

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4

З М І С Т

МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

Загорій Г. В., Безугла О. М., Балинська М. В., Тернова О. М., Білоус М. В. Порівняльний аналіз показників гнучкості та еластичності цін аутентичного лікарського засобу в різних регіонах України 3

Молодожогова О. О., Бушуєва І. В. Обґрунтування теорії управління лояльністю фармацевтичних фахівців до фармацевтичного підприємства – роботодавця 13

Маслій Ю. С., Рубан О. А., Весам Анвар Алі Хасан. Аналітичний огляд вітчизняного ринку фармацевтичних препаратів для стоматології 18

Півень О. П., Сліпченко Г. Д. Перспективи створення та виробництва лікарських засобів ноотропної дії із сировини рослинного походження 23

Парій В. Д. Досвід запровадження регіонального формуляра та локальних протоколів надання медичної допомоги у лікувальних закладах Житомирської області 27

СУДОВА ФАРМАЦІЯ

Шаповалов В. В., Васіна Ю. В., Шаповалова В. О., Лінський І. В. Судово-фармацевтичні дослідження проблеми порушення слуху у пацієнтів, що страждають на адиктивні розлади здоров'я внаслідок зловживання психоактивними речовинами. 33

ІНФУЗІЙНІ РОЗЧИНИ

Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л., Борисенко Т. А., Моценко М. В. Роль полііонних розчинів в інфузійній терапії (огляд) 37

СУЧАСНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

Шкляєв С. А. Обґрунтування та встановлення критерію прийнятності при валідації технологічних процесів на фармацевтичному підприємстві. 43

Завалько І. В. Використання методів математичного планування експерименту з метою підбору допоміжних речовин для суспензійної лікарської форми 47

Левачкова Ю. В., Ярних Т. Г., Чушенко В. М. Стандартизація песаріїв «Меланізол» 52

Буцька В. С., Ратушний С. В., Шитєєва Т. О., Голембіовська О. І. Наукове обґрунтування кінетики вивільнення мерказолілу методом *in vitro* з інноваційної трансдермальної терапевтичної системи під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС» 57

Довжук В. В. Біофармацевтичні аспекти оцінки якості мазі з німесулідом при визначенні стабільності в процесі зберігання 62

Рубан О. А., Малиновська С. А., Мурад Аль-Товайті. Визначення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей сухого екстракту шишок хмелю звичайного 67

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

- Шлюсар О. І., Блажесєвський М. Є.* Спектрофотометричне визначення перфеназину у вигляді S-оксиду, одержаного за допомогою пероксомоносульфату 71
- Блажесєвський М. Є., Лабузова Ю. Ю.* Кінетичне спектрофотометричне визначення цефазоліну за продуктом реакцій пероксокислотного окиснення та пергідролізу 76
- Чолак І. С.* Дослідження кількісного вмісту полісахаридів у пуп'янках софори японської 81
- Єренко О. К., Мазулін О. В., Смойловська Г. П., Гречана О. В., Мазулін Г. В.* Вивчення компонентного складу ефірних олій з трави оману високого (*Inula helenium L.*), оману британського (*Inula Britannica L.*) флори України 85
- Дячок В. В., Іванків О. Л., Дячок І. Л.* Про умови сумісного екстрагування лікарської рослинної сировини 90
- Гудзенко А. В., Цуркан О. О., Ковальчук Т. В.* Пошук можливих речовин-маркерів серед легких сполук листя розмарину лікарського (*Rosmarinus Officinalis L.*) з використанням методу газової хроматографії з мас-детекцією 96
- Кошовий О. М., Комісаренко М. А., Ковальова А. М., Виноградов Б. А.* Терпеноїдний склад листя деяких представників ряду *Pratenses* підроду *Sclarea* роду *Salvia* 101

До відома авторів! Адреса редакції:

**03057, м. Київ-57, вул. Ежена Потьє, 14, кімната 205.
Тел./факс (+38044) 536-13-37.**

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

З а с н о в н и к и: Міністерство охорони здоров'я України, Національний фармацевтичний університет, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 4, липень-серпень, 2012. Двомісячний науково-практичний журнал. Заснований у 1928 р. Видавець ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03151, м. Київ, вул. Ушинського, 40.
Рекомендовано до друку Науково-експертною радою Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України» 27.06.2012 р., протокол № 106.

Головний редактор О. О. Цуркан.
Редактор І. О. Власенко.
Технічний редактор Т. А. Тромса. Верстка І. В. Медвідь.
Коректор Л. П. Бабенко.

Здано до набору 15.11.12 р. Підписано до друку 05.12.2012 р. Формат 70x108/16.
Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 18.2. Обл. вид. арк. 13.0. Ум. фарбо-відб. 13.0.
Наклад 200. Зам. №11186.

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

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

УДК 614.2.001.6.«2011»:615.45:658.6.8(477)

Г. В. ЗАГОРІЙ¹, канд. фарм. наук, доцент, О. М. БЕЗУГЛА², провізор,
М. В. БАЛИНСЬКА², провізор, О. М. ТЕРНОВА¹, канд. фарм. наук, М. В. БІЛОУС², аспірант

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

²Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ГНУЧКОСТІ ТА ЕЛАСТИЧНОСТІ ЦІН АУТОТЕНТИЧНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ В РІЗНИХ РЕГІОНАХ УКРАЇНИ

Ключові слова: фармація, фармакоеконіміка, собівартість, оптово-відпускна ціна, роздрібна ціна, ліки

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

Виробництво лікарських засобів (ЛЗ) належить до галузей, в яких інтенсивно проводяться наукові дослідження і стоїть в одному ряду з електронною та авіакосмічною промисловістю [14]. Саме тому, нові лікарські препарати (ЛП) завжди дорожчі за ціною, ніж вже існуючі. Разом з тим, фармацевтичні фірми, що встановлюють ціну на ЛЗ, вимушені орієнтуватися на: витрати, конкурентів, споживачів, витратну платоспроможність населення, стандарти життя та методи визначення у абсолютних та відносних показниках. Ціна ЛЗ є базисною основою, детермінуючи всі інші економічні складові.

До витратних методів ціноутворення належать собівартість (середні витрати) плюс прибуток та аналіз прогнозованого розрахунку передбаченої, непередбаченої беззбитковості й забезпечення бажаного прибутку. Визначення середньозважених витрат та прибутку в сумі – найпростіший метод, який фіксує об'єктивну реальну стартову ціну в системі ціноутворення (вартості ЛЗ). Взагалі, ціна – це грошове вираження вартості товару. Разом з тим, в основі парного показника ціни – вартість, рівень ціни певного ЛП може суттєво відрізнятись від вартості під впливом факторів попиту та пропозицій монопольного (регульованого державою) ціноутворення та ін. Основні функції ціни: облікова, розподільча, стимульована. Вони забезпечують визначення цінової стратегії. *Цінова стратегія* – це політика науковообґрунтованих цін на довгострокову перспективу, яка є методологічним інструментарієм реалізації глобальних та локальних цілей (меті) окремо взятого підприємства. Доведено, що кожній меті відповідає певна цінова стратегія, яка відображає один із аспектів цінової політики: ціновий рівень, цінову дискримінацію, еластичність цін, диференціацію цін. У теорії маркетингу існують три види цінової стратегії: типові (стабільність на ринку), розширення частки ринку, максималізація прибутковості [14]. Водночас слід застерегти, що стабільність не завжди є позитивним в умовах прискореного розвитку галузі, фірми, оскільки має негативні ознаки пригальмування цих процесів та непомітно сповзає до застою.

Метою роботи є здійснення узагальненого порівняльного аналізу базисних (стартових) компонентів в системі ціноутворення/цінорегулювання, моніторинг еластичності ціни на аутоаутентичний препарат в різних регіонах України (на прикладі Медихроналу).

Матеріали та методи дослідження

Матеріали: міжнародні та чинні в Україні нормативно-правові документи, резуль-

тати респондування кваліфікованих експертів з 141 аптеки (суб'єктів права різних форм власності) м. Києва та Хмельницького регіону, фактичні дані обсягів виробництва ліків *i*-го підприємства промислової фармації та цінових характеристик. *Методи дослідження*: інформаційно-аналітичні; структурно-статистичний, порівняльний контент-аналіз; аналіз синтезу й референції, логічного алгоритмічного моделювання.

Принципи системи ціноутворення/цінорегулювання (Pricing policies)

Основною метою в системі ціноутворення є збалансування інтересів усіх учасників фармацевтичного ринку під повним, частковим патронатом держави або дійового контролю. Тобто у деякій мірі та випадках-обмежень приватних та державних витрат на деякий перелік життєво необхідної групи медикаментів, для забезпечення економічної доступності ціни на медичні і фармацевтичні послуги. Формування кінцевої ціни виробника на ЛЗ та попереднього контент-аналізу структури вартості ЛЗ буде базуватися на підставі об'єктивних реінжиніринг-процесах, спрямованих на підвищення ефективності виробника та оптимізаційних заходах щодо зниження виробничих витрат (собівартості), а для реалізатора – зниження витрат по реалізації. Взаємопідсилюючі фактори й зусилля як виробника, так і реалізатора ЛЗ за участі держави в реімбурсаційних процесах призведуть до зниження ціни (регульованої або вільної) роздрібною реалізацією на 20–25 %. Ця проблема була і залишається предметом перманентних дискусій.

Незважаючи на інколи гострі дискусії відносно негативного/позитивного впливу цінового державного регулювання (адміністрування, монопольного впливу, державного контролю на формування цін на ЛЗ), такі заходи здійснюються у всіх країнах світу [4, 20–23]. Наприклад, у структурі ціни ЛЗ у Швеції 75 % має виробник, торгові націнки оптових фірм – 3 %, аптек – 22 % (разом 100 %). Середні показники в Україні становлять: виробника – 69 %, оптові фірми – 12 %, аптеки – 19 %. У Росії ці показники становлять 64 %, 16 % та 20 % відповідно. У Великобританії здійснюється контроль за прибутками виробників запровадженням схеми регулювання цін на ЛЗ (Pharmaceutical Price Regulation Scheme). Система передбачає встановлення балансу інтересів в результаті добровільних домовленостей між асоціацією виробників ЛЗ та міністерством охорони здоров'я щодо доступності ЛЗ для населення (законних прав людини) та забезпечення конкретної діяльності фармацевтичних виробників [14]. Останнє – позитивний приклад поваги держави до інтересів всіх учасників фармацевтичного ринку Великобританії на користь досягнення консенсусу (домовленості замість жорстких примусових спроб втручання держави в регулювання та формування ціни на ЛЗ, що створює умови для забезпечення гарантій прав людини на медичну, фармацевтичну (медикаментозну) допомогу.

Збалансовані й погоджені заходи захисту та національної безпеки людини та її гарантій чітко визначені в загальній декларації прав людини (Universal Declaration of Human Rights – UDHR), що прийнята Організацією Об'єднаних Націй 10 грудня 1948 року. У ст. 25 зазначається, що «кожна людина має право на рівень життя, який гарантує їй та її родині здоров'я та благополуччя ..., зокрема на медичну допомогу» [12].

Основні принципи регулювання цін на основні ЛЗ (життєво необхідні ЛЗ VEN- та ABC-групи), наприклад амбулаторного сектору, частіше базується на підставі середньозважених, референтних цін порівнянно з рекомендованими цінами ВООЗ, цінами СНД, європейськими, міжнародними цінами на ЛЗ VEN-групи як регульовані, контрольовані (реєстровані), так і ЛЗ з нерегульованими вільними цінами.

Наведемо принципи політики стратегічного ціноутворення (регулювання) ЛЗ:

- *Прямий контроль за витратами (Direct Expenditure control)*, а саме – фіксовані

виробничі витрати та їх реалізації, які об'єктивно формують собівартість, оптово-відпускні ціни виробника; знижки (discounts), націнки реалізатора та роздрібну ціну ЛЗ; компенсаційні витрати (rebates), які чітко визначені у Німеччині, Ірландії; погоджених домовленостей ціна–обсяг виробництва–реалізації (Іспанія, Франція) [Price-volume agreements]; контроль за прибутками виробників ЛЗ (Profit control) в системі регулювання цін на ЛЗ (Pharmaceutical Price Regulation Scheme) [Великобританія]; повернення коштів (payback) за отримані ЛЗ або реімбурсації (reimbursement) – забезпечення економічної (ціна) і фізичної (наявність на ринку країни) доступності ЛП (ЛЗ) для всіх верств населення, що забезпечується функціонуванням механізму державного регулювання ціноутворення (державна система реімбурсації). Незважаючи на деякі непорозуміння, практично в усіх країнах існують системи компенсації вартості ЛП населенню, основним завданням яких є раціональне використання витрат громадян і державного бюджету на придбання ліків за принципом: максимум ефективності – мінімум виробничих витрат.

В Україні (травень, 2012 року), влада вперше знайшла порозуміння з фармпромисловцями з питань захисту кишені пацієнта за всебічної підтримки медичного суспільства. Зустріч з Віце-прем'єр-міністром України – Міністром охорони здоров'я України (Ваше здоров'я, № 16–17, 2012 р.) 6 червня 2012 року започаткувала процедуру обговорення та погодження цін на ліки вітчизняного виробництва, тобто домовленості між Кабінетом Міністрів України, виробниками та представниками асоціації громадських організацій в галузі фармації. А 7 червня 2012 р. був підписаний Меморандум між урядом та виробниками щодо намірів зниження ціни на вітчизняні ліки на 20 %.

● *Принципи державного регулювання цін на лікарські препарати (Price regulation).* Цей принцип реалізується з дотримання визнаних або альтернативних методологічних засад, багатьох змінних чинників, жорстокого конкурентного середовища, що впливають на структуру гібридного ціноутворення. Однак незмінними були й залишаються принципи морально-етичної чистоти всіх учасників фармацевтичного ринку, сфокусованих на пацієнта та їх (учасників), відповідальністю перед суспільством. Гібридність ціни (вільне трактування авторів) полягає у сукупності у т. ч. дотримання непорушних принципів еферентності терапії, ефективності, безпечності, ціни. Тобто, за умов доказової медицини, фармації зберегти непорушність принципів: високої фармакотерапевтичної ефективності, якості, безпечності та доступності ліків для населення України.

В першу чергу під державну опіку і контроль підпадають ліки, які включено до переліку життєво необхідних ЛЗ [2, 5, 7, 8, 11].

Підставами для включення до окремого переліку ЛЗ з регульованими цінами з боку держави, щодо надання реімбурсації певним ЛЗ є реімбурсаційний статус ЛЗ, де до уваги береться ціна, запропонована виробником. До таких країн відносяться Австрія, Ірландія, Іспанія, Італія, Естонія, Латвія, Литва, Польща, Словаччина, Словенія, Угорщина, Україна, Франція, Швеція. В Нідерландах, Португалії та Румунії контроль цін здійснюється лише на рецептурні ЛЗ [17–19, 23]. У Канаді – лише на патентовані ЛЗ. Взагалі, у 14 країнах ЄС ціни контролюються на рівні стартових цін виробника, 5-ти країнах ЄС – контролюється закупівельна (оптова) ціна для аптек, лише у 2-х країнах ЄС контролюється роздрібна ціна в аптеках [4]. Разом з тим, здебільшого виробники ЛЗ, перебуваючи у середовищі перманентної конкуренції, де є ЛЗ, витрати на які покриваються повністю і ті, за які необхідно доплачувати пацієнту, стимулює виробників промислової фармації встановлювати ціну на ЛЗ найближче до реімбурсаційної ціни [8, 11, 12, 20].

ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» на початку 2012 р. публічно наголосила основний принцип – «Виробництво якісних, безпечних та ефективних лікарських засобів – вже не перевага в конкурентній боротьбі, а наш першочерговий обов'язок» [5].

Відомо, що за останні роки гостро дискутуються, а у цьому році нарешті, сподіваються автори, буде покладено кінець дискусіям у зв'язку з введенням і встановленням референтних цін на препарати життєво необхідного переліку [7, 11, 12]. Одночасно пропонується й дискутується проблема еферентної терапії, тобто уникне чи запобігання системних або спонтанних клінічних проявів інтоксикації, які значною мірою обумовлені індивідуальною реактивністю організму, зокрема функціональним станом систем неспецифічної опірності, імунної й видільної систем, зовнішніх і внутрішніх бар'єрів, ферментативних систем та ін. [1, 6]. Отже еферентна терапія – це співставлення терапевтичної ефективності й безпеки та побічних негативних (передбачених, непередбачених) проявів, токсикологічної активності тощо.

Проблема актуалізується й тим, що на сьогодні розробляються високовартісні нанотехнології з виробництва ліків нового покоління. Водночас вчені вивчають і можливий негативний вплив на організм наночастинок. На сьогодні встановлено, що частинки розміром 6–7 нм мають більш виражену токсикологічну активність (зміни), ніж наночастинки 54–55 нм. В ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О. М. Марзєєва НАМН України» вперше в Україні створено відділ з вивчення безпеки нанотехнологій та наноматеріалів [13, 15–16]. А у Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця проводяться дослідження з токсикології наночастинок за різних шляхів введення, а також вивчення умов праці при виробництві наночастинок [15]. Вищезазначене аргументовано обґрунтовує високі ціни на препарати з сучасними технологіями на перших етапах їх розроблення та втілення у виробництво і реалізацію.

