормалізуючи процеси мітохондріального поділу, периндоприл впливає і на гомеостаз Ca^{2+} . Роботи останніх років показали, що мітохондрії, окрім своєї основної функції – енергоутворення, мають життєво важливе значення для цілої низки регуляторних шляхів, зокрема регулюючи просторово-часові властивості відповіді мітохондріального Ca^{2+} і, таким чином, фізіологічні й патологічні наслідки сигналів клітинного Ca^{2+} [6, 19]. Припущення, що периндоприл впливає на внутрішньоклітинний обмін кальцію, співпадає з даними про обмежене вивільнення кальцію з каналців саркоплазматичної сітки у разі блокади ренін–ангіотензивної системи [10].

В наших дослідженнях в міокарді правого передсердя щурів зі САГ різко знижена як кількість кардіоміоцитів, які містять передсердні секреторні гранули, так і їх кількість в цих клітинах. Дані про кореляцію між внутрішньоклітинним вмістом гранул та рівнем ПНУП у крові поодинокі та свідчать про зворотний взаємозв'язок між цими показниками [16, 17, 22]. Тобто, активне виведення вмісту гранул призводить до підвищення його у крові. Слід відзначити, що суттєве зменшення кількості гранул в кардіоміоцитах в наших дослідженнях супроводжується перерозподілом співвідношення різних типів гранул: у щурів зі САГ, на відміну від контрольних тварин, переважає третій тип гранул, тобто гранул, з яких дифундує пептид. Це може бути ознакою того, що у щурів зі САГ процеси секреції переважають над синтезом ПНУП. Гранули I та II типу, тобто юні гранули, тільки сформовані (I тип) та зрілі, що відповідають за депонування гормону (II тип), зменшені не тільки у кількості, а й у розмірах. Це дає підстави припустити, що відбувається секреція пептидів, які не встигають дозрівати. Підтвердженням цього є наявність у зоні розташування таких гранул значного числа фагосом, які елімінують неповноцінні пептиди. Порушення синтезу ПНУП може бути зумовлено змінами внутрішньоклітинного кальцієвого гомеостазу, яке притаманне гіпертензивному стану, оскільки відомо, що саме кальційзалежні механізми мають важливе значення для формування та дозрівання гранул [24, 29, 30].

Периндоприл значною мірою сприяє збільшенню числа гранул, відновленню співвідношення їхніх різних типів та поверненню їхніх розмірів до контрольних показників. Не спостерігають після застосування периндоприлу і фагосом. Тобто, периндоприл відновлює процеси синтезу та секреції ПНУП у щурів зі САГ, що відбувається внаслідок нормалізації кальцієвого обміну в передсердних кардіоміоцитах.

В и с н о в к и

1. В передсердних кардіоміоцитах правого передсердя щурів зі САГ деструктивні зміни скоротливого апарату не мають значної поширеності. Міофібрили, в основному, організовані у саркомери без виразних ознак перескорочення. Мітохондрії, хоча і зберігають цілісність зовнішніх мембран, зазнають фрагментації внаслідок порушень процесів поділу та злиття, що може призвести до дисфункції кардіоміоцитів.

2. Найбільших змін в передсердних кардіоміоцитах щурів зі САГ зазнають специфічні передсердні гранули, кількість яких різко зменшена. Переважання гранул III типу, тобто дифундуючих, на фоні зменшення розмірів гранул I та II типу, а також наявність значного числа фагосом в ділянках розташування гранул свідчить про порушення процесів синтезу та секреції ПНУП.

3. Периндоприл при застосуванні сприяє відновленню ультраструктурних показників, що характеризують міофібрили та мітохондрії, хоча повністю не запобігає розвиткові змін.

4. У щурів зі САГ після застосування периндоприлу відновлюються до контрольних показників розміри гранул та їх кількість у кардіоміоцитах. Водночас, гранули III типу, хоча і меншою мірою, ніж у щурів зі САГ, переважають над гранулами I та II типу, тобто процеси виведення ПНУП більш виражені порівняно з контролем.