Отже, встановлення регульованих (Price regulation) цін та їх визначення або встановлення (initial price) є формоутворюючою фармакоекономічною складовою оптово-відпускних та роздрібних націнок й подальшого регулювання цін (posterior price changes) та їх стабілізації (цін стійкої реалізації, заморожування – Price freezes). Встановлення цін на *нормативно-законодавчому рівні* в односторонньому порядку (Statutory pricing) здійснюється в Австрії, Бельгії, Нідерландах, Фінляндії. *Комбінована процедура* встановлення цін базується на домовленості (Естонія, Латвія, Польща, Франція), узгодженні ціни між виробником і державою (Італія). Націнки встановлюються як на всі ЛЗ, так і лише на ті, що підлягають реімбурсації, або лише рецептурні ЛЗ. Щодо оптової націнки, то, як правило вона є предметом переговорів між виробниками і дистриб'юторами у разі встановлення оптової ціни ЛЗ на рівні держави або ж регулюється державою [4].

Вільні ціни виробника (Free pricing) або як такі, що декларуються (нотифікуються) були за станом на 2007 р. встановлені лише у 3-х країнах ЄС (Данія, Німеччина і Мальта). Однак такі ціни нотифікуються (фіксуються, реєструються, декларуються) або Асоціацією фармацевтів (Німеччина), або Медичною агенцією (Данія). *Процедура нотифікації (Price notification)* – це визначена форма ціноутворення, за якою фармацевтичні компанії офіційно інформують органи влади про ціну на ЛЗ [4, 11].

З метою оптимізації витрат бюджетів та підвищення рівня доступності ефективних, якісних і безпечних лікарських засобів, в першу чергу до ЛЗ, включених до переліку життєво необхідних препаратів, особливо для стаціонарних хворих, країни застосовують більш жорсткі методи державного регулювання ціноутворення на за-

значені ЛЗ, ніж в амбулаторному обігу фармацевтичного сектору охорони здоров'я населення України. Це, перш за все, моніторинг та реєстрація оптово-відпускних цін основних лікарських засобів (ОЛЗ) [7, 12].

Разом з тим, як для виробника, реалізатора та споживача ліків вкрай необхідно проводити спостереження, аналіз й моніторинг майже за всією номенклатурою ліків. У деяких країнах, зокрема Бельгії, Болгарії, Греції, Люксембурзі, Кіпрі, Чехії, державний контроль цін на ЛЗ здійснюється на всі ЛП їхнього фармацевтичного ринку [4].

З огляду на вищезазначене та актуальність проблеми нами проведено експериментальне дослідження щодо моніторингу цін на аутентичний препарат *i*-го вітчизняного виробника з точки зору аналізу гнучкості та еластичності цін в різних регіонах України на прикладі Медихроналу. Ми докладно вивчаємо ексклюзивну поведінку препарату на ринку та факторів активного впливу на обсяги виробництва, реалізації та споживання. Закономірності, встановлені на прикладі Медихроналу, адекватно ототожнюють методологічну поведінку й тенденції формування вільного ціноутворення на ЛЗ інших фармакотерапевтичних АТС-груп.

Результати дослідження та обговорення

Загальна соціальна ситуація в Україні. Сучасна медико-демографічна ситуація в Україні за роки незалежності та суспільні перетворення, які супроводжувались зтяжною соціально-економічною кризою, суттєво вплинули на рівень та умови життя населення і, відповідно, на динаміку, склад і процеси відтворення. Чисельність наявного населення на початок 1991 р. становила 51,9 млн. осіб. На початок 2012 р. чисельність населення становила 45,6 млн. осіб. Від'ємний приріст – [-] 6,3 млн. осіб. Чисельність наявного населення в Україні (тис. осіб) на початок 2007–2012 рр. (лише за 5 останніх років) знизилась на 1 009,4 тис. осіб (2007 – 46 646,0; 2008 – 46 372,7; 2009 – 46 143,7; 2010 – 45 962, 9; 2011 – 45 778,5; 2012 – 45 636,6 тис. осіб). За прогнозними розрахунками Інституту демографії та соціальних досліджень НАН України чисельність населення України до 2050 р. зменшиться на 15,6 млн. осіб і становитиме близько 30 млн. осіб. А доля осіб пенсійного віку до 37 % – 2050 р. від 30 % – 2012 р. [9, 11]. Водночас спостерігаються малопомітні зміни рівня, структури, динаміки поширеності та захворюваності серед всього населення України. Найвищі рівні поширеності хвороб у 2011 р. зареєстровані в місті Києві (240 616,6 + 28,61 %) та Вінницькій області (221 403,4 +18,34 % на 100 тис. населення) при середньому по Україні значенні 187 089,0 на 100 тис. населення.

Основу *структури поширеності хвороб* серед всього населення у 2011 р. традиційно формували хвороби системи кровообігу (31,0 %), органів дихання (20,1 %), органів травлення (9,6 %), кістково-м'язової системи (5,4 %). Основу *структури первинної захворюваності* у 2011 р. формували хвороби органів дихання (43,70 %), системи кровообігу (7,25 %), травми та деякі інші наслідки дії зовнішніх чинників (6,60%), сечостатевої системи (6,50 %), кістково-м'язової системи (4,60 %) та органів травлення (4,04 %). В динаміці за останні п'ять років відбувається зменшення первинної захворюваності населення за всіма класами хвороб [12].

Отже, на фоні економічної кризи, низької платоспроможності населення пенсійного віку, недостатнього рівня оплати працюючого контингенту та постійного зростання цін на ЛЗ посилюється соціальна напруга серед населення України.

Так, незважаючи на зростання заробітної плати у два рази з 2007 по 2011 рр., заробітна плата працівників охорони здоров'я є однією з найнижчих серед працівників інших галузей. За 2011 рр. середня заробітна плата у галузі охорони здоров'я стано-

вила 1 778 грн. (в т.ч. лікарів – 2 385,2 грн., середній медичний персонал – 1 744,4 грн., молодший медперсонал – 1 317,2 грн.), у промисловості – 3 120 грн. [12].

Аналіз основних показників фармацевтичного ринку України у 2011 р.

На початок 2012 р. у закладах охорони здоров'я системи МОЗ України працювало 196 085 лікарів (22,8 тис. – вакантних посад лікарів). У їхньому медикаментозному арсеналі станом на 03.01.2012 р. знаходилося в обігу 13 751 ЛЗ (11 371 – ЛЗ на 01.01.07 р.) на + 20,93 % (2 380) більше зареєстрованих ЛЗ, ніж у 2007 р. Крім цього – 434 медичних імунобіологічних препаратів. У 2011 р., за даними Державної служби статистики України (КВЕД 24.4. «Фармацевтичне виробництво»), обсяг реалізованої фармацевтичної продукції вітчизняними підприємствами у грошовому виразі становив 8 392,57 млн. грн. або 1 053,07 млн. дол. США, що відповідно на 15,2 % та 14,7 % більше, ніж у 2010 р. Обсяг експорту фармацевтичної продукції становив 1 555,19 млн. грн. (195,14 млн. дол. США). Експорт у 2007 р. становив 653,7 млн. грн. (зростання на 237,9 % або 137,9 % – приріст) [12].

Державне регулювання цін на лікарські засоби і виробу медичного призначення.

Державне регулювання цін на лікарські засоби в Україні регулюється постановою Кабінету Міністрів України від 17. 1. 2008 № 955 «Про заходи щодо стабілізації цін на лікарські засоби і виробу медичного призначення». Відповідно до цієї постанови уряду, лікарські засоби і виробу медичного призначення (ВМП) включені до Національного переліку основних лікарських засобів і виробів медичного призначення. Постановою встановлено граничні постачальницько-збутові надбавки не вище ніж 12 % оптово-відпускної ціни та граничні торговельні (роздрібні) надбавки не вище ніж 25 % закупівельної ціни. Лікарські засоби та ВМП, ціна яких нижча 12 грн. за одну упаковку, для амбулаторних (не за кошти держави) хворих не підлягають державному регулюванню. Національний перелік основних лікарських засобів та ВМП налічує 215 міжнародних непатентованих назв ЛЗ, що становить близько 2 800 торгових назв ЛЗ різних форм випуску та дозування, питома вага яких на початок 2012 р. становила 20,36 % внутрішнього фармацевтичного ринку України [10].

Механізм формування цін на ЛЗ та ВМП, щодо яких запроваджено державне регулювання цін, визначено відповідним Порядком, який затверджено Кабінетом Міністрів України від 25.03.2009 № 333 «Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби та виробу медичного призначення». А у вересні 2011 р. в Україні запроваджено реєстрацію оптово-відпускних цін на ЛЗ та ВМП [10].

Аналіз та обговорення результатів власного дослідження.

Вищезазначене свідчить, що на формування кінцевої ціни реалізації ЛЗ як імпортного виробництва, так і вітчизняного виробництва впливають багато чинників та спричиняють об'єктивні, суб'єктивні, чисто комерційні обставини для ціноутворюючих мотивованих, інколи не мотивованих аргументів. Розглядаючи порівняльні показники собівартості, оптово-відпускних цін та цін роздрібною реалізації на прикладі Медихроналу *i*-того виробника залежно від розташування аптеки (місто, село) та регіону (області) в Україні, ми спостерігали суттєві розбіжності в цінах (таблиця).

Основні цінові показники вивчені й проаналізовані на прикладі 105 аптек (суб'єктів права різних форм власності) м. Києва та 36 аптек Хмельницького регіону. Це ексклюзивне дослідження, об'єктом якого був аутентичний препарат Медихронал різних форм упаковки (М №1; М № 7; М № 21) одного й того ж вітчизняного виробника. Слід зазначити, що як собівартість, так і оптово-відпускна ціна виробника на М 1; М 7; М 21 залишилися незмінною. Однак показник приросту чистого прибутку (маржинарного показника) різко відрізнявся і становив: $\pm\Delta$ 0,22% для М 1; $\pm\Delta$ 24,95% для М 7 та $\pm\Delta$ 32,01% для М 21 при середньому рівні рентабельності у перерахунку на 1 уп. № 1 – 14,11%.

Т а б л и ц я

Суб'єктна оптово-відпускна і роздрібна ціна, виробнича собівартість Медіхроналу в аптеках різних регіонах України на 01.01.2012 р.

№ з/п Найменування товарних позицій	Виробник (фірма)			Київ* (105 аптек)			Хмельницький регіон** (36 аптек)			ціни в аптеках комунальної власності						Середньозважена ціна виробника Медіхроналу у перерахунку на № 1								
	Собівар-тість, грн.	Оптово-відпускна, грн.	±Δ, %	К: місто			Х: місто			Х: село			Х: село			Собівар-тість, грн.	Оптово-відпускна, грн.	±Δ, %						
				Закупів-ля, грн.	Роздрібно, грн.	±Δ, %	Закупів-ля, грн.	Роздрібно, грн.	±Δ, %	Закупів-ля, грн.	Роздрібно, грн.	±Δ, %	Закупів-ля, грн.	Роздрібно, грн.	±Δ, %									
1	2	3	4	5	6*	7*	8	9*	10*	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23		
1	Медіхронал № 1 (М 1)	18,22	18,26	0,22	18,50	27,00	45,95	18,00 16,91 16,87	22,14 20,40 22,50	23,00 20,64 33,37	20,50	26,70	30,24	19,50 16,87 22,52 18,01 18,81	23,50 22,50 26,66 23,51 30,54	20,50	33,37 18,38 30,54 30,54							
2	<u>М1</u>	18,22	18,26	0,22	18,50	27,00	45,95	17,57	22,89	30,28	20,50	26,70	30,24	18,98	23,94	26,13	20,52	26,66	29,92	18,22	18,26	0,22		
3	Медіхронал № 7 (М 7)	103,39	129,19	24,95	133,00	186,20	40,00	122,00	150,06	23,00	-	-	-	112,00	135,00	20,54								
4	<u>М7</u>	103,39	129,19	24,95	133,00	186,20	40,00	122,00	140,70	15,30	-	-	-	121,25	159,25	31,34								
5	Медіхронал № 21 (М 21)	293,49	387,45	32,01	393,75	491,25	24,76	360,00	442,80	23,00	-	-	-	355,00	410,00	15,49								
6	<u>М21</u>	293,49	387,45	32,01	393,75	491,25	24,76	360,00	442,80	23,00	-	-	-	393,01	491,30	25,01								
7	Медіхронал в перерахунку на 1 уп.	16,09	18,37	14,11	18,75	25,66	36,85	17,38	21,58	24,17	20,50	26,70	30,24	17,55	22,04	25,58	19,72	23,85	20,94	16,09	18,37	14,11		

Примітки: * - ** - ціни на Медіхронал по місту Києву взято в комунальних аптеках (*), по Хмельницькому регіону - * комунальні аптеки та аптеки «Ліки України» (**); - при розрахунку закупівельної ціни та роздрібною ціни реалізації у перерахунку на 1 уп. № 1 взято середньозважену ціну Медіхроналу № 1; уп. № 7 (окремо взято) та № 21 (окремо взято). Наприклад, ціна Медіхроналу № 1 складає 17,57 грн. та 22,89 - відповідно [п. 9; 10]. Середньоарифметична ціна Медіхроналу уп. № 7 у перерахунку на 1 уп. № 1 складає 17,43 грн., Середньоарифметична ціна Медіхроналу № 21 складає - 17,14 грн. Тоді середньозважена ціна Медіхроналу уп. № 7 у перерахунку складастиме - 17,38 грн. [17,57 грн. - № 1 + 17,43 грн. (122,00: 7) + 17,14 грн. (360: 21) - Σ =(52,14 грн.: 3)]=17,38 грн.]

- закупівельні ціни та ціни роздрібною реалізації у більше ніж 110 комунальних аптек м. Києва - єдині;

- К та Х - означає місто: Київ, Хмельницький.

Відповідно до пункту 1 постанови Кабінету Міністрів України від 17.10.2008 № 955, ЛЗ і ВМП вітчизняного виробництва, оптово-відпускна ціна яких нижче 12 грн. за одну упаковку, не підлягають державному регулюванню, крім тих, що придбаваються за бюджетні кошти. На ЛЗ і ВМП, оптово-відпускні ціни (ОВЦ) на які включені до реєстру ОВЦ на ЛЗ і ВМП та які придбаваються повністю або частково за рахунок коштів державного та місцевих бюджетів, граничні постачальницько-збутові надбавки не вище ніж 10 % оптово-відпускної та граничні торговельні (роздрібні) надбавки не вище ніж 10 % закупівельної ціни. При цьому, зазначається у даній постанові, розмір ОВЦ на кожну лікарську форму, дозування, споживчу упаковку ЛЗ, усі типи, види, марки ВМП не повинні перевищувати розмір зареєстрованої у гривнях оптово-відпускної ціни, внесеної до зазначеного реєстру. Водночас ЛЗ і ВМП, які придбаваються без часткового чи повного залучення бюджетних коштів, оптово-відпускна ціна яких нижча ніж 12 грн. за одну упаковку, не підлягають державному регулюванню [8, 11]. В останньому випадку йдеться про «абстрактну» упаковку. А упаковка, наприклад, Медихроналу № 1 має дві дози, М 7 – 7, М 21 – 21 дозу. За аналогічних умов на ЛЗ, зазначений у реєстрі цін, спонукає виробника і реалізатора випускати в обіг ЛЗ не у дві дози – 18,26 грн., а упаковку з однією дозою у ціновому діапазоні до 12 грн. Тоді одна упаковка з однієї конвалютою (блістером) коштує 9,13 грн. Виходячи з під контролю держави, можна обійти згадану постанову й виставити оптово-відпускну ціну до «гранично-реєстраційної» – 11,99 грн.

А за даними дистриб'ютора, наприклад, СП «Оптіма-Фарм ЛТД», у ціновому діапазоні до 12,0 грн. налічувалося (на початок 2012 р.) 734 позицій або 27,4 % ЛЗ і ВМП.

Порівняльний аналіз парних показників оптово-відпускних, закупівельних та роздрібних цін й націнки у комунальних аптеках м. Києва мали однакові значення. Наприклад ціна М 1 в усіх аптеках становила 18,50 грн. Разом з тим, мали суттєві відмінності порівняно з цінами в аптеках м. Хмельницького, де закупівельна ціна на М 1 коливалася у межах від 16,87 грн. до 18,50 [регіональна (місцева) розбіжність складала понад 10% (9,66%)]. Розбіжність у закупівельних в середніх цінах в Києві та Хмельницькому становила – 5,29%. Роздрібна ціна М 1 мала відмінність у ціні Медихроналу уп. № 1 27,00 грн. та 22,89 грн., відповідно розбіжність становила – 17,96 %. Роздрібні середні ціни М 1 як у сільських комунальних, так і приватних аптеках Хмельницького регіону на 16,64% вищі від цін у міських комунальних аптеках (26,66 грн. та 22,89 грн. та 26,66 грн. й 22,89 грн. відповідно). Ціна М 1 у міських приватних аптеках вища на 4,5% за цін у місцевих комунальних аптеках (23,94 грн. та 22,89 грн. відповідно), аналогічні закономірності спостерігаються й серед цін в інших упаковках.