ЛІТЕРАТУРА

1. Березин А. Е., Фуштей И. М. Предсердный натрийуретический пептид и ремоделирование миокарда у больных с сердечной недостаточностью, диссоциированной с ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 1999. – № 2. – С. 35–38.
2. Скворцов А. А., Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н. Система натрийуретических пептидов. Патофизиологическое и клиническое значение при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. – 2003. – № 8. – С. 82–92.
3. Чазов Е. И. Болезни сердца и сосудов. Рук-во для врачей в 4 томах. Т. 1. – М.: Медицина, 1992 – 448 с.
4. Целуйко В. И., Кремень Л. Н., Киношенко К. Ю. Влияние терапии на уровень предсердного натрийуретического пептида и активность ангиотензинпревращающего фермента у больных с сердечной недостаточностью сердца // Кардиология. – 2003. – № 2. – С. 41–50.
5. Becari C., Oliveira E. B., Salgado M. C. Alternative pathways for angiotensin II generation in the cardiovascular system // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2011. – V. 44. – P. 914–919.
6. Benard G., Karbowski M. Mitochondrial fusion and division: regulation and role in cell viability // Semin. Cel. Dev. Boil. – 2009. – V. 20. – P. 365–374.
7. Cantin M., Garcia R., Thibault G. et al. Atrial natriuretic factor in experimental and human hypertension // Eur. Heart. J. – 1988. – V. 9. – P. 21–27.
8. Chen L., Knowlton A. A. Mitochondrial Dynamics in Heart Failure // Congest Heart Fail. – 2011. – V. 17. – P. 257–261.
9. Clerico A., Iervasi G. Alterations in metabolic clearance of atrial natriuretic peptides in heart failure: how do they relate to the resistance to atrial natriuretic peptides? // J. Card. Fail. – 1995. – V. 1. – P. 323–328.
10. Clerico A., Iervasi G., Pilo A. Turnover studies on cardiac natriuretic peptides: methodological, pathophysiological and therapeutical considerations // Curr. Drug. Metab. – 2000. – V. 1. – P. 85–105.
11. Dietz J. R. Review Mechanisms of atrial natriuretic peptide secretion from the atrium // Cardiovasc. Res. – 2005. – V. 68. – P. 8–17.
12. Hsieh J.C., Wang J. H., Lee C. J. et al. Low serum long – acting natriuretic peptide level correlates with metabolic syndrome in hypertensive patients: a cross – sectional study // Arch. Med. Res. – 2013. – V. 44. – P. 215–220.
13. Hu G., Xu X., Liang X. et al. Associations of plasma atrial natriuretic peptide and electrolyte levels with essential hypertension // Exp. Ther. Med. – 2013. – V. 5. – P. 1439–1443.
14. Kailash N. Pandey guanylyl cyclase atrial natriuretic peptide receptor – a: role in the pathophysiology of cardiovascular regulation // J. Physiol. Pharmacol. – 2011. – V. 89. – P. 557–573.
15. Karbowski M. Mitochondria on guard: role of mitochondrial fusion and fission in the regulation of apoptosis // Adv. Exp. Med. Biol. – 2010. – V. 68. – P. 131–142.
16. Kovács J., Behm R., Gomba S. Comparison of the effect of hypoxia on the secretion of the atrial natriuretic factor in spontaneously hypertensive and normotensive rats // Acta Physiol. Hung. – 1991. – V. 78. – P. 359–368.
17. Lee J., Lim S. C., Jeong H. S. et al. Long – term effects of pentobarbital anesthesia on the atrial natriuretic peptide system in rats // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1994. – V. 20. – P. 62–66.
18. Macheret F., Heublein D., Costello-Boerrigter L. C. et al. Human hypertension is characterized by a lack of activation of the antihypertensive cardiac hormones ANP and BNP // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – V. 60. – P. 1558–1565.
19. Morgan K. G. The role of calcium in the control of vascular tone as assessed by the Ca²⁺ indicator aequorin // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1990. – V. 4. – P. 1355–1362.
20. Muscholl M. W., Schunkert H., Muders F. et al. Neurohormonal activity and left ventricular geometry in patients with essential arterial hypertension // Am. Heart. J. – 1998. – V. 135. – P. 58–66.
21. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1992. – V. 20. – P. 248–254.

22. Penner S. B., Thliveris J. A., McKenzie J. K., Smyth D. D. Atrial – specific granule number and plasma atrial natriuretic peptide in rats: effects of beta – adrenoceptor blockade and sodium intake // *Anat. Rec.* – 1990. – V. 228. – P. 418–424.

23. Reiss U., Stimpel M. Is there a clinical indication for the determination of atrial natriuretic peptide? // *Schweiz Rundsch. Med. Prax.* – 1993. – V. 82. – P. 755–758.

24. Seul K. H., Han J. H., Kang K. Y. et al. Regulation of ANP secretion by cardiac Na⁺/Ca²⁺ exchanger using a new controlled atrial model // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2003. – V. 284. – P. 31–40.

25. Kevin K. H., Kam Bryan P. Yan., Yat-Yin Lam. Renin–angiotensin–aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status // *Br. J. Pharmacol.* – 2010. – V. 160. – P. 1273–1292.

26. Thibault G., Amiri F., Garcia R. Regulation of natriuretic peptide secretion by the heart // *Annu. Rev. Physiol.* – 1999. – V. 61. – P. 193–217.

27. Wolny A., Clozel J. P., Rein J. et al. Functional and Biochemical Analysis of Angiotensin II–Forming Pathways in the Human Heart Circulation Research. – 1997. – V. 80. – P. 219–227.

28. Yuan K., Yu J., Shah A. et al. Leptin reduces plasma ANP level via nitric oxide – dependent mechanism // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2010. – V. 298. – P. 1007–1016.

29. Yu Z., Zhong C. S. Relative changes between calcium content and number of atrial specific granules induced by water and salt loading // *Sheng. Li. Xu.e Bao.* – 1995. – V. 47. – P. 463–470.

30. Zhong C. S., Yu Z., Yu W. Q., Ling Y. P. Atrial specific granules are an intracellular calcium store // *Sheng. Li. Xue. Bao.* – 1994. – V. 46. – P. 30–35.

Надійшла до редакції 04. 10. 2013.

Р. С. Довгань, И. С. Чекман, С. М. Чухрай, В. В. Ткаченко
Національний медичинський університет імені А. А. Богомольця, г. Київ

ВЛИЯНИЕ ПЕРИНДОПРИЛА НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ ПРЕДСЕРДНЫХ КАРДИОМИОЦИТОВ
СЕРДЦА КРЫС СО СПОНТАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Ключевые слова: периндоприл, крысы со спонтанной артериальной гипертензией, кардиомиоцит

АННОТАЦИЯ

Артериальная гипертензия остается одной из наиболее распространенных патологий среди заболеваний сердечно-сосудистой системы. Вместе с ишемической болезнью сердца и стенокардией приводит к развитию негативных морфологических изменений в сердечной мышце.

Методом электронной микроскопии исследовано 7 нормотензивных крыс линии WKY, 7 крыс линии НИСАГ со спонтанной артериальной гипертензией и 7 крыс со спонтанной артериальной гипертензией, которые в течение 60 суток получали периндоприл в дозе 1 мг/кг. Электронно-микроскопически исследовали миокард правого предсердия. Материал фиксировали в 2,5% растворе глютарового альдегида с последующей в фиксации в растворе OsO₄ по Милонингу, обрабатывали согласно общепринятой для электронно-микроскопических исследований методике и заключали в смесь эпона и аралдита. Морфометрически оценивали такие показатели: объемная плотность миофибрил, митохондрий и их соотношение в кардиомиоцитах, количество митохондрий в единице площади кардиомиоцитов и площадь их среза; длина саркомеров, диаметр канальцев саркоплазматической сети, количество специфических предсердных гранул в стандартной области цитоплазмы кардиомиоцитов, процентное соотношение типов гранул, площадь их среза. Статистическая обработка материала осуществлялась методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

У крыс линии НИСАГ без применения периндоприла артериальное давление было $155 \pm 2,0$ мм рт. ст., что достоверно выше артериального давления у контрольных нормотензивных крыс линии WKY – $104 \pm 1,8$ мм рт. ст. После применения периндоприла артериальное давление было значительно ниже – $138 \pm 4,0$ мм рт. ст., чем у крыс без периндоприла – $155 \pm 5,0$ мм рт. ст. Установлено, что у крыс со спонтанной артериальной гипертензией в предсердных кардиомиоцитах деструктивные изменения сократительного аппарата не имеют значительной ра-