Висновок

Досліджено ціноутворюючі формування вартості лікарських засобів, їх відмінності залежно від регіональної реалізації населенню України, на прикладі Медихроналу *i*-го вітчизняного виробника. Встановлено межі розбіжностей в закупівельних цінах та цінах роздрібною реалізації, які становлять $\pm 4,6 - 18,0\%$.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Воинов В. А.* Эфферентная терапия. Мембранный плазмоз. – М.: Эскулап, 2002. – 272 с.
2. *Гадяк І. В., Гром О. Л., Комар А. В.* Моніторинг ринку антибактеріальних лікарських препаратів групи маролідів // Фармац. журн. – 2011. – № 1. – С. 19–24.
3. *Герашенко І. І., Чекман І. С., Гулько В. М.* Силікус VS Ентеросгель: порівняльна характеристика адсорбційних властивостей // Вісник фармакології та фармації. – 2008. – № 7. – С. 31–35.
4. *Дацюк Н. О., Хейломський О. Б., Шолойко Н. В.* Деякі аспекти політики ціноутворення на лікарські засоби // Фармац. журн. – 2011. – № 2. – С. 23–30.
5. *Загорій Г. В.* Виробництво якісних, безпечних та ефективних лікарських засобів – вже

не перевага в конкурентній боротьбі, а наш першочерговий обов'язок // Фармац. кур'єр. – 2012. – № 1. – С. 28–33.

6. Костюченко А. Л. Эфферентная терапия. – СПб., 2003. – С. 9–11.

7. Косяченко К. Л., Немченко А. С., Коваленко О. В. та ін. Науково-методичні підходи до проведення моніторингу цін на лікарські засоби, що закуповують за державними цільовими програмами // Фармац. журн. – 2011. – № 1. – С. 13–19.

8. Кривов'яз О. В., Голод А. С. Фінансове планування як основна функція менеджменту аптечного підприємства // Фармац. журн. – 2011. – № 5. – С. 20–24.

9. Кульчицкий О. К. Старость может быть в радость // Ваше здоров'я. – 2012. – № 16–17. – С. 18–19.

10. Національний перелік основних лікарських засобів і виробів медичного призначення: Постанова Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333. Зміни: до постанови Кабінету Міністрів України від 17.10.2008 р. № 955 «Про заходи щодо стабілізації цін на лікарські засоби і виробів медичного призначення» // Офіційний вісник України – 2008. – № 84. – С. 2825; № 91. – С. 3020.

11. Немченко А. С., Косяченко К. Л., Кубарева І. В. та ін. Методичні рекомендації з проведення державної експертизи та реєстрації цін на основні лікарські засоби // Метод. рекомендації ПХ. – 2008. – 22 с.

12. Результати діяльності галузі охорони здоров'я за 2011 рік / За ред. Р. О. Моїсеєнко та авт. – К.: МОЗ України, 2012. – 153 с.

13. Савченко Д. С. Вуглецеві наноентеросорбенти / Нанонаука, нанобіологія, нанофармація. – К.: Поліграф плюс, 2012. – С. 149–159.

14. Фармацевтична енциклопедія / Гол. ред. В. П. Черних. 2-ге вид. переробл. доповн. – К.: МОРИОН, 2010. – С. 1452–1469; 1581–1584.

15. Чекман І. С., Зупанець І. А., Шаторна В. Ф. Біоетичні аспекти нанотехнологій, наномедицини // Нанонаука, нанобіологія, нанофармація. – К.: Поліграф плюс, 2012. – С. 27–34.

16. Чуйко А. А. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния. – К.: Наук. думка, 2003. – 415 с.

17. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Europace – 2010. – V. 12, № 10. – P. 1360–1420.

18. Skocrynська A., Kriz P., Konradsen H. B. et al. Characteristics of major etiologic agents of bacterial meningitis isolated in Poland in 1997-1998 // Microb. Drug. Resist. – 2000. – V. 6, N 2. – P. 147–153.

19. Wall R. A. Meningococcal disease: treatment and prevention/ R.A.Wall // Ann. of Med. – 2002. – V. 34. – P. 624–634.

20. Ess S., Schneeweiss S., Szucs D. European Healthcare Policies for Controlling Drug Expenditure // Pharmacoeconomics. – 2003. – № 21(2). – P. 89–103.

21. PPRI Glossary [Cited 2010, 13 Jan.]. - Available from: <http://ppri.oebig.at/index.aspx?Navigation=r4->

22. PPRI Report / Sabine Vogler. - Vienna, 2008, 140 p. Available from: <http://ppri.oebig.at/Downloads/Publications/PPRI Report final. pdf>.

23. Vladescu C. et al. Romania: Health system review. Health Systems in Transition, 2008. – Vol. 10, №3. – P. 121–126.

Надійшла до редакції 18.06.2012.

Г. В. Загорий, О. М. Безуглая, М. В. Балинская, Е.Н. Терновая, М. В. Белоус

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГИБКОСТИ И ЭЛАСТИЧНОСТИ АУТОТЕНТИЧНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА В РАЗНЫХ РЕГИОНАХ УКРАИНЫ

Ключевые слова: фармация, фармакоэкономика, себестоимость, оптово-отпускная цена, розничная цена, лекарства

РЕЗЮМЕ

Исследованы ценообразующие формирования стоимости лекарственных средств, их различия в зависимости от региональной реализации для населения Украины, на примере Медихронала *i*-го отечественного производителя. Установлены пределы разногласий в закупочных ценах и ценах розничной реализации, которые составляют $\pm 4,6-18,0\%$.

G. V. Zagoriy, O. M. Bezugla, M. V. Balynska, O. M. Ternova, M. V. Bilous

A COMPARATIVE ANALYSIS OF FLEXIBILITY AND PRICE ELASTICITY AUTOTENTYCHNOHO PREPARATIONS IN DIFFERENT REGIONS OF UKRAINE

Key words: pharmacy, pharmacoeconomics, cost, selling wholesale and retail price, drugs

SUMMARY

Investigated the formation of pricing the cost of drugs, their differences depending on the regional implementation of the population of Ukraine, the example Medyhronalu-and that domestic producers. The ranges of differences in purchase prices and retail prices of which range from $\pm 4,6-18,0\%$.

ОБҐРУНТУВАННЯ ТЕОРІЇ УПРАВЛІННЯ ЛОЯЛЬНІСТЮ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАХІВЦІВ ДО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПІДПРИЄМСТВА – РОБОТОДАВЦЯ

Ключові слова: фармацевтичні фахівці, фармацевтичне підприємство, теорія лояльності, параметри організаційної прихильності

Новітні тенденції господарювання та розвитку фармацевтичного ринку направлені на пристосування до високого рівня конкуренції та, відповідно, пошук конкурентних переваг з урахуванням використання сучасних технологій управління. Впровадження їх має на меті забезпечення не тільки раціонального задоволення потреб споживачів товарів аптечного асортименту, а й урахування соціальних потреб суспільства. Крім того, сприятиме вирішенню складного завдання – досягнення балансу у питанні максимального задоволення споживачів та комерційної вигоди фармацевтичного підприємства. На думку авторів, ефективним інструментом у досягненні поставленої мети має бути розроблення та впровадження на фармацевтичному підприємстві механізму управління лояльністю.

Метою роботи була систематизація досліджень існуючих наукових парадигм лояльності та практичних аспектів її вимірювання у контексті потреб сучасного фармацевтичного ринку та розроблення алгоритмічної моделі визначення організаційної прихильності фармацевтичних фахівців.

Сучасна література пропонує кілька визначень позитивного відношення до організації – роботодавця, одним з яких є поняття «лояльність». «Лояльність» складається з наступних компонентів: 1) прихильність до цілей та цінностей організації; 2) бажання залишатися членом організації; 3) максимальні зусилля в інтересах організації, прагнення підвищити ефективність та продуктивність своєї праці; 4) добровільне дотримання встановлених норм та формальностей; 5) емоційна прив'язаність до організації; 6) гордість за приналежність до організації; 7) ідентифікація з організацією, залученість в роботу; 8) свідома відмова від нанесення збитків підприємству; 9) задоволеність співробітника умовами, винагородами, кар'єрним зростанням; задоволеність співробітника колективом, 10) захистом від зовнішніх загроз [3]. Іншим поняттям є «організаційна прихильність», яку визначають як рівень отождолення працівника з організацією, в якій він працює. Розвиток цього показника, за Д. Грінбергом, Р. Бейроном та Ф. Лютенсом, має такі рівні: перший – тривала прихильність, другий – нормативна прихильність, третій – афективна прихильність [9].

Водночас, поняття «сатисфакція» ґрунтується на переліку якостей, які притаманні працівникові організації. До таких відносяться: відповідальність і дисциплінованість; бажання підвищити ефективність роботи; використання всіх можливостей для виконання роботи; здатність знаходити неординарні рішення; захист комерційних інтересів підприємства; довіра керівництву компанії; прагнення до самоосвіти і здобуття нових знань; адаптація до змінних умов [8].

Та, нарешті, останнім поняттям є «афективна відданість» – ступінь ідентифікації, залученості і гордості особи за свою приналежність до певної організації. Описується за допомогою чотиришарової моделі передумов афективної відданості, що розроблена Райтом та Рофбафом [13].

Основні методики вимірювання лояльності персоналу представлено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Основні методики вимірювання лояльності персоналу

Автор	Назва	Рік
Луї Терстоун	Шкала Терстоуна [14]	1927
Мовдей Р. (Mowday R. T.), Портер Л. (Porter L. W.), Стюкс Р. (Steers R. M)	Organizational commitment questionnaire (Методика «Анкета організаційної лояльності» Л. Портера) [5]	1979
Мейєр Д. (Meyer J. P.), Аллен Н. (Allen N. J.)	Organizational Commitment Scale – OCS-93 (Шкала організаційної лояльності) [6]	1990
Wright B. E., Rohrbaugh J.	Модель Райта та Рорбафа [13]	2001
Шауфелі У.	Методика вимірювання показників захоплення роботою «Утрехтська шкала захоплення роботою» (Utrecht Work Engagement Scale, UWES) [10]	2001
Доміняк В.	Методика можливості реалізації мотивів [4]	2003
Харський К. В.	«Лист спостереження проявів лояльності» [11]	
Новаторова Е. В.	Методика Е. В. Новаторової. Аудит внутрішнього маркетингу методом аналізу «важливість–виконання» [12]	2006
Полуніна О. В.	Методика Полуніної [10]	2009
Миронова Л. Г.	Модель формування гармонійно структурованої лояльності персоналу [7]	2011
Баранська С. С.	Методика вимірювання лояльності Баранської [1]	2011

Враховуючи найкращі тенденції існуючих методик, нами було адаптовано та розроблено методику визначення організаційної прихильності до фармацевтичного підприємства [2]. Згідно з методикою, основним інструментом дослідження фармацевтичних фахівців є анкета, що складена з урахуванням комплексу необхідної інформації для визначення цільового профілю фармацевтичних фахівців, виявлення соціальних проблем та пошуку мотивуючих факторів (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Напрями розроблення анкети для фармацевтичних фахівців

Необхідна інформація	Мета отримання	Гіпотеза
Визначення цільового профілю фармацевтичних фахівців	Визначення професійної компетенції	Градація фармацевтичних фахівців залежно від досвіду та посади
Виявлення соціальних проблем фармацевтичних фахівців	Визначення умов роботи	Визначення перспектив розвитку внутрішнього та соціального маркетингу фармацевтичного підприємства
Пошук мотивуючих факторів фармацевтичних фахівців	Ідентифікація матеріальних та нематеріальних мотивуючих факторів	Обґрунтування імовірних мотиваційних факторів фармацевтичних фахівців з метою визначення ознак внутрішньої лояльності

Вихідними даними для оцінки параметрів організаційної прихильності є результати опитування фармацевтичних фахівців. На підставі попередньо обраних безпосередньо фармацевтичними фахівцями факторів, складається анкета, яка має включати в себе два розділи. Перший блок дає можливість визначити, які саме фактори впливають на рівень організаційної прихильності до підприємства. Другий блок використовують для визначення параметрів організаційної прихильності співробітників за показниками: ідентифікація, залученість, лояльність.

Для дослідження фармацевтичним фахівцям пропонують заповнити 2 таблиці. Перша – матриця створених переваг. Вона має показати, яким є стан фармацевтичного підприємства з точки зору фармацевтичного фахівця. Друга – матриця визначених переваг

– має показати, яких переваг очікує фармацевтичний фахівець від фармацевтичного підприємства, у якому він працює. Анкети мають бути складені з урахуванням змісту, що покладає у поняття «організаційна прихильність» більшість з фармацевтичних фахівців аналізованого фармацевтичного підприємства. Якщо показники тесту вказують на низьку прихильність чи навіть упередженість, необхідно з'ясувати причину, та навпаки – при високому рівні організаційної прихильності – фактори, що цьому сприяють. Далі фармацевтичні фахівці мають ранжувати фактори організаційної прихильності відповідно до їх наявності та значущості у інтервалі значень від 1 до 12.

Для визначення значущості параметрів організаційної прихильності для робітників аптечних підприємств використовуються дані опитування другого розділу анкети. Отримані значення у базі даних перераховуються у відповідну вагу компонентів. Показник створених переваг – $\Pi_{\text{сп}}$ визначають як відношення обчисленого створеного параметру до максимально можливого його значення. Коефіцієнт визначених переваг – $\Pi_{\text{вн}}$ визначають як відношення обчисленого визначеного параметру до максимально можливого його значення. Показник релевантності параметру (relevance factor) – Rf визначають як різницю між обчисленим створеним параметром та обчисленим визначеним параметром. Після обчислення середнього арифметичного використовують карту переваг. Під час обрахування загальної організаційної прихильності у фармацевтичному підприємстві знаходять максимально можливе значення залежно від кількості респондентів.

Далі аналізують результати опитування фармацевтичних фахівців по другому розділу анкети, у якому вони оцінювали кожний параметр організаційної прихильності (табл. 3).

Т а б л и ц я 3

Параметри організаційної прихильності фармацевтичних фахівців

№ з/п	Фармацевтичне підприємство № 1			Фармацевтичне підприємство № 2		
	створені переваги ($\Pi_{\text{сп}}$)	визначені переваги ($\Pi_{\text{вн}}$)	показник релевантності (Rf)	створені переваги ($\Pi_{\text{сп}}$)	визначені переваги ($\Pi_{\text{вн}}$)	показник релевантності (Rf)
1	0,333	0,750	- 0,417	0,083	0,917	- 0,834
2	0,667	0,083	0,584	0,333	0,083	0,250
3	0,500	0,667	- 0,167	0,833	1,000	- 0,167
4	0,583	0,917	- 0,334	0,667	0,500	0,167
5	0,417	0,833	- 0,416	0,417	0,417	0
6	1,000	0,500	0,500	1,000	0,750	0,250
7	0,167	0,583	- 0,416	0,250	0,167	0,083
8	0,250	0,333	- 0,083	0,500	0,833	- 0,333
9	0,917	0,417	0,500	0,417	0,250	- 0,167
10	0,083	1,000	- 0,917	0,167	0,667	- 0,500
11	0,750	0,167	0,583	0,583	0,333	0,250
12	0,833	0,250	0,583	0,917	0,583	0,334

П р и м і т к а. Значимість параметрів: 1 – сприятливі умови на робочому місці; 2 – інформування про стан справ у фармацевтичному підприємстві; 3 – об'єктивність оплати праці; 4 – чесні взаємини, виконання умов контракту; 5 – піклування, готовність надати підтримку зі сторони фармацевтичного підприємства; 6 – можливість кар'єрного, професійного, творчого зростання; 7 – об'єктивна оцінка досягнень кожного фармацевтичного фахівця керівником; 8 – комфортна психологічна атмосфера в колективі; 9 – справедлива суворість і вимогливість керівника; 10 – рівне ставлення до всього персоналу з боку керівника; 11 – несуперечність вказівок вищого керівництва; 12 – імідж фармацевтичного підприємства.

Перспективи подальших досліджень. Запропонований нами алгоритм визначення лояльності фармацевтичних фахівців до фармацевтичного підприємства є однією зі складових подальших практичних досліджень, метою яких є побудова цілісної взаємозалежної моделі лояльності споживачів та фармацевтичних фахівців.