спространенности. Митохондрии, хотя и сохраняют целостность внешних мембран, подвергаются фрагментации вследствие нарушений процессов разделения и слияния, что может привести к дисфункции кардиомиоцитов. Наибольшие изменения в предсердных кардиомиоцитах крыс со спонтанной артериальной гипертензией испытывают специфические предсердные гранулы, количество которых резко уменьшено. Преобладание гранул III типа, т. е. диффундирующих, на фоне уменьшения размеров гранул I и II типа, а также наличие значительного числа фагосом в участках расположения гранул свидетельствуют о нарушении процессов синтеза и секреции предсердного натрийуретического пептида. Применение периндоприла в значительной степени способствует восстановлению ультраструктурных показателей, характеризующих миофибриллы и митохондрии, хотя полностью не предотвращают развитие негативных изменений. У крыс со спонтанной артериальной гипертензией после применения периндоприла возвращаются к контрольным показателям размеры гранул и их число в кардиомиоцитах. В то же время гранулы III типа, хотя и в меньшей степени, чем у крыс без применения периндоприла, преобладают над гранулами I и II типа, то есть процессы выведения предсердного натрийуретического пептида более выражены по сравнению с контролем.

Периндоприл оказывает положительное влияние на качественные и количественные показатели состояния миофибрилл, митохондрий, канальцев саркоплазматического ретикула кардиомиоцитов правого предсердия крыс со спонтанной артериальной гипертензией и их восстановление почти до контрольных показателей.

*R. S. Dovhan, I. S. Chekman, S. M. Chukhrai, V. V. Tkachenko
Bogomolets National Medical University, Kyiv*

EFFECT OF PERINDOPRIL ON THE ULTRASTRUCTURE OF CARDIOMYOCYTES IN THE ATRIUM OF RATS WITH SPONTANEOUS ARTERIAL HYPERTENSION

Key words: rats, spontaneous arterial hypertension, perindopril, electronic microscopy, morphometry, atrial myocytes

ABSTRACT

Hypertension is closely associated with progressive remodeling of the heart and blood vessels and the development of myocardial hypertrophy, increased cardiomyocyte size and weight, the development of negative morphological changes in the heart muscle

By electron microscopy and morphometric analysis the left ventricular was investigated in 3 groups of animals (7 in each group): control (normotensive rats), rats with ISIAH, ISIAH with rats treated with perindopril dissolved in water in a dose of 1 mg / kg through gastral tube once a day during 60 days. Blood pressure was measured in the tail artery with a rubber cuff and plethysmograph without anesthesia at the beginning of the experiment and before the withdrawal of animals from the experiment. The material was fixed in 2.5 % sodium hyaluronate followed with fixation in OsO₄ solution for Miloninohom, treated according to conventional electron microscopic studies technique. Stereology parameters (volume density of myofibrils and mitochondria and their relationship in cardiomyocytes, the number of mitochondria per unit area and the area of cardiomyocytes cut; sarcomers length, diameter of tubular sarcoplasmic mesh) obtained using the program Kappa. Statistical analysis was carried out using material variation with using Student's criteria.

Perindopril in the dose 1 mg/kg for 60 days was investigated by using electronic microscopy and morphometric analysis. Perindopril administration has decreased the arterial blood pressure to 138±4.0 mm Hg vs 155.5±2.0 mm Hg in untreated rats, although the BP remained higher than in normotensive WKY rats (104.2±1.8 mm Hg). The destructive changes in the contractility apparatus were found to be not particularly common in the cardiomyocytes of the atrium with spontaneous arterial hypertension. Myofibrils were mostly organised in sarcomeres with no signs of overcontraction. Mitochondria had their integral outer membranes preserved, nevertheless, they were subject to fragmentation caused by an impairment of the division and fusion processes, which might have resulted in cardiomyocyte dysfunction. Most substantial changes in the atrial myocytes of rats with spontaneous arterial hypertension were observed in specific atrial granules – their quantity was substantially reduced. The prevalence of type III granules (diffusing) against the background of the reduction of the size of type I and type II granules and the occurrence of significant number of phagosomes in the granule areas testified to the impairment of the processes of synthesis and secretion of atrial natriuretic peptide (ANP). Perindopril favored the recovery of the fine structural characteristics of myofibrils and mitochondria, although it failed to avoid changes completely. Perindopril substantially releases the block of mitochondria fusion processes thus having a positive influence on the cell metabolism. Normalising the processes of mitochondrial division, Perindopril influences on the Ca²⁺ homeostasis. Perindopril also increases the number of atrial granules and a recovery of granule type ratio and their size back to the control values. No phagosomes were observed after treatment. I.e., Perindopril recovered the processes of synthesis and secretion of ANP in rats with arterial hypertension as a result of the normalisation of calcium metabolism in the atrial myocytes.