В и с н о в к и

1. Систематизовано основні поняття, які використовують для визначення позитивного ставлення працівника до організації, а саме – «лояльність», «організаційна прихильність», «сатисфакція», «афективна відданість».
2. Узагальнено існуючі методики визначення лояльності персоналу.
3. Обґрунтовано та запропоновано алгоритм визначення лояльності фармацевтичних фахівців до фармацевтичного підприємства.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Баранская С. С.* Методика измерения лояльности // Психологические исследования: электрон. науч. журн. – 2011. – № 1 (15). URL: <http://psystudy.ru/index.php/num/2011n1-15/436-baranskaya15.html>.
2. *Бушуєва І. В., Молодожжонова О. О.* Методичні рекомендації по визначенню організаційної прихильності фармацевтичних фахівців до фармацевтичного підприємства. – Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2011. – 21 с.
3. *Вершило Ю. М.* Оценка влияния лояльности персонала на экономическую эффективность деятельности коммерческого банка: Автореф. дисс. ... канд. экономич. наук: спец. 08.00.05 «Экономика и управление народным хозяйством (экономика труда). – СПб, 2009. – 24 с.
4. *Доминяк В.* Методика «Возможность реализации мотивов». Электронный ресурс. Реж. дост. – <http://dominiak.spb.ru/lrc/lvrm.html>.
5. *Доминяк В.* Опросник организационной лояльности Л. Портера. Электронный ресурс. Реж. дост. – <http://dominiak.spb.ru/lrc/locq.html>.
6. *Доминяк В.* Шкала организационной лояльности Дж. Мейера и Н. Аллен. Электронный ресурс. Реж. дост. – <http://dominiak.spb.ru/lrc/locs.html>.
7. *Миронова Л. Г.* Модель формування гармонійно структурованої лояльності персоналу // Наук.-виробничий журн. «Держава та регіони» Серія: Економіка та підприємництво. – 2011. – № 3. – С. 92–99.
8. *Неглядова В.* Діагностування сатисфакції лояльності персоналу підприємства // Матеріали наук.-практ. інтернет-конференції «Роль інновацій у підвищенні наявного потенціалу країни» 14–15 грудня 2011 р. Ч. 2. – Тернопіль: Крок, 2011. – С. 80–82.
9. *Полубедова А. О., Яковлева О. О.* Резерви розвитку прихильності членів колективу своєї організації // Вісник економіки транспорту і промисловості. – 2011. – № 33. – С. 316–321.
10. *Полунина О. В.* Увлеченность работой и профессиональное выгорание: особенности взаимосвязи // Психологический журн. – 2009. – № 1. – С. 73–86.
11. *Потеряхин А.* Лояльность персонала как условие профессиональной мотивации // Справочник Кадровика. – 2005. – № 5.
12. *Ранде Ю. П.* Удовлетворенность и лояльность персонала как главные показатели эффективности внутреннего маркетинга // Маркетинг в России и за рубежом. – 2006. – № 3.
13. *Ребзуев Б. Г.* Четырёхслойная модель аффективной привязанности работников организации: опыт применения на российской выборке // Психологический журн. – 2006. – Т. 27, № 2. – С. 44–59.
14. *Файбушевич С. И.* Оценка лояльности сотрудников. Электронный ресурс. Элитариум: Центр дистанционного образования. Реж. дост. – http://www.elitarium.ru/2006/06/02/ocenska_lojalnosti_sotrudnikov.html.

Надійшла до редакції 22. 03. 2012.

О. А. Молодоженова, И. В. Бушуева

ОБОСНОВАНИЕ ТЕОРИИ УПРАВЛЕНИЯ ЛОЯЛЬНОСТЬЮ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ К ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМУ ПРЕДПРИЯТИЮ – РАБОТОДАТЕЛЮ

Ключевые слова: фармацевтические специалисты, фармацевтическое предприятие, теория лояльности, параметры организационной приверженности

Р Е З Ю М Е

Эффективным инструментом в достижении баланса в вопросе максимального удовлетворения потребителей и достижения высоких коммерческих показателей фармацевтическим предприятием, по мнению авторов, должна стать разработка и внедрение на фармацевтическом предприятии механизма управления лояльностью путем систематизации исследований существующих научных парадигм лояльности и практических аспектов ее измерения в контексте потребностей современного фармацевтического рынка и разработки алгоритмической модели определения организационной приверженности фармацевтических специалистов.

О. А. Molodozhonova, I. V. Bushujeva

RATIONALE OF A THEORY OF LOYALTY PHARMACEUTICAL PROFESSIONALS TO PHARMACEUTICAL ORGANIZATION

Key words: Pharmaceutical professionals, pharmaceutical company, loyalty theory, the parameters of organizational commitment

S U M M A R Y

Effective tool in the issue of maximum customer satisfaction and achieving high rates of pharmaceutical company is to develop and implement management mechanism loyalty. This can be achieved through systematic studies of existing scientific paradigms of loyalty and practical aspects of measurement in the context of the needs of the modern pharmaceutical market and the development of an algorithmic model for determining the organizational commitment of pharmaceutical professionals.

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ СТОМАТОЛОГІЇ

Ключові слова: захворювання пародонта, маркетинговий аналіз ринку, стоматологічні препарати

В останні десятиліття в усьому світі простежують тенденцію неухильного зростання різних стоматологічних патологій, серед яких провідне місце займають захворювання пародонта. Так, згідно з даними медичної статистики, лише у 12 % населення пародонт здоровий, у 53 % відзначаються початкові запальні явища, у 23 % – початкові деструктивні зміни, а у 12 % виявляються ураження середнього і важкого ступеня. У осіб старше 35 років доля початкових змін пародонту прогресивно зменшується на 26–15 % за одночасного росту змін середнього і важкого ступеня до 75 %, за яких переважають запально-деструктивні зміни пародонтального комплексу [1, 4, 6, 8].

Серед усіх захворювань пародонту 90–95 % відносять до запальних. Це такі патології, як гінгівіт і пародонтит [1, 2, 4, 6]. Це зумовлено безліччю факторів: соціально-економічних, медичних, екологічних. При цьому слід враховувати регіональні особливості – політичну обстановку, економічний стан регіонів, фінансову забезпеченість населення [5, 8–10].

В умовах ринкової економіки якісне та ефективне забезпечення населення ліками потребує достатньої інформації про номенклатуру препаратів, що пропонується для лікування тієї чи іншої патології. Саме тому проведення маркетингового аналізу ринку препаратів для стоматології набуває великого значення.

Мета даної роботи – комплексне вивчення вітчизняного ринку стоматологічних препаратів промислового виробництва.

Матеріали та методи дослідження

Маркетинговий аналіз здійснювали з використанням інформаційно-пошукової системи «Лікарські засоби» ТОВ «Моріон» та Державного реєстру лікарських засобів України, які дають змогу оперативно відслідковувати зміни в структурі пропозицій [3, 5].

Результати дослідження та обговорення

Вивчення номенклатури стоматологічних препаратів вітчизняного ринку показало, що станом на 01.02.2012 р. досліджувана група фармацевтичних препаратів (код А01 – засоби для застосування у стоматології згідно з «Класифікаційною системою АТС») нараховує більше 67 найменувань, представлених у 11 лікарських формах, серед яких найбільша доля припадає на гелі (28,36 %), оболіскувачі (19,40 %) і таблетки (16,42 %). Решта форм випуску фармацевтичних препаратів займає не більше 9 % кожна (рис. 1).

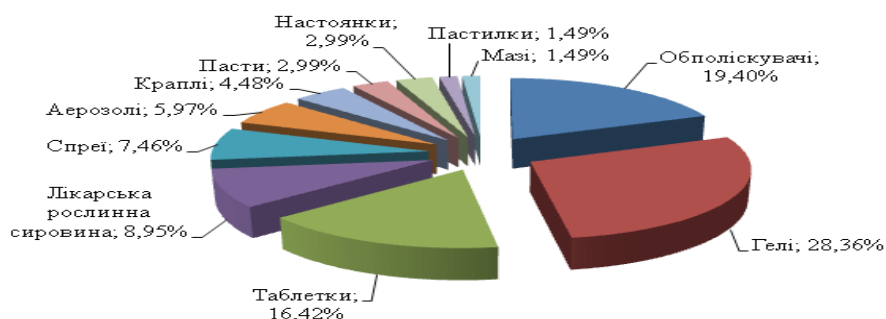


Рис. 1. Розподіл фармацевтичних препаратів для стоматології за формами випуску
© Колектив авторів, 2012

Враховуючи фактор економічної доступності ліків, першочергово представляло інтерес вивчення фармацевтичних препаратів за країнами-виробниками та визначення долі препаратів імпортного виробництва. Проведений аналіз свідчить, що фармацевтичні препарати для стоматології репрезентовані 48 фірмами, серед яких 43,75 % займають українські виробники, 54,17 % іноземні та 2,08 % транснаціональні компанії. Лідируючі позиції при цьому посідають країни Західної Європи (39,58% за кількістю фірм-виробників та 49,25 % за кількістю препаратів) (рис. 2).

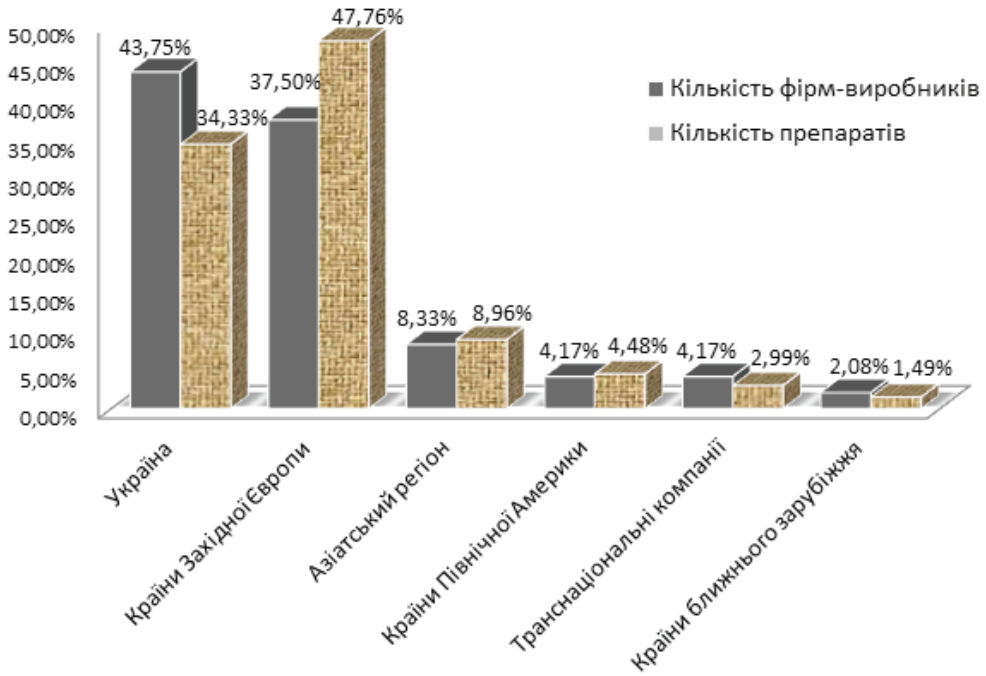


Рис. 2. Структура вітчизняного ринку фармацевтичних препаратів для стоматології за регіонами

Загальну структуру виробників препаратів для стоматології представлено на рис. 3, з якого видно, що іноземні виробники переважають у 1,3 раза за кількістю представлених фірм та у 2 рази за кількістю препаратів.

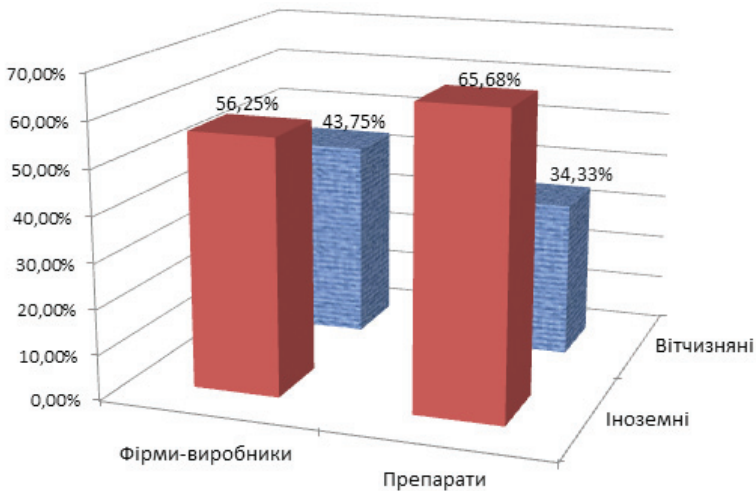


Рис. 3. Аналіз структури виробників та препаратів для стоматології, представлених на вітчизняному фармацевтичному ринку

Аналіз номенклатури препаратів для стоматології встановив, що населення України забезпечується препаратами з 15 країн світу, а також продукцією 1 транснаціональної компанії (таблиця).

Т а б л и ц я

Загальна кількість фірм-виробників, які пропонують фармацевтичні препарати для стоматології, на фармацевтичному ринку України

Країна	Кількість фірм-виробників	Питома вага серед фірм-виробників, %	Кількість препаратів	Питома вага серед зареєстрованих препаратів, %
1. Україна	21	43,75	23	34,33
Країни Західної Європи				
1. Німеччина	3	6,25	5	7,46
2. Франція	3	6,25	6	8,95
3. Швейцарія	1	2,08	2	2,99
4. Чехія	1	2,08	1	1,49
5. Великобританія	2	4,17	6	8,95
6. Польща	3	6,25	4	5,97
7. Болгарія	2	4,17	2	2,99
8. Нідерланди	1	2,08	2	2,99
9. Італія	1	2,08	2	2,99
10. Канада	1	2,08	2	2,99
11. Боснія/Герцеговина	1	2,08	1	1,49
Азійський регіон				
1. Індія	4	8,33	6	8,95
Країни ближнього зарубіжжя				
1. Росія	1	2,08	1	1,49
Північно-американський регіон				
1. США	2	4,17	3	4,48
Транснаціональні компанії				
1. Індія/Канада	1	2,08	1	1,49
Всього:	48	100	67	100

Як випливає з табл. 1, лідируючі позиції серед країн Західної Європи займають Німеччина, Франція і Великобританія, що поставляють на український ринок по 5, 6 та 6 препаратів відповідно.

Країни азійського регіону представляє тільки Індія, 4 фармацевтичні підприємства якої виробляють 6 препаратів досліджуваної групи. Слід зазначити, що Індія є лідером і серед інших іноземних виробників. Серед країн ближнього зарубіжжя імпортує фармацевтичні препарати для стоматології лише Росія, її внесок незначний і становить не більше 2 %. Північно-американський регіон представлений лише США, внесок яких у загальну структуру фармацевтичних препаратів обраної групи становить не більше 4,5%.

З огляду на те, що одним з вагомих факторів, яким керуються споживачі під час вибору фармацевтичного препарату є, перш за все, ціна, роль вітчизняних ліків підвищується [5]. Але звертає на себе увагу та обставина, що, не дивлячись на достатньо високі показники стосовно продукції українського виробництва (питома вага яких серед препаратів досліджуваної групи складає 34,33 %), пропозиція засобів для

стоматології, зокрема для лікування запальних захворювань пародонта, на жаль, не поповнюється новими препаратами, а розширюється за рахунок дублювання вже існуючих традиційних препаратів, що протягом тривалого часу знаходяться в обігу на фармацевтичному ринку України.

Запальні захворювання пародонту супроводжуються запаленням слизової оболонки ротової порожнини, кровоточивістю ясен, утворенням пародонтальних кишень, течією гною, розхитаністю зубів і їх випадінням [1, 2, 4, 6, 7]. Тому найбільш оптимальним у фармакотерапії даної патології є вплив на всі ланки патологічного ланцюга, цього можна досягти призначенням комбінованих препаратів. Крім того, комбіновані фармацевтичні препарати дозволяють знизити їх дози, що призводить до зменшення розвитку побічних ефектів [2]. Враховуючи вищезазначене, доцільно було дослідити вітчизняний ринок стоматологічних препаратів в частині внеску комбінованих ліків у загальну структуру асортименту. Отримані дані вказують на те, що вклад комбінованих та однокомпонентних препаратів у асортимент стоматологічних засобів фактично однаковий, але звертає на себе увагу та обставина, що комбіновані фармацевтичні препарати пропонують, головним чином, іноземні виробники. Таким чином, проаналізовані дані вказують на доцільність створення більш доступних за ціною саме вітчизняних комбінованих препаратів, які мають багатовекторну дію і підвищують ефективність фармакотерапії запальних захворювань пародонта.

В и с н о в к и

1. Аналіз джерел літератури показав, що серед усіх стоматологічних захворювань запальні ураження пародонта відносяться до найбільш розповсюджених. Властивість цих захворювань слугує пусковим і підтримуючим механізмом розвитку системних патологій, що зумовлює їх медичну й соціальну значимість.

2. Проведено маркетингове дослідження вітчизняного ринку фармацевтичних препаратів для стоматології. Встановлено, що 2/3 асортименту препаратів досліджуваної групи ліків складають імпорتنі засоби, а серед препаратів вітчизняних виробників має місце дублювання препаратів.

3. Отримані дані вказують на важливість розроблення та виробництва нових вітчизняних комбінованих препаратів для стоматології, зокрема для лікування запальних захворювань пародонта, з метою підвищення рівня забезпечення населення якісними, ефективними та безпечними ліками.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Григорьян А. С., Грудянов А. И., Рабухина Н. А., Фролова О. А. Болезни пародонта / Руководство для врачей. – М.: Наука, 2004. – 287 с.
2. Власенко І. О. Розробка науково обґрунтованого складу та технології м'яких лікарських засобів протизапальної та антимікробної дії для стоматології: Дис. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація аптечної справи». – К., 2009. – 268 с.
3. Компендиум 2010 – лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2010. – 2270 с.
4. Курякина Н. В., Савельева Н. А. Стоматология профилактическая. – М.: Медицинская книга, 2003. – 285 с.
5. Трофименко А. Е. Изучение локального рынка фармацевтических услуг и товаров в стоматологии: Дис. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела». – Пятигорск, 2006. – 164 с.
6. Axelsson P. Diagnosis and risk prediction of periodontal disease. V. 3. – Chicago: Quintessence, 2002. – P. 95–119.
7. Casazza E., Deriu A., Zanetti S. Microbial monitoring in parodontal disease. // Igiene Moderna. – 2004. – V. 121, № 5. – P. 281–288.
8. Ciancio S. Improving oral health: current considerations // J. Clin. Periodontol. – 2003. – V. 30 (Supp.5). – P. 4–6.