Perindopril exerts a positive influence on the qualitative and quantitative indicators of the state of myofibrils, mitochondria, tubules of the sarcoplasmic reticulum and atrial granules in the cardiomyocytes of the right atrium of rats with spontaneous arterial hypertension recovering them almost to the control levels.

Електронна адреса для листування з авторами: Lizzaa@meta.ua

ПАМ'ЯТІ ТАМАРИ КОСТЯНТИНІВНИ СЕМЕНЮК



10 листопада 2013 року пішла з життя чудова людина та почесний співробітник «Фармацевтичного журналу» Тамара Костянтинівна Семенюк. Її смерть завдала великого болю та жалю всім теперішнім та колишнім працівникам редакції «Фармацевтичного журналу», фармацевтичній спільноті та особливо близьким та рідним Тамари Костянтинівни.

Тамара Костянтинівна Семенюк народилася 28 лютого 1933 року в м. Києві в родині робітників. Після закінчення школи вступила до Київського педагогічного інституту, який в 1955 р. вона закінчила. Протягом 1955–1956 рр. працювала за направленням в сільській школі. З 1956 по 1958 рр. – в книжковому магазині на вулиці Хрещатик в м. Києві, з 1958 по 1961 рр. – в товаристві «Знання».

Все наступне життя Тамара Костянтинівна віддала плідній праці в «Фармацевтичному журналі» на посаді редактора. Глибокий досвід, талант редактора, постійна готовність допомогати колегам та молоді – головні складові високого авторитету, яким користувалася Тамара Костянтинівна в нашій редколегії та редакції.

Все життя Тамари Костянтинівни Семенюк – яскравий приклад відданості обраній справі та власним переконанням.

Завдяки її самовідданій праці «Фармацевтичний журнал» став одним з кращих фахових наукових видань, що сприяло розвитку фармацевтичної справи в країні.

В нашій пам'яті залишиться світлий образ Тамари Костянтинівни. Ми пам'ятаємо її як енергійну, працелюбну, самовіддану, чуйну та уважну людину. Вона завжди з великим теплом та відповідальністю відносилася до фармацевтичних наукових працівників – авторів статей «Фармацевтичного журналу».

Тамара Костянтинівна дуже любила нашу молодь і всі свої знання та багаторічний досвід передавала їй. Ми знали її як уважного та вірного друга для багатьох людей.

Уболіваємо в зв'язку зі смертю Семенюк Тамари Костянтинівни, висловлюємо щирі та глибокі співчуття всім рідним та близьким.

Світла пам'ять про Тамару Костянтинівну Семенюк залишиться назавжди в наших серцях.

*Редакція «Фармацевтичного журналу»,
ДП «Державний експертний центр МОЗ України»,
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика,
ДП «Державний науковий центр лікарських засобів та медичної продукції»,
Національний фармацевтичний університет,
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця,
Запорізький державний медичний університет,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського,
Івано-Франківський національний медичний університет,
Українська військово-медична академія,
Харківська медична академія післядипломної освіти,
Корпорація «Артеріум»,
Фармацевтична спільнота України*

ПАМ'ЯТІ ВИДАТНОГО ФАРМАКОГНОСТА, ПЕДАГОГА І НАУКОВЦЯ – ЛАДНОЇ-РОГОВСЬКОЇ ЛЮБОВІ ЯКІВНИ



15 жовтня 2013 року на 83 році пішла з життя колишній декан заочного фармацевтичного факультету, завідувач кафедри фармакогнозії і ботаніки професор, доктор фармацевтичних наук Ладна-Роговська Любов Яківна.

Любов Яківна народилась у селі Запсілля Краснопільського району Сумської області. У 1949 р., після закінчення середньої школи, приїхала до Львова і успішно склавши вступні іспити, стала студенткою фармацевтичного факультету Львівського державного медичного інституту. Під час навчання виявила зацікавлення до наукових досліджень, що проводились на факультеті, активно займалась громадською роботою.

У 1954 р. закінчила з відзнакою навчання в інституті й того самого року вступила до аспірантури на кафедру фармацевтичної хімії своєї Alma Mater. Наставником і керівником її наукових досліджень був визначний вчений світового рівня у галузі синтезу нових біологічно активних речовин, доктор фармацевтичних наук, професор М. М. Туркевич. Після закінчення аспірантури з 1957 р. працювала асистентом, а з 1966 по 1970 рр. – доцентом кафедри фармацевтичної хімії. Одночасно була деканом заочного фармацевтичного факультету. З 1970 до 1996 рр. працювала завідувачем кафедри фармакогнозії з основами біохімії лікарських рослин. 1975 року Любов Ладна-Роговська захистила докторську дисертацію і згодом (1977 р.) отримала вчене звання професора.

Під керівництвом професора Л. Я. Ладної-Роговської співробітниками кафедри були значно інтенсифіковані дослідження лікарських рослин західних областей України у трьох напрямках: хімічні – з метою виявлення серед них найперспективніших за вмістом біологічно активних речовин для одержання лікарських засобів, фармакологічні – в плані встановлення нових видів біологічної активності, ресурсознавчі – з метою оцінки стану природних запасів лікарської рослинної сировини. Для проведення таких досліджень були широко впроваджені нові на той час методи фізико-хімічного аналізу (передусім хроматографічного характеру), створюється фітохімічна лабораторія. Саме під керівництвом професора Л. Я. Ладної-Роговської у 70–90 рр. ХХ сторіччя відбулося подальше становлення та розвиток галицької фармакогностичної наукової школи, започаткованої ще професором Т. Ф. Вільчинським, виведення її на якісно новий і вищий рівень у навчально-методичному і науковому сенсі серед медичних і фармацевтичних вищих навчальних закладів колишнього Радянського Союзу.

Любов Яківна Ладна-Роговська – відомий вчений, автор понад 200 наукових праць, науково-методичних видань, інформаційних листів, багатьох авторських свідоцтв і патентів. Під її керівництвом виконано і захищено 12 кандидатських дисертацій.

Основні напрями наукової роботи професора Л. Я. Ладної-Роговської стосувалися цілеспрямованого синтезу лікарських препаратів, поглибленого вивчення офіційних видів рослин західного регіону України, методів стандартизації лікарської рослинної сировини, її раціонального використання, дослідження нових видів лікарських рослин з метою впровадження їх у медичну практику.

Тривалий час Любов Яківна була членом редколегії і рецензентом багатьох фахових фармацевтичних періодичних видань, зокрема «Фармацевтичного журналу», керівником, опонентом та консультантом низки докторських та кандидатських ди-

сергаційних робіт, автори яких сьогодні очолюють профільні фармацевтичні кафедри в багатьох вищих навчальних закладах України та за її межами. Вона проводила велику громадську роботу, тривалий час була головою Львівського обласного фармацевтичного товариства, циклової методичної комісії з профільних фармацевтичних дисциплін.

За багаторічну сумлінну педагогічну, наукову і виховну діяльність професора Л. Я. Ладну-Роговську було нагороджено медалями «За доблесну працю». «Ветеран праці», відзнакою «Відмінник охорони здоров'я». Любов Яківна, попри високу вимогливість, передусім до себе, була надзвичайно чуйною, доброзичливою і скромною людиною, люблячою дружиною, матір'ю і бабусею. Вона завжди допомагала молоді у перших кроках професійної і наукової діяльності, наполегливо і турботливо плекала молоду наукову зміну, нові покоління фармацевтів.

Хоча в останні роки стан здоров'я Любові Яківни унеможливив активну творчу співпрацю з колегами, участь у наукових форумах і конференціях, але основні напрями та завдання розвитку фармакогнозії як науки і навчальної дисципліни, окреслені професором Л. Я. Ладною-Роговською, залишаються достатньо актуальними для сьогодення і майбутнього фармації.

Відійшла у вічність видатний вчений і педагог, вчитель і вихователь, товариш і порадник, згасло полум'я життя надзвичайно працелюбної, розумної, наполегливої, доброї, чуйної та шанованої Людини.

Вічна їй пам'ять, вдячність і шана.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Редакційна колегія і редакція «Фармацевтичного журналу»,
Фармацевтична спільнота України*