9. *Caplan D.* Epidemiologic issues in studies of association between apical periodontitis and systemic health // *Endodontic Topics*. – 2004. – V. 8, № 1. – P. 15–35.

10. *Seymour G. J., Ford P. J., Cullinan M. P. et al.* Relationship between periodontal infections and systemic disease // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2007. – V. 13, Supp. 4. – P. 3–10.

Надійшла до редакції 26.03.2012.

Ю. С. Маслий, Е. А. Рубан, Весам Анвар Али Хасан

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ОТЕЧЕСТВЕННОГО РЫНКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СТОМАТОЛОГИИ

Ключевые слова: заболевания пародонта, маркетинговый анализ рынка, стоматологические препараты

РЕЗЮМЕ

Проведено комплексное маркетинговое исследование отечественного рынка фармацевтических препаратов для стоматологии с использованием информационно-поисковой системы «Лекарственные средства» ТОВ «Морион» и Государственного реестра лекарственных средств Украины. Установлено, что в настоящее время их ассортимент составляет около 67 наименований, представленных 11 лекарственными формами, среди которых только 1/3 предлагают отечественные производители, что указывает на важность разработки и производства новых отечественных комбинированных препаратов для стоматологии с целью повышения уровня обеспечения населения эффективными, безопасными и доступными лекарствами.

Yu. S. Masliy, Ye. A. Ruban, Wesam Anwar Ali Hasan

ANALYTICAL REVIEW OF THE DOMESTIC MARKET OF PHARMACEUTICAL PRODUCTS FOR DENTISTRY

Key words: periodontal diseases, market analysis, dental preparations

SUMMARY

The complex analysis of the domestic market of pharmaceutical products for dentistry using an information retrieval system “Medical products” by «Morion» and the State Register of medicinal products in Ukraine was carried out. It was established that nowadays the assortment of these drugs makes about 67 names, submitted in 11 medicinal forms, among which only 1/3 offer domestic producers, that points to the importance of development and manufacture of new domestic combined drugs for dentistry which increase level of maintenance of the population by effective, safe and accessible medicines.

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ТА ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НООТРОПНОЇ ДІЇ ІЗ СИРОВИНИ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

Ключові слова: рослинна сировина, ноотропи, маркетингові дослідження, шоломниця байкальська

Тисячоліттями рослини застосовували в боротьбі з недугами людини. За цей час було визначено, які саме рослини допомагають за різних захворювань людей і тварин. Рослини є тією ланкою, що зв'язує воедино живу й неживу природу, неорганічний світ з органічним. Серед лікарських рослин є багато таких, які належать до одного й того самого ботанічного виду, мають однакову морфологічну будову, але відрізняються одна від одної кількісним і якісним вмістом різних речовин і елементів. Ось чому фармакологічна дія їх неоднакова [1, 2].

Сучасний зарубіжний та вітчизняний досвід свідчать, що фітотерапія є на сьогодні одним із перспективних напрямів у медицині. Використання досвіду, накопиченого народною медициною України впродовж багатьох століть, наукове його переосмислення, поглиблення уваги наукової та медичної громадськості до вирішення сучасних проблем є запорукою подальшого розвитку фітотерапії в Україні [3–6].

На відміну від синтетичних медикаментів фітопрепарати спричинюють меншу побічну дію, особливо алергічну, тому їх можна призначати тривалий час для лікування хворих. Завдяки наявності в рослинах багатьох активних речовин з різноманітною фармакологічною дією є можливість застосовувати фітопрепарати для лікування багатьох захворювань.

У традиційній і народній медицині різних країн для лікування цілого ряду захворювань широко використовують шоломницю байкальську. Так, вона займає четверте місце по частоті згадування в складній рецептурі східної медицини. Відоме застосування шоломниці байкальської для лікування серцево-судинних захворювань – гіпертонії, міокардиту, аритмій; при порушенні діяльності центральної нервової системи – при безсонні, епілепсії, головних болях. Показана її ефективність при туберкульозі легенів, грипі, гострих хронічних інфекційних захворюваннях травних органів, суглобовому ревматизмі та як жарознижувального, кровоспинного і гепатопротекторного засобу [7]. Важливе місце займає шоломниця байкальська в лікуванні алергічних захворювань, бронхіальної астми, екземи. Привертає увагу і широке використання шоломниці байкальської як тонізуючого, стимулювального і загальнозміцнюючого засобу. Відома ноотропна, антигіпоксична, антиоксидантна активність шоломниці байкальської [8].

Наведені дані переконливо свідчать, що шоломниця байкальська має широке клінічне визнання на теперішній час. Тому перспективним є створення вискоєфективного дозованого лікарського засобу на основі шоломниці байкальської у вигляді таблеток.

Під час створення таблеток на основі екстракту шоломниці байкальської враховували його фізико-хімічні та технологічні властивості. Проведені дослідження показали, що в технології одержання таблеток оптимальним є використання методу вологого та сухого гранулювання. При цьому як допоміжні речовини раціонально

застосовувати крохмаль кукурудзяний, натрію кроскармелозу, целюлозу мікрокристалічну, полівінілпіролідон, аеросил, тальк, кальцію стеарат, гранулак 200 або його речовини-аналоги.

Створені на основі шоломниці байкальської таблетки "Скутек" застосовують при астеничному та астенично-депресивному стані соматогенного і психогенного генезу, енцефалопатіях різноманітного генезу, стресовому стані, церебральному атеросклерозі в поєднанні з гіпертонічною хворобою.

Враховуючи, що нейрометаболічні стимулятори збільшують загальну стійкість організму, в тому числі нервової системи, до дії екстремальних факторів, мають пряму активуючу дію на навчання, покращують пам'ять та розумову діяльність, препарати цієї групи широко використовують в психіатричній практиці, а також при захворюваннях нервової системи (розсіяний склероз, епілепсія, транзиторні церебральні ішемічні напади та споріднені синдроми). Поширеність захворювань в Україні перелічених хвороб достатньо висока – більше 2,3 млн. осіб, із них більш ніж 300 тис. – діти [9, 10].

Метою цієї статті є аналіз українського ринку ноотропних засобів та розроблення економічного обґрунтування виробництва нового лікарського препарату на основі шоломниці байкальської.

Результати дослідження та обговорення

Для оцінки рівня конкуренції на цьому сегменті ринку було використано коефіцієнт ліквідності цін (C_{liq}), який розраховували за формулою:

$$C_{liq} = \frac{P_i \max - P_i \min}{P_i \min},$$

де C_{liq} – коефіцієнт ліквідності цін на i -й препарат;

$P_i \max$ – максимальний рівень цін на i -й препарат на ринку;

$P_i \min$ – мінімальний рівень цін на i -й препарат на ринку.

Український ринок ноотропних лікарських засобів (нейрометаболічних стимуляторів) в основному представлено препаратами на основі субстанцій синтетичного походження. Це препарати пірацетаму та його комбінації, піритинолу, цитоколіну, вінпоцетину, гідролізатів та дериватів тканин, кислоти гамаамінобутирової та її похідних. При захворюваннях центральної нервової системи, які супроводжуються зниженням інтелекту та порушенням пам'яті, запамороченням, зниженням концентрації, широкого використання також набули препарати гінкго дволопатевого.

Сьогодні на українському фармацевтичному ринку широко представлені препарати на основі гінкго білоба – 18 торгових найменувань (без урахування кількості в упаковці), з яких 14 найменувань – монопрепарати та 4 – комбіновані. Комбіновані препарати на основі гінкго білоба представлені в поєднанні з женьшенем (таблетки Гінкофар Актив, фірми «Biofarm», Польща), з арнікою та іншими компонентами (каплі Меморія, «Richard Bittner», Австрія), з квітками софори японської (капсули Фітоцеребралізін, «Gito Pharma», В'єтнам) з густим екстрактом багатозонтичника (таблетки Церебротон, «Graphaco», В'єтнам).

Препарати гінкго білоба виробляються в різноманітних лікарських формах: таблетки вкриті оболонкою, капсули, розчини оральні. Виробниками продукції цього сегменту лікарських препаратів є переважно зарубіжні фірми. Серед вітчизняних підприємств тільки «Астрафарм» та ВАТ «Монфарм» випускають препарати гінкго білоба у вигляді капсул та Житомирська фармацевтична фабрика у вигляді орального розчину. На сьогодні комбіновані рослинні ноотропні засоби вітчизняною промисловістю не випускаються.

Рівень цін на препарати гінкго білоба в пропозиціях оптових фірм знаходиться в широкому діапазоні від 8, 43 грн. (Гінкгокапс-М, капс. по 40 мг, № 20, ОАО «Монфарм», Україна) до 216,09 грн. за упаковку (Танакан, табл. по 40 мг, № 90, «Ipsen Pharma», Франція) залежно від дозування та кількості препарату в упаковці.

Результати розрахунку рівня конкуренції на ринку препаратів гінкго білоба залежно від дозування та кількості в упаковці наведено у таблиці.

Т а б л и ц я

Коефіцієнт ліквідності цін (C_{liq}) препаратів гінкго білоба на ринку України

Доза, мг	Упаковка	Оптова ціна за 1 упаковку, грн.		Коефіцієнт ліквідності, C_{liq}
		мінімальна	максимальна	
40	№ 20	8,43	55,70	5,61
40	№30	12,50	82,59	5,61
40	№60	79,09	94,69	0,20
80	№20	45,94	100,14	1,18
80	№ 60	126,05	171,64	0,36

Отримані результати свідчать, що сегменти ринку препаратів гінкго білоба з дозуванням 40 мг і упаковкою № 60 та дозуванням 80 мг і упаковкою № 60 характеризуються високою конкуренцією ($C_{liq} < 0,5$). Сегменти ринку гінкго білоба з дозуванням 40 мг і упаковкою № 20 та № 30 та дозуванням 80 мг і упаковкою № 20 характеризуються низьким рівнем конкуренції, оскільки для цих препаратів $C_{liq} > 0,5$. Таким чином, отриману кон'юнктуру на обраному сегменті ринку можна обґрунтувати тим, що упаковка гінкго білоба № 60 є більш доцільною для споживачів.

В результаті проведеної оцінки рівня оптової ціни на таблетки «Скутекс» 0,05 г № 10 встановлено, що нижня межа ціни може знаходитися на рівні 3,7 грн. за упаковку. Приведена ціна відноситься до групи низьких цін серед цін, встановлених на препарати гінкго білоба. Для забезпечення співвідношення цін порівнюємо ціну таблеток «Скутекс», 0,05 г, № 30 (11,1 грн.) з ціною капсул «Гінкго Білоба», 40 мг, № 30 (ООО «Астрафарм», Росія), яка становить 12,5 грн. за упаковку. Ціна таблеток «Скутекс» в 1,12 раза нижча за ціни на Гінкго Білоба, що свідчить про її конкурентоспроможність.

У зв'язку з високою поширеністю захворювань в Україні, при яких показані лікарські засоби ноотропної дії, а також враховуючи, що ноотропні препарати шоломниці байкальської на фармацевтичному ринку відсутні, введення таблеток «Скутекс» на вітчизняний ринок дасть змогу задовольнити потребу населення в ефективних та безпечних ліках.

В и с н о в к и

1. Проведені маркетингові дослідження ринку ноотропних препаратів свідчать про доцільність виведення на ринок нового препарату на основі шоломниці байкальської, прогнозуємо ціна на який є конкурентоздатною та відповідає купівельній спроможності населення.

2. Доклінічні й клінічні дослідження підтвердили, що запропонований лікарський засіб має широкий спектр і високий рівень специфічної фармакологічної активності, зручний і простий у застосуванні, токсично безпечний, унаслідок цього забезпечується комплексний вплив на організм хворого та досягається максимальна безпека застосування препарату, що цілком підтверджує виконання поставленого завдання – створення високоефективного ноотропного препарату для поліпшення інтеграційної діяльності головного мозку.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Солодовниченко Н. М., Журавльов Н. С., Ковальов В. М. Лікарська рослина сировина та фітопрепарати. Посібник з фармакогнозії з основами біохімії лікарських рослин. – Харків: Вид-во НФаУ «Золоті сторінки», 2001. – 408 с.

2. Мінарченко В. М., Тимченко І. А. Атлас лікарських рослин України (хорологія, ресурси та охорона). – К.: Фітоцентр, 2002. – 172 с.

3. Кабба Самар, Глух С. В. Роль допоміжних речовин при одержанні таблеток з густим екстрактом кори вільхи // Фармац. журн. – 2004. – № 6. – С. 60–63.

4. Компендиум 2009 – лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2009. – 2224 с.

5. Мацех О. Ю., Вронська Л. В., Тихонов О. І. та ін. Оптимізація складу і технології таблеток, що містять екстракти валеріани та хмелю // Фармац. часопис. – 2007. – № 2. – С. 65–69.

6. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств / Под ред. Г. Л. Вышковского. – М.: РЛС-2001, 2000. – 1504 с.

7. Кисличенко В. С. Системная фитотерапия: Уч. пособие / Под ред. В. С. Кисличенко, А. В. Зайченко, И. А. Журавель. – Харків.: Изд-во НФаУ «Золотые страницы», 2008. – 256 с.

8. Попова Т. П., Воловик В. Г., Абдуллаев Ш. В., Литвиненко В. И. Шлемник высочайший, его химический состав и применение // Актуальные вопросы фармац. науки и практи.: Тез. докл. науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию фарм. ф-та Курского мед. ин-та. – Курск, 1991. – Ч. 1. – С. 203–204.

9. Rx-index – класифікатор лікарських препаратів – К.: Видавничий дім «Фармацевт Практик», – 2010. – 1136 с.

10. Україна. Державна статистична звітність. Форма 12-річна. Звіт про захворювання, зареєстровані у хворих, які проживають у районі обслуговування лікувального закладу. Зведений звіт по Україні та регіонах за 2010 р.

Надійшла до редакції 26. 03. 2012.

Е. П. Пивень, Г. Д. Слипченко

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ И ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НООТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ИЗ СЫРЬЯ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Ключевые слова: растительное сырье, ноотропы, маркетинговые исследования, шлемник байкальский

РЕЗЮМЕ

Препараты растительного происхождения благодаря наличию разных биологически активных веществ мягко влияют на организм, возобновляют нарушенные функции, имеют низкую токсичность и могут применяться у пациентов всех возрастных групп.

Проведенные маркетинговые исследования рынка ноотропных препаратов доказали целесообразность появления на рынке нового препарата в виде таблеток на основе шлемника байкальского.

Е. П. Piven, G. D. Slipchenko

PROSPECTS OF CREATION AND PRODUCTION OF NOOTROP ACTION DRUGS THE PLANT FROM RAW MATERIAL

Key words: plant material, nootropics, marketing research, scutellaria baicalensis

SUMMARY

Plant drugs of phytogenous, due to the presence of different bioactive substances, softly influence on an organism and renew the broken functions, have a hypotoxicity, can be used for the patients of all age-related groups.

The marketing research of nootrop drugs market proved the expedience of location of a new drugs as tablets on the basis of *Scutellaria baicalensis* in the market.

ДОСВІД ЗАПРОВАДЖЕННЯ РЕГІОНАЛЬНОГО ФОРМУЛЯРУ ТА ЛОКАЛЬНИХ ПРОТОКОЛІВ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ У ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАКЛАДАХ ЖИТОМИРСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Ключові слова: лікарський формуляр, клінічні протоколи, лікарняна каса, лікар-експерт, медикаментозне забезпечення

Одним з актуальних питань галузі охорони здоров'я є запровадження найкращої медичної практики лікувально-діагностичного процесу, яка повинна базуватися на принципах доказової медицини. На думку багатьох авторів, цьому сприяє впровадження елементів стандартизації, які базуються на формулярній системі, клінічних протоколах, моніторингу якості медичної допомоги на рівні Міністерства охорони здоров'я, що активно проводиться в Україні в останні роки. Для ефективного функціонування системи охорони здоров'я населення необхідно забезпечити обсяг медичних послуг, який гарантує ефективне лікування й найбільшою мірою відповідає суспільним потребам. У раціональному використанні обмежених ресурсів сходяться економічні інтереси держави та особисті інтереси кожного з її громадян.

Проблема обмеженості ресурсів у охороні здоров'я і необхідності їх раціонального використання є актуальною не тільки для України, а й для більшості країн світу. Щорічне підвищення видатків на охорону здоров'я супроводжується паралельним зростанням потреб на її діяльність. Суттєва частка фінансів витрачається на лікарські препарати, вартість яких постійно зростає. Тому на сучасному етапі вирішувати економічні питання надання населенню медичної допомоги належної якості потрібно шляхом раціонального використання наявних ресурсів.

Для підвищення ефективності лікувального процесу та оптимізації фінансових витрат необхідно досягти, щоб лікарські засоби (ЛЗ) призначалися лікарями обґрунтовано, відповідно до протоколів лікування та інструкції по застосуванню. Для контролю правильності призначення ЛЗ необхідно впровадити методологію клініко-економічної оцінки фармакотерапії. З цією метою необхідно проводити моніторинг дотримання локальних клінічних протоколів та використовувати різні методи фармако-економічного аналізу: частотний аналіз, VEN-аналіз, ABC-аналіз та їх поєднання. Ці процеси можуть бути використані як для ретроспективної оцінки доцільності витрачання ресурсів на фармакотерапію, так і для розрахунку потреби у коштах на її забезпечення.

Лікувальні заклади Житомирської області спільно з благодійною організацією «Лікарняна каса Житомирської області» (ЛК) з 2000 р. використовують формулярну систему, з 2009 р. відбувається впровадження локальних клінічних протоколів надання медичної допомоги терапевтичного та педіатричного профілю, з 2010 р. – хірургічного профілю.

Мета дослідження – визначити фармако-економічні результати застосування лікарського формуляру та локальних клінічних протоколів при лікуванні пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС, група I20-I25).

Матеріали та методи дослідження

Дослідження здійснювали шляхом автоматизованого оброблення та подальшого аналізу 3 208 листів лікарських призначень (ф 003/4-О) членів ЛК – хворих

цілодобового стаціонару, пролікованих у 2012 р. з нозологічними формами групи I20-I25 у лікувальних закладах Житомирської області на всіх рівнях надання медичної допомоги та 4 409 листів лікарських призначень з цими ж діагнозами, пролікованих у 2008 р.

У листах призначень зазначали діагноз хвороби, шифр за МКХ-10, лікарські засоби з їх кількістю та вартістю, прізвище лікуючого лікаря, відділення лікарні. Інформацію вносили в базу даних, розроблену на основі модифікованої програми «ІС-Бухгалтерія-7.7». Для автоматизованого аналізу використовували звітні форми, розроблені за допомогою програми «Microsoft Access», які дають можливість визначати відповідність фактичного лікування пацієнта протоколам надання медичної допомоги в частині необґрунтованих призначень препаратів. Проведено порівняльний аналіз витрат на другорядні та необхідні ЛЗ при лікуванні пацієнтів з однаковими нозологічними формами у 2008 р. (до впровадження локальних клінічних протоколів лікування, розроблених на основі наказу МОЗ України №436 від 03.07.2006 р.) та у 2012 р.

Результати дослідження та обговорення

При лікуванні членів ЛК відсутні обмеження щодо суми витрат на медикаменти та кількості випадків лікування протягом певного періоду. Процес лікування, що забезпечується за рахунок ЛК, включає в себе терапію основного захворювання та його ускладнень. Медикаментами члени ЛК забезпечуються згідно з Лікарським формуляром, розробленим Управлінням охорони здоров'я Житомирської облдержадміністрації та рекомендованим для використання практикуючим лікарям області.

Метою створення формуляру є оптимізація використання ЛЗ у лікувально-профілактичних закладах (ЛПЗ) для підвищення якості лікування, його уніфікації та економії витрат. Лікарський формуляр – це особливий перелік життєво необхідних та важливих ЛЗ (з доказаною клінічною ефективністю), який має носити і носить обмежувачий характер і дає змогу використовувати для лікування хворих тільки ті ліки, які входять до нього (включає в себе більше 1 000 препаратів, у т. ч. 28% імпортного виробництва). Використовуючи лікарський формуляр при забезпеченні медикаментами членів ЛК, за рахунок закупівлі найбільш ефективних препаратів з урахуванням структури патології в області вдається досягти поєднання двох важливих принципів фармакотерапії – економічності та ефективності, тобто використання оптимальних щодо ефективності та безпеки і найменш витратних препаратів.

Лікарський формуляр та протоколи лікування можна розглядати як основу раціонального використання ЛЗ. Але наявність цих документів не гарантує правильного використання препаратів, що увійшли до нього. Для забезпечення обґрунтованого призначення ліків нами розроблена система контролю дотримання формуляру та локальних клінічних протоколів в медичних закладах, яка здійснюється за допомогою лікарів-експертів ЛК.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що загальні витрати на медикаменти для лікування пацієнтів з ІХС у 2012 р. становили 624 940 грн. Всього було призначено 456 найменувань ЛЗ. У 2008 р. при лікуванні 4 409 пацієнтів було призначено 617 препаратів на загальну суму 492 981 грн. Нами проведено формальний VEN-аналіз використаних ЛЗ. Категорія V (необхідні) була присвоєна препаратам, які можуть призначатися при нозологіях рубрики I20-I25 згідно з локальними клінічними протоколами, категорія N (другорядні) – решті лікарських засобів. Розподіл ЛЗ за цими категоріями наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

VEN-аналіз лікарських засобів, призначених для лікування ішемічної хвороби серця (I20-I25) членам Лікарняної каси у 2008 та 2012 рр.

Роки	V (необхідні)				N (другорядні)				Всього	
	Кількість ЛЗ	Витрати, грн.	% від найменшувань	% від витрат	Кількість ЛЗ	Витрати, грн.	% від найменшувань	% від витрат	Кількість ЛЗ	Витрати, грн.
2008	459	426553	74,4	86,5	158	66428	25,6	13,5	617	492981
2012	398	617365	87,3	98,8	58	7575	12,7	1,2	456	624940

Таким чином, встановлено, що у 2008 р. до впровадження локальних клінічних протоколів частка призначень необхідних (категорія V) ЛЗ становила 74,4% від загальної кількості найменувань. На закупівлю другорядних препаратів витрачалося 13,5% коштів.

У 2012 р. частка призначень необхідних лікарських засобів зросла до 87,3% від загальної кількості препаратів, а частка витрат на закупівлю другорядних препаратів становила 1,2%.

Отже, використання локальних клінічних протоколів покращує якість надання медичної допомоги за рахунок обґрунтованості призначень та зменшує нераціональне використання коштів у зв'язку з обмеженням призначень другорядних препаратів при даному захворюванні.

У ході дослідження нами встановлено, що частка призначень та витрат на другорядні ЛЗ в різних ЛПЗ значно відрізняються (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Частка призначень та витрат на другорядні лікарські засоби при лікуванні ішемічної хвороби серця (I20-I25) по ЛПЗ Житомирської області у 2012 р.

Назва ЛПЗ	% від усіх призначень	% від усіх витрат	Всього препаратів	Витрати, грн.	Кількість листів призначень
Лугинська ЦРЛ	9,1	5,2	55	9280	106
Романівська ЦРЛ	14,8	5,1	54	4203	33
Черняхівська ЦРЛ	9,5	5,0	42	4804	57
Чуднівська ЦРЛ	12,9	3,2	62	6863	48
Любарська ЦРЛ	11,4	2,9	70	12901	107
Обласні лікувальні заклади	9,0	1,9	188	113339	400
Житомирська ЦРЛ	11,4	1,8	70	19132	125
Коростишівська ЦРЛ	10,9	1,5	64	9743	54
м. Коростень	1,7	1,4	116	34995	182
Баранівська ЦРЛ	4,9	1,2	41	6661	63
Малинський р-н	9,8	1,2	82	19611	92
Коростенська ЦРЛ	5,3	1,2	19	603	14
Попільнянська ЦРЛ	6,0	1,2	67	9161	49
ЦМЛ м. Житомира	10,1	0,9	278	236226	781
Новоград-Волинське міськрайтМО	7,3	0,8	55	7846	57
Ємільчинська ЦРЛ	2,0	0,7	50	5586	61
Овруцька ЦРЛ	11,3	0,7	80	28284	206
Олевська ЦРЛ	2,6	0,7	39	8359	39
Радомишльська ЦРЛ	7,0	0,6	43	3510	36
Червоноармійська ЦРЛ	5,8	0,2	52	10372	94
Андрушівська ЦРЛ	2,2	0,1	46	5641	47
Бердичівська ЦМЛ	5,2	0,1	58	38576	293
Бердичівська ЦРЛ	3,8	0,0	53	17875	130
Брусилівська ЦРЛ			34	2707	21
Володар-Волинська ЦРЛ			54	7089	85
Народицька ЦРЛ			15	796	15
Ружинська ЦРЛ			24	776	13
Всього	12,7	1,2	456	624940	3208

П р и м і т к а. ЦРЛ – центральна районна лікарня.

Найчастіше другорядні ліки призначалися у Романівській ЦРЛ (14,8% від загальної кількості призначень), Чуднівській ЦРЛ – 12,9%. Найбільше коштів витрачалося на другорядні ЛЗ у Лугинській, Романівській, Черняхівській ЦРЛ (понад 5%). Разом з цим у Ружинській, Народицькій, Володар-Волинській ЦРЛ, Брусилівській ЦРЛ призначалися тільки необхідні згідно з локальними клінічними протоколами препарати. Таким чином, проведення аналізу дає можливість виявляти лікувальні заклади, де потрібно проводити додаткову роботу по впровадженню лікарського формуляру та протоколів надання медичної допомоги.

Нами також проведений АВС-аналіз препаратів, які використовували при лікуванні вищезазначених нозологій у 2012 р. АВС-аналіз – це розподіл лікарських препаратів на три групи залежно від частки грошових витрат на їх використання в загальному обсязі витрат на ЛП протягом певного періоду: група А (найбільш витратні) – ЛП, на які витрачається основний (80%) обсяг коштів; група В (середньовитратні) – ЛП, на які витрачається 15% коштів; група С (найменш витратні) – ЛП, на які в сукупності витрачається не більше 5% загальної суми витрат.

Загальний асортимент становив 456 найменувань. Групу А (80,05% витрат) склали 44 препарати (9,6% від загальної кількості найменувань), усі категорії V, групу В (15,01% витрат) – 95 препаратів (20,8%), з них 4 – другорядні, і групу С (4,94% витрат) – 317 найменувань. Частина асортименту, де частка витрат становить понад 1%, що ввійшов у групу А, наведена в табл. 3. Найбільша сума коштів витрачена на оплату фізіологічного розчину об'ємом 200 мл (9,8%), на другому місці – фленокс в дозуванні 0,8мл (8,4%), на третьому – фраксіпарин в дозуванні 0,3мл (6,1%).

Т а б л и ц я 3

АВС-аналіз медикаментів, використаних при лікуванні ішемічної хвороби серця (I20-I25) у 2012 р. (фрагмент групи А)

Назва лікарського засобу, дозування	Частка витрат
Натрію хлорид 0,9% розчин, флакон 200 мл № 1	9,8
Фленокс розчин 10 000 МО/мл, шприц 0,8 мл № 1	8,4
Фраксіпарин розчин 0,3 мл № 1	6,1
Гепарін флакон 5 000 МО 5 мл № 1	5,9
Клексан розчин 0,4 мл № 1	5,7
Фленокс розчин 10 000 МО/мл, шприц 0,4 мл № 1	5,0
Цибор 3500 17 500 МО/мл, шприц 0,2 мл № 1	2,7
Цибор 2500 12 500 МО/мл, шприц 0,2 мл № 1	2,7
Глюкоза 5% розчин, флакон 200 мл № 1	2,5
Клексан розчин 0,8 мл № 1	2,5
Торсід розчин 5 мг/мл, ампула 4 мл № 1	2,2
Кордарон табл. 200 мг № 1	2,1
Арікстра розчин 2,5 мг/0,5 мл, шприц № 1	1,9
Аспаркам 5% розчин, ампула 5 мл № 1	1,6
Сіднофарм табл. 2 мг № 1	1,6
Аспаркам 5% розчин, ампула 10 мл № 1	1,4
Зацеф порошок д/п розчину, флакон 1 г № 1	1,3
Аторвакор табл. 10 мг № 1	1,0
Фленокс розчин 10 000 МО/мл, шприц 0,2 мл № 1	1,0
Трифас розчин 20 мг ампула 4 мл № 1	1,0
Кордарон розчин 150 мг ампула 3 мл № 1	1,0

АВС-аналіз – це надзвичайно потужний інструмент для оптимізації використання та закупівлі лікарських засобів. Він дає змогу отримати точну та об'єктивну картину

структури витрат на ЛЗ. Аналіз ЛЗ, що увійшли до групи А, може виявити високозатратні медикаменти, які можна замінити на більш дешеві аналоги.

Для зниження витрат на закупівлю ЛЗ слід систематично досліджувати фармацевтичний ринок (препарати групи А) на наявність більш дешевих лікарських форм, пакувань (за кількістю доз), дженериків або аналогів за дією. У нашому прикладі при плануванні закупівлі слід здійснювати моніторинг 44 найменувань ЛЗ, які в структурі видатків становлять 80%. Будь-яке зниження ціни на ЛЗ групи А може привести до суттєвої економії коштів на лікування.

Накопичений практичний досвід Житомирської, Полтавської та інших Лікарняних кас переконливо свідчить, що оцінка використання лікарських препаратів за методологією VEN/ABC-аналізу – дієвий шлях до оптимізації фармакотерапії та моніторингу впровадження клінічних протоколів в лікувальному процесі. Впровадження VEN/ABC-аналізу в практичну діяльність ЛК та ЛПЗ не потребує великих витрат, а лише певного рівня знань та усвідомлення реальних можливостей цієї методології щодо моніторингу відповідності обґрунтованості лікарських призначень.

В и с н о в о к

Досвід організації медикаментозного забезпечення членів ЛК з використанням формулярної системи підтвердив необхідність і важливість стандартизації медичних технологій. Дослідження свідчать, що в результаті впровадження Лікарського формуляру та локальних протоколів лікування при наявності системи контролю за їх дотриманням покращується якість надання медичної допомоги за рахунок раціонального призначення ЛЗ та зменшуються витрати коштів на другорядні препарати. Використання Лікарського формуляру та локальних протоколів лікування дало змогу уніфікувати медикаментозне забезпечення при наданні медичної допомоги населенню. Лікарський формуляр та протоколи лікування відіграють важливу роль в управлінні якістю медичної допомоги, також їх впровадження є кроком до запровадження страхової медицини в Україні.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Москаленко В. Ф.* Системы здравоохранения: современный контекст. – К.: «Книга-плюс», 2012. – 320 с.
2. *Степаненко А. В., Сміянов В. А.* Управління якістю медичної допомоги в закладі охорони здоров'я // Східноєвропейський журн. громадського здоров'я. – 2012. – № 2–3. – С. 346–348.
3. *Горачук В. В., Пащенко В. М.* Стан і перспективи стандартизації медичної допомоги в Україні // Україна. Здоров'я нації. – 2011. – № 4. – С. 97–101.
4. *Дудіна О. О., Моїсєєнко Р. О., Лізунова Г. І.* Оцінка ефективності впровадження медико-організаційних технологій клінічних протоколів // Україна. Здоров'я нації. – 2012. – № 1. – С. 61–64.
5. *Куроедов Л., Шевченко В.* Впровадження формулярної системи: досвід благодійної організації «Лікарняна каса Полтавщини» // Управління закладом охорони здоров'я. – 2012. – № 10. – С. 51–58.
6. *Чумак В. Т., Морозов А. М., Степаненко А. В. та ін.* Впровадження формулярної системи: моніторинг та оцінка заходів з регулювання споживання лікарських засобів // Матеріали Другої научно-практичної конференції «Безопасность лекарств: от разработки до медицинского применения». – К.: МОРИОН, 2009. – С. 129–130.

Надійшла до редакції 23. 11. 2012.

В. Д. Парий

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ РЕГИОНАЛЬНОГО ФОРМУЛЯРА И ЛОКАЛЬНЫХ ПРОТОКОЛОВ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ ЖИТОМИРСКОЙ ОБЛАСТИ

Ключевые слова: лечебный формуляр, клинические протоколы, больничная касса, врач-эксперт, медикаментозное обеспечение

Р Е З Ю М Е

Представлен опыт организации медикаментозного обеспечения членов благотворительной организации «Больничная касса Житомирской области» с использованием формулярной системы и локальных клинических протоколов, показаны ее преимущества и пути совершенствования.

V. D. Pariy

EXPERIENCE OF INTRODUCTION OF REGIONAL FORMULARY AND LOCAL MEDICAL CARE PROTOCOLS IN MEDICAL INSTITUTIONS OF ZHITOMIRSKA OBLAST

Key words: drug formulary, clinical protocols, sick funds, expert physician, drug supply

S U M M A R Y

Experience in arranging drug supplies to members of the charitable organization «Sick funds of Zhitomirska oblast» using formulary system and local clinical protocols is described, its advantages and ways of improvement are shown.

УДК 615.014.2:340.6:343.294

В. В. ШАПОВАЛОВ¹, д-р фарм. наук, Ю. В. ВАСІНА², канд. фарм. наук, ст. викл.,

В. О. ШАПОВАЛОВА², д-р фарм. наук, проф., І. В. ЛІНСЬКИЙ³, д-р мед. наук

¹Харківська медична академія післядипломної освіти,

²Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, м. Харків,

³ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків

СУДОВО-ФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОБЛЕМИ ПОРУШЕННЯ СЛУХУ У ПАЦІЄНТІВ, ЩО СТРАЖДАЮТЬ НА АДИКТИВНІ РОЗЛАДИ ЗДОРОВ'Я ВНАСЛІДОК ЗЛОВЖИВАННЯ ПСИХОАКТИВНИМИ РЕЧОВИНАМИ

Ключові слова: судова фармація, адиктивні розлади, психоактивні речовини, ототоксичність

Раніше було доведено, що нелегальними споживачами вилучених із незаконного обігу психоактивних речовин (ПАР) виступають особи, які страждають на адиктивні розлади здоров'я, що виникли внаслідок нераціонального вживання, зловживання та сумісного вживання ПАР різних класифікаційно-правових груп (КПГ) [8, 10, 11]. Так, за даними судово-фармацевтичного моніторингу встановлено виникнення феномену наркоасоційованого зловживання пацієнтами із опіоїдною залежністю хлорамфеніколу (левоміцетину), який ускладнюється нейроототоксичною патологією [3, 7, 9].

Тому **метою** роботи стало вивчення проблеми порушення слуху у пацієнтів, що страждають на адиктивні розлади здоров'я, при сумісному вживанні наркотичних засобів з хлорамфеніколом з позиції судової фармації.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження виступали наркопацієнти, що поєднували зловживання наркотичними засобами із великими дозами хлорамфеніколу (левоміцетину), віком 17 – 45 років (21 особа), а також контрольна група здорових осіб – 21 особа до 45 років. Дослідження проводили за методиками, що засновані на вивченні сенсорної асиметрії [1, 2, 5], з використанням методів судово-фармацевтичного моніторингу, документального та нормативно-правового аналізу.

Результати дослідження та обговорення

Встановлено, що великі дози хлорамфеніколу можуть викликати психомоторні розлади, сплутаність свідомості, слухові галюцинації та зниження гостроти слуху [6]. Пацієнти з адиктивною залежністю від наркотичних засобів у разі сумісного вживання хлорамфеніколу набувають нейроототоксичну патологію, що ускладнює перебіг наркотичної залежності [6, 3]. Про це свідчить *приклад із судово-фармацевтичної практики, наведений нижче*. Слідчим СВ Чугуївського РВ ГУ МВС України в Харківській області порушено кримінальну справу за ч. 2 ст. 307 Кримінального Кодексу України. У ході досудового слідства було встановлено, що на початку червня 2009 р. гр. К. (1982 р. н., мешканець м. Чугуєва Харківської області, українець, освіта повна середня, не одружений, має сина 2000 р. н., непрацюючий, раніше незасуджений), знаходячись на пустирі біля вул. Мічуріна в м. Чугуєві Харківської області, зірвав головки дикорослого маку снодійного, приніс до свого помешкання і з використанням хімічних реактивів незаконно виготовив рідину, яка є особливо небезпечним наркотичним засобом – концентратом макової соломи, незаконно зберігав

її по місцю свого проживання з ціллю збуту. Після чого гр. К. незаконно збув гр. Є. за 250 грн. рідину об'ємом 5 мл, частку якої гр. Є. використав внутрішньовенно. У ході особистого огляду гр. Є. співробітниками міліції було вилучено залишок рідини об'ємом 1 мл, що містить згідно з висновком судової хіміко-фармацевтичної експертизи (СХФЕ) особливо небезпечний наркотичний засіб – концентрат макової соломи (опій екстракційний), вагою сухого залишку 0,0466 г. Окрім цього, співробітниками служби БНОН під час проведення комплексу оперативно-розшукових заходів був затриманий гр. К., у якого вилучено пляшечку з рідиною об'ємом 9,6 мл, що згідно з висновком СХФЕ є особливо небезпечним наркотичним засобом – концентратом макової соломи (опій екстракційний) вагою сухого залишку 0,189 г, яку гр. К. незаконно придбав, виготовив та зберігав з метою збуту. Гр. К. пояснив, що, не маючи постійного доходу і місця роботи, страждаючи на психоневрологічні розлади здоров'я внаслідок тривалого вживання наркотичних засобів, незаконно виготовляв розчин опію та збував особам, які також страждають на наркоманію. По справі проведено три СХФЕ, дві судово-медичних (СМЕК), дві судово-наркологічних (СНЕК), три судово-психіатричних експертиз (СПЕК). Встановлено, що гр. К. протягом тривалого часу вживав наркотичні засоби сумісно з хлорамфеніколом (левоміцетином). Побічна дія хлорамфеніколу (левоміцетину) на органи слуху призвела до того, що пацієнт з опіюдною залежністю набув нейроототоксичну патологію, яка ускладнила перебіг опіюдної залежності.

Подальші дослідження були спрямовані на вивчення функціональної асиметрії мозку в нормі та патології. Для цього розроблені спеціальні тести, засновані на дослідженні сенсорної асиметрії [1, 2, 4, 5]. Перед дослідженням проводили з'ясування характеру функціональної асиметрії обстежуваного. З цією метою з'ясовували самооцінку: вважає себе обстежуваний наркопацієнт правшею або лівшею, анамнез (якою рукою починав писати в дитинстві, якою рукою переважно працював, якою рукою пише і переважно працює в даний час, яким вухом воліє слухати телефонну слухавку). На підставі самооцінки, анамнезу та тестування обстежених було розподілено на лівшів і правшів. За допомогою магнітофонного запису, навушників з якісною звукоізоляцією, тумблера, що давав змогу подавати ізольовано сигнал на праве та ліве вухо, для запам'ятовування пацієнту пред'являли серію слів (кожна серія становила 10 слів) з інтервалом в 1 сек по черзі на кожне вухо. Після кожної серії обстежуваний наркопацієнт одразу відтворював все, що запам'ятовував. Результати обстеження правшів і лівшів враховували окремо.

Встановлено, що правші краще відтворюють вербальний матеріал, наданий до правого вуха. Цей феномен відомий як «ефект правого вуха», тому логічним було кількісно оцінювати цей феномен коефіцієнтом правого вуха ($K_{пв}$), який розраховували як відношення різниці між числом слів, сприйнятих правим та лівим вухом, до загального числа правильно відтворених слів. Позитивне значення $K_{пв}$ ($K_{пв} \geq 0$) вказує на переважання правого вуха у сприйнятті вербальних стимулів та домінантність у функціях мовлення лівої півкулі головного мозку. Негативне значення $K_{пв}$ ($K_{пв} < 0$) може бути за провідної ролі у сприйнятті слів лівого вуха та правої півкулі [1].

У контрольній групі здорових осіб віком до 45 років 24 % становили лівші та 48 % – правші, для яких $K_{пв} \geq 0$. Негативне значення $K_{пв}$ ($K_{пв} < 0$) у здорових лівшів становило 10 %, а у здорових правшів – 18 %. Отже, отримані результати дослідження свідчать про те, що для здорових правшів характерне незначне переважання правого вуха – лівої півкулі в фіксації вербального матеріалу (48 %). У здорових лівшів також переважає праве вухо – ліва півкуля у фіксації вербального матеріалу (24 %). Це можна пояснити тим, що мовні функції (і вербальна пам'ять зокрема) пов'язані з діяльністю лівої півкулі, але домінування лівої півкулі у здорових лівшів трохи нижче (24 %),

ніж у здорових правшів (48 %).

За результатами аналізу групи наркопацієнтів, що поєднували зловживання наркотичних засобів із великими дозами хлорамфеніколу (левоміцетину) віком 17 – 45 років (21 особа) негативне значення $K_{пв}$ ($K_{пв} < 0$) було зафіксовано у більшості наркохворих (62 %), серед яких наркохворі правші склали 58 %, а наркохворі лівші – 4 %, тобто у досліджуваних наркопацієнтів виявлено переважання лівого вуха – правої півкулі в запам'ятовуванні вербальних стимулів. Позитивне значення $K_{пв}$ ($K_{пв} \geq 0$) встановлено у 38 % наркохворих правшів, а наркохворих лівшів зовсім не було виявлено (0 %).

В и с н о в о к

Отримані дані дають підставу зробити висновок, що досліджувані наркопацієнти, які зловживання наркотичними засобами поєднували із великими дозами хлорамфеніколу (левоміцетину), мають негативний коефіцієнт правого вуха (62 %) порівняно з контрольною групою здорових осіб, які мають позитивний коефіцієнт правого вуха (72 %), що підтверджує побічну нейроототоксичну дію хлорамфеніколу (левоміцетину).

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Бару А. В.* Функциональная специализация полушарий и опознание речевых и неречевых звуковых сигналов / Сенсорные системы. – Л.: Медицина, 1977. – С. 85–114.
2. *Брагина Н. Н., Доброхотова Т. А.* Функциональные асимметрии человека. – М.: Медицина, 1982. – 287 с.
3. *Васіна Ю. В., Омельченко В. О., Шаповалов В. В.* Фармацевтичне право: дослідження режиму контролю хлорамфеніколу / Довженківські читання: «Адиктивний статус в нормі та патології (діагностичні, терапевтичні та прогностичні аспекти): XII Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 12 квітня 2011 р. – Харків, 2011. – С. 41 – 42.
4. Клиническая лабораторная диагностика медико-биологических последствий наркотизации у детей и подростков в условиях амбулаторного наблюдения / Руководство для врачей наркологических диспансеров. – Харків: «Плеяда», 2010. – 148 с.
5. *Кок Е. П.* Общее и различное в высших функциях симметричных отделов правого и левого полушарий мозга // Физиология человека. – 1975. – № 3. – С. 42.
6. Компендиум 2009 – лекарственные препараты / Под ред. *В. Н. Коваленко, А. П. Викторова.* – К.: МОРИОН, 2009. – Т. II. – С. С-274.
7. Спосіб інтегрованого лікування опіоїдної залежності, ускладненої нейроофтальмологічною патологією внаслідок феномену наркоасоційованого зловживання препаратами кодеїну із левоміцетином / патент на корисну модель № 66161, зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 26.12.2011 р. / номер заявки: у 2011 06988, дата подання заявки: 03.06.2011 р., опубліковано Бюл. № 24 26.12.2011 р. Винахідники: Сосін І.К., Гончарова О.Ю., Шаповалов В.В. (мл.), Правдін В.В., Шаповалова В.О., Васіна Ю.В., Шаповалов В.В та ін. Власник: ХМАПО.
8. *Табачников С. І., Харченко С. І., Дворніков В. В. та ін.* Сучасний стан проблеми ендогенних захворювань, коморбідних із залежністю від психоактивних речовин / Довженківські читання: «Проблема рецидиву в сучасній наркології»: X Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 7 – 8 квітня 2009 р. – Харків, 2009. – С. 298–304.
9. *Сосін І.К., Гончарова О.Ю., Шаповалов В.В. (мл.) та ін.* Феномен наркоасоційованого зловживання препаратами кодеїну із левоміцетином / Афективні та граничні психічні розлади у військовослужбовців, військових пенсіонерів, комбатантів війн та локальних воєнних конфліктів. Лікування, експертиза та соціальна реабілітація: Мат. IV наук.-практ. конф. психіатрів збройних сил України, м. Харків, 8–9 червня 2011 р. – Харків, 2011. – С. 151–154.
10. *Busto U. E., Romach M. K.* Multiple drug use and psychiatric comorbidity in patients admitted to the hospital with severe benzodiazepine dependence // J. Clin. Psychopharmacol. – 1996. – V. 16, Issl. 1. – P. 51–57.
11. *Chernobrovkina T. V., Arkavy I. V.* Some homeostasis biochemical markers in different clinical

states of opiates abusers. Effect of Bionormalizer in the treatment programs / «Demand reduction in practice». Book of abstr. // The 43-rd ICAA Int. Inst. on the Prev. and Treatm. of Depend. – Bahrain, 3 – 7 Sept. 2000. – Bahrain, 2000. – P. 41.

Надійшла до редакції 17.05.2012.

V. B. Шаповалов, Ю. В. Васина, В. А. Шаповалова, И. В. Линский

СУДЕБНО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОБЛЕМЫ НАРУШЕНИЯ СЛУХА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ АДДИКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ЗДОРОВЬЯ ВСЛЕДСТВИЕ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ ПСИХОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Ключевые слова: судебная фармация, аддиктивные расстройства, психоактивные вещества, ототоксичность

РЕЗЮМЕ

В статье приведены результаты исследования проблемы нарушения слуха у пациентов, страдающих аддиктивными расстройствами здоровья вследствие злоупотребления психоактивными веществами. Установлено, что наркопациенты, злоупотребляющие наркотическими средствами в сочетании с большими дозами хлорамфеникола (левомецетина), имеют отрицательный коэффициент правого уха (62 %) по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, которые имеют положительный коэффициент правого уха (72 %), что подтверждает косвенное нейроротоксическое действие хлорамфеникола (левомецетина).

V. Shapovalov, Y. Vasina, V. Shapovalova, I. Linsky

FORENSIC PHARMACEUTICAL RESEARCH PROBLEMS HEARING DISORDERS IN PATIENTS SUFFERING FROM ADDICTIVE DISORDERS DUE TO HEALTH SUBSTANCE ABUSE

Key words: forensic pharmacy, addictive disorders, psychoactive drugs, ototoxicity

SUMMARY

In article bring the results of studying the problem of hearing loss in patients suffering from addictive disorders due to health psychoactive drugs. Found that narcopatients who abuse narcotic drugs in combination with large doses of chloramphenicol (levomecetin), have a negative coefficient of the right ear (62 %) compared with a control group of healthy individuals who have a positive coefficient of the right ear (72 %), which confirms indirectly neurotoxic effect of chloramphenicol (levomecetin).

ІНФУЗІЙНІ РОЗЧИНИ

УДК 615.014:615.451.13:615.456.1

Р. С. КОРИТНЮК, д-р фарм. наук, проф., Л. Л. ДАВТЯН, д-р фарм. наук, проф.

Т. А. БОРИСЕНКО, канд. фарм. наук, М. В. МОЦЕНКО, магістр

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

РОЛЬ ПОЛІОННИХ РОЗЧИНІВ В ІНФУЗІЙНІЙ ТЕРАПІЇ (ОГЛЯД)

Ключові слова: інфузійно-трансфузійна терапія, полііонні розчини, роль

Сучасна інфузійна терапія – потужний та ефективний метод лікування, який при неправильному застосуванні здатен принести більше шкоди, ніж користі. Тому багато уваги приділяють питанням, з якою метою призначена інфузія чи трансфузія та які завдання лікар може вирішити при призначенні цього методу лікування [1, 10, 18, 24, 31].

Завдання інфузійно-трансфузійної терапії: відновлення об'єму циркулюючої крові; ліквідація порушень обміну речовин; відновлення екстра- та інтрацелюлярного об'єму при дегідратації, що викликана втратою рідини при різних патологічних процесах (порушення функції травного тракту, декомпенсація цукрового діабету, тяжкі форми інфекційних захворювань); поліпшення реологічних властивостей крові; покращення мікроциркуляції та перфузії тканин; корегування гемостатичного потенціалу крові; відновлення електролітного, осмотичного та кислотно-лужного балансу; компонент дезінтоксикаційної терапії; покращення доставлення ліків до патологічного вогнища [7, 11, 19].

Перераховані завдання допомагають з'ясувати, при яких патологічних станах і синдромах лікар має призначити внутрішньовенні вливання. Зокрема, при гострій крововтраті, гіповолемії, порушенні водно-електролітного балансу, порушенні мікроциркуляції, інтоксикації, порушенні кислотно-лужної рівноваги та ін. [6, 12, 20, 21, 25, 37].

Диференційована внутрішньовенна інфузійна терапія спрямована або на внутрішньосудинний об'єм, або на позаклітинний об'єм, або на об'єм як позаклітинної, так і внутрішньоклітинної рідини. Склад і застосування рідин для внутрішньовенної інфузійної терапії повинні бути обумовлені тільки цільовим простором, що вимагає заповнення або корекції. Об'ємне заміщення заповнює втрати внутрішньосудинної рідини і коригує гіповолемію з метою підтримки гемодинамічних показників організму на належному рівні. Це досягається за допомогою фізіологічного розчину, що містить як колоїдно-осмотичні, так і осмотичні компоненти, тобто рідина, одночасно ізотонічна та ізотонічна. З іншого боку, рідинне заміщення націлене на відшкодування або компенсацію загрозливого або існуючого дефіциту позаклітинної рідини в результаті шкірної, ентеральної або ниркової втрати рідини. Це досягається за допомогою фізіологічного розчину, що містить всі осмотично активні компоненти, тобто ізотонічної рідини [23, 38, 41, 46]. Електролітне заміщення (осмотерапія) спрямоване на відновлення нормального загального обсягу рідини в організмі (внутрішньоклітинного та позаклітинного об'єму рідини), коли шкірні, ентеральні або ниркові втрати рідини змінили склад і / або об'єм одного або обох рідинних просторів (внутрішньоклітинного та / або позаклітинного) [8, 13, 22, 26].

Життєдіяльність всіх клітин організму залежить від води – з нею в клітину надходять живильні речовини і в неї ж виділяються продукти метаболізму. Вода відіграє важливу роль у метаболічних функціях організму і повинна надходити з зовнішніх джерел. Вода становить близько 46–79 % від загальної ваги організму залежно від

віку та статі, і знаходиться як у внутрішньоклітинному, так і у позаклітинному просторах. Позаклітинний простір складається з трьох просторів. Перший (внутрішньосудинний простір) представлено плазмою крові [40]. Другий (інтерстиціальний простір) складається з рідини між клітинами. Третій (трансклітинний простір) включає шлунково-кишкові соки, жовч, спинномозкову рідину, сечу у сечовивідних шляхах, внутрішньоочну, очеревинну, плевральну, перикардіальну і синовіальну рідини. Рух рідини з розчиненими в ній речовинами між різними водними просторами організму відбувається за законами осмосу і під дією основних сил: осмотичного тиску, гідростатичного тиску і онкотичного тиску, та обох рідинних просторів (внутрішньоклітинного та / або позаклітинного) [14, 15, 16, 39].

Колоїдний розчин з фізіологічним колоїдно-осмотичним тиском утримується у внутрішньосудинному просторі, тоді як електролітний ізотонічний розчин розподіляється по всьому позаклітинному простору (плазма плюс інтерстиціальний простір), а розчин глюкози (декстрози) поширюється по всіх рідинах організму (внутрішньоклітинного і позаклітинного простору) [49].

Якщо показання включають вплив на об'єм позаклітинної рідини – або весь (рідинне заміщення), або частину його (об'ємне заміщення) – існує чітка потреба у фізіологічних, тобто збалансованих інфузійних рідинах [43, 44].

Вимоги до «фізіологічного», тобто збалансованого інфузійного електролітного розчину.

Осмолярність (мосмоль/л) і осмоляльність (мосмоль/кг) інфузійних розчинів. Осмотична активність інфузійної рідини описується показниками її осмолярності або осмоляльності. Теоретична осмолярність розчину отримується складанням всіх осмотично активних елементів згідно з аналітичним складом інфузійної рідини на 1 л розчину. Ці дані можуть використовуватися для розрахунку фактичної (реальної) осмоляльності розчину, заснованої на осмотичних коефіцієнтах і вмісті води (якщо відрізняється від 100 %), але тепер по відношенню до 1 кг води-розчинника. Фактичну осмоляльність можна також визначити за падінням точки замерзання. Фізіологічна, фактична осмоляльність всіх рідин людського організму, включаючи плазму, становить 286 ± 5 мосмоль/кг [23, 33, 36, 45, 47].

Ізотонічність інфузійних розчинів. Фізіологічна, тобто збалансована інфузійна рідина є ізотонічною, якщо вона має ту ж фактичну осмоляльність, що і плазма (286 мосмоль/кг), або теоретичну осмолярність, як у «фізіологічного» (ізотонічного) 0,9 % розчину NaCl, рівну 308 мосмоль/л. До уваги береться осмоляльність, ефективна *in vivo*, а не виміряна [33, 34, 35, 36, 47].

Катіони.

Натрій має найбільш значний вплив на позаклітинний об'єм рідини і, таким чином, автоматично й на циркулюючий об'єм крові або інтраваскулярний об'єм рідини. Якщо концентрація натрію в збалансованому інфузійному розчині знаходиться в межах від 138 до 146 ммоль/л, то він може адекватно підтримувати нормальну концентрацію натрію в плазмі 142 ммоль/л. [18, 27, 28].

Калій є переважаючим катіоном у внутрішньоклітинному просторі і грає центральну електрофізіологічну роль, особливо при серцевих аритміях, а також дуже важливий для ниркової функції. Нормальна концентрація калію в плазмі становить 4,5 ммоль/л. Отже, концентрація калію в збалансованому розчині має бути в межах від 4 до 5 ммоль/л [16, 17, 21].

Кальцій відповідає за нейронну збудливість і електромеханічну взаємодію м'язових клітин, а також бере участь у згортанні крові. [25, 26, 28].

Магній впливає на нейрон'язову стимуляцію. Таким чином, для кальцію і магнію слід підтримувати нормальні плазмові концентрації 2,5 ммоль/л і 1,25 ммоль/л відповідно [31,37,41].

Хлориди. Аналогічно катіону натрію, хлорид є найважливішим аніоном у позаклітинному просторі. Хлорид-іон несе відповідальність за одну третину всіх поза-

клітинних осмотично активних частинок і, після натрію, є другим найбільш важливим детермінантом позаклітинного об'єму рідини. Він також відповідає за напрям мембранного потенціалу. Нормальна концентрація хлориду в плазмі становить 103 ммоль/л. Отже, в ідеалі збалансований розчин повинен мати концентрацію хлориду в межах від 100 до 106 ммоль/л, але на практиці цього досягти важко [29, 30].

Потенційний надлишок основ (BEpot, ммоль/л). Інфузійна рідина, яка не містить фізіологічної буферної основи натрію гідрокарбонату (HCO_3^-), буде незмінно створювати ділюційний ацидоз при введенні пацієнту. Ступінь ділюційного ацидозу, очевидно, залежить від введеного об'єму і швидкості вливання. Тому лікарю необхідна інформація про потенційний вплив інфузійної рідини на кислотно-основний баланс пацієнта. Таким показником є потенційний надлишок основ (BEpot, ммоль/л) інфузійного розчину, що показує кількість HCO_3^- , яка потенційно може поглинатися або вивільнятися в організмі після вливання і метаболізму носіїв резервної лужності (аніонів, що метаболізуються). Таким чином, потенційний надлишок основ збалансованого розчину повинен наближатися до 0 ммоль/л [14, 15].

Метаболічні аніони як носії резервної лужності. Інфузійні рідини, що не містять фізіологічну буферну основу гідрокарбонат натрію, створюють ділюційний ацидоз, оскільки введення такого розчину зменшує концентрацію HCO_3^- (буферної основи) у всьому позаклітинному просторі, тоді як парціальний тиск CO_2 (буферної кислоти) залишається постійним. Розведення може бути ізоволемічним (нормоволемічним), тобто HCO_3^- втрачається разом з кров'ю, а відновлення крові або позаклітинного рідинного об'єму до нормального відбувається додаванням розчину, що не містить HCO_3^- , або гіперволемічним, коли позаклітинний рідинний об'єм розширюється за допомогою розчину без гідрокарбонату натрію з виникненням гіперволемії. Таким чином, ділюційний ацидоз можна передбачити і визначити як ятрогенне порушення викликане розведенням гідрокарбонату натрію у всьому позаклітинному просторі [8, 11].

Оскільки гідрокарбонат натрію важко підтримувати в стабільному стані в звичайних інфузійних розчинах, у більшості розчинів він був замінений так званими попередниками гідрокарбонату натрію. Крім того, гідрокарбонат натрію не можна використовувати в інфузійних розчинах, що містять кальцій, або змішувати з ним, оскільки швидко утворюється осад карбонату кальцію. Виникненню ділюційного ацидозу можна запобігти, використовуючи адекватні концентрації попередників гідрокарбонату натрію, тобто аніонів, що метаболізуються для заміщення HCO_3^- . Як носії резервної лужності можуть використовуватися наступні аніони органічних кислот: ацетат (оцтова кислота), лактат (молочна кислота), глюконат (глюконова кислота), малат (яблучна кислота) та цитрат (лимонна кислота). Поглинаючи в процесі метаболізму іони H^+ і кисень, ці аніони метаболізуються у непошкодженій печінці (в основному лактат) або у м'язах (в основному ацетат і малат) з утворенням HCO_3^- . За рН 7,40 вугільна кислота (H_2CO_3) є єдиним джерелом іонів H^+ для організму. Отже, HCO_3^- вивільняється в еквімолярних кількостях. З кожного моля окисненого ацетату, глюконату або лактату утворюється один моль гідрокарбонату натрію, тоді як під час окиснення кожного моля малату або цитрату – 2 або 3 моля гідрокарбонату натрію відповідно. Якщо інфузійна рідина містить аніони, що метаболізуються, в концентраціях, що перевищують нестачу гідрокарбонату натрію, імовірно наслідком буде інфузійно-індукований алкалоз, так званий реактивний алкалоз. Метаболічний алкалоз завжди ятрогенний. Алкалоз є досить частим порушенням кислотно-основного балансу: 66 % всіх порушень кислотно-основного балансу становить метаболічний або поєднання метаболічного та респіраторного ятрогенного алкалозу. За рН 7,58 або вище смертність серед цих пацієнтів становить приблизно 50 % [21, 25, 26, 27, 37].

Ацетат. Метаболізм ацетату відбувається в основному у м'язовій тканині. Будь-який метаболічний процес повинен бути електронейтральним [8, 11, 26].

Ацетат грає важливу роль у вуглеводному і ліпідному метаболізмі. Його вплив

можна узагальнити таким чином: «Ацетат заміщає жири як окисне паливо без впливу на окиснення глюкози». Всі тканини мають ферменти, необхідні для метаболізму ацетату, особливо м'язи, міокард, печінка і кіркова речовина нирок. Серце (300 г) в цілому окиснює приблизно 2 ммоль ацетату за хвилину.

Олужнюючий ефект ацетату проявляється дуже швидко: концентрація HCO_3^- збільшувалася через 15 хв після початку вливання ацетату; 90 % веденої кількості ацетату окиснюється протягом декількох хвилин; від 60 % до 80 % ацетату виводиться у вигляді CO_2 через легені в інтервалі від 1 до 12 год. Порівняно з лактатом, ацетат метаболізується значно швидше.

Метаболізм ацетату не змінюється у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, при цьому відсутні будь-які зміни концентрацій глюкози та інсуліну.

Ацетат є джерелом енергії, який постачає 209 ккал/моль.

Таким чином, ацетат має ряд значних переваг порівняно з іншими аніонами, що метаболізуються.

Лактат. Метаболізм лактату здійснюється в основному в неушкодженій печінці. В процесі основного обміну міокард, м'язи, мозок, слизові оболонки кишечника і еритроцити виробляють приблизно 1 ммоль лактату на 1 кг маси тіла за годину, і більше половини цієї кількості метаболізується в печінці. Печінкова дисфункція швидко призводить до високих концентрацій лактату (до 8 ммоль/л), що асоціюється з дуже високою смертністю. Порівняно з ацетатом, інфузія лактату характеризується відносно повільним початком олужнюючого ефекту, і, таким чином, є «тривало відстроченою інфузією HCO_3^- ». Швидкість метаболізму лактату – найбільша в печінці – є важливим критерієм оцінки тактики лікування пацієнтів, що знаходяться в критичному стані. Отже, введення лактатвмісних інфузійних рідин фальсифікує одержувані дані і виключає використання показника рівня лактату в плазмі як маркера гіпоксії [9, 11, 32, 37, 42].

Малат. Метаболізм малату менш висвітлений в літературі, ніж ацетату. Олужнюючий вплив малату значно повільніший, ніж у ацетату, що може бути цілком бажано у разі використання малату спільно з ацетатом. За значення рН 7,40 у пацієнта весь малат присутній у вигляді бівалентного аніону (малат²⁻), тому на кожен моль окиснюваного малату утворюється два моля гідрокарбонату (HCO_3^-) [2, 3, 4, 5].

Глюконат. Порівняно з HCO_3^- , лактатом або ацетатом, олужнююча дія глюконату майже нульова. Отже, у використанні глюконату немає ніякого клінічного сенсу [21, 37].

В и с н о в о к

Таким чином, важливим моментом у використанні інфузійних розчинів є значний асортимент збалансованих поліелектролітних розчинів на основі фізіологічних буферів, за своїм складом максимально наближених до плазми крові.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Бершаденко Ю. В., Назаренко А. П.* Применение готовых сбалансированных коммерческих смесей для энтерального питания больных, находящихся в отделении интенсивной терапии с тяжелой политравмой. // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2006. – № 4. – С. 34–37.
2. *Борисенко Т. А., Коритнюк Р. С.* Вивчення процесів деструкції в інфузійному полііонному глюкозо-малатному розчині // Запорозький мед. журн. – 2008. – № 5 (50). – С. 125–127.
3. *Борисенко Т. А.* Вплив рН та режиму стерилізації на процеси деструкції у полііонному глюкозо-малатному розчині // Укр. науково-практ. мед. молодіжний журн. – 2008. – № 3. – С. 236–237.
4. *Борисенко Т. А., Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л.* Технологічний і фізико-хімічний контроль при виготовленні інфузійного розчину з малатами // Медична хімія. – 2009. – № 1. – С. 84–88.
5. *Борисенко Т. А.* Фармацевтична розробка полііонних глюкозо-малатних розчинів для інфузійної терапії : Дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.01. – К., 2010. – 184 с.
6. *Гельфанд Б. Р., Салтанова А. И.* Интенсивная терапия. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 784 с.

7. Гельфанд Б. Р., Еременко А. А., Проценко Д. Н. и др. Инфузионная терапия при тяжелом сепсисе и септическом шоке // *Concilium medicum*. – 2006. – № 7. – С. 48–53.
8. Горн М. М., Хейтц У. И. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс. – М.: Мед. лит, 2001. – 312 с.
9. Гудзь Н. І. Вплив рН на термодеструкцію глюкози в глюкозолактатних перитонеальних розчинах // *Фармацевтичний часопис*. – 2008. – № 1. – С. 8–11.
10. Гуменюк Н. И., Киркилевский С. И. Инфузионная терапия. – К.: Книга плюс, 2004. – 208 с.
11. Гуменюк М. І. Обґрунтування застосування інфузійних препаратів на основі сорбітолу та натрію лактату в комплексному лікуванні хворих з легеневою недостатністю та хворих з легеневим серцем: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.27. – К., 2008. – 281 с.
12. Деркач Н. Н. Осложнения инфузионной терапии // *Український хіміотерапевтичний журнал*. – 2008. – №1-2 (22). – С. 34-38.
13. Жданов Г. Г., Зильберг А. П. Реанимация и интенсивная терапия. – М.: Академия, 2007. – 395 с.
14. Жидков Ю. Б., Колотилов Л. В. Инфузионно-трансфузионная терапия при инфекционных болезнях у детей и взрослых. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 302 с.
15. Лавренко О. С., Томенко В. В., Ткач Л. І. та ін. Інфузійна терапія на догоспітальному етапі // *Медицина неотложных состояний*. – 2007. – Т. 12, № 5. – С. 81–84.
16. Изюмец О. И. Инфузионная терапия и парентеральное питание в неонатологии: учебно-метод. пособие для студ., врачей неонатологов и детских врачей широкого профиля. – Винница: ВНМУ им. Н. И. Пирогова, 2006. – 46 с.
17. Корытнюк Р. С. Исследование и разработка технологии кровезамещающих растворов полиионного состава с энергетическими субстратами: Автореф. дис. ...д-ра фарм. наук: 15.00.01. – Харьков, 1992. – 47 с.
18. Костюченко А. Л. История создания и применения инфузионных растворов // *Новые медицинские технологии*. – 2003. – № 3. – С. 27.
19. Лубнин А. Ю., Савин И. А. Инфузионно-трансфузионная терапия в клинической медицине: руководство для врачей / Под ред. Б. Р. Гельфанда. – М.: МИА, 2009. – 256 с.
20. Лященко Ю. Н., Салтанов А. И. Парентеральное питание: вчера, сегодня, завтра // *Вісник фармакології та фармацевції*. – 2004. – № 4. – С. 58–61.
21. Малышев В. Д. Кислотно-основное состояние и водно-электролитный баланс в интенсивной терапии. – М.: Медицина, 2005. – 228 с.
22. Михельсон В. А., Гребенников В. А. Детская анестезиология и реаниматология. – М.: Медицина, 2001. – 239 с.
23. Ляпунов М., Георгієвський В., Безугла О. та ін. Настанова 42-3.3:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності. – К.: МОЗ України, 2004. – 16 с.
24. Перехрестенко П. М., Старіков А. В., Максимов Ю. М. Місце сучасних інфузійних препаратів у практиці інтенсивної терапії // *Интенсивная терапия*. – 2007. – № 2. – С. 31.
25. Клизуненко Е. Н., Ехалов В. В., Сорокина Е. Ю. и др. Сбалансированные солевые растворы в коррекции расстройств водно-электролитного обмена у критических больных // *Медицина неотложных состояний*. – 2006. – № 5(6). – С. 64–68.
26. Свиридов С. В. Сбалансированные и специальные растворы электролитов // *Трудный пациент*. – 2007. – № 8. – С. 37–40.
27. Дмитрієвський Д. І., Богуславська Д. І, Хохлова Л. М. та ін. Технологія лікарських препаратів промислового виробництва. – 2-е вид. – Вінниця: Нова Книга, 2008. – 280 с.
28. Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Аптечна технологія ліків– Вінниця: Нова Книга, 2004. – 640 с.
29. Трецинский А. И., ГлумчерФ. С. Руководство по интенсивной терапии. – К.: Вища школа, 2004. – 584 с.
30. Пімінов О. Х., Слободянюк М. М., Гудзенко О. П. та ін. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків. – 2-е вид. / За ред. І. М. Перцева.– Вінниця: Нова Книга, 2007. – 728 с.
31. Шевченко А. А. Инфузионно-трансфузионная терапия (из прошлого в настоящее) // *Медицина неотложных состояний*. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 132–139.
32. Boldt J., Haisch G., Suttner S. Are laclate Ringer's solution normal saline solutions equal with regard to coagulation? // *Anesthesia and Analgesia*. – 2002. – V. 94 (2). – P. 378–384.
33. British Pharmacopoeia – Volume I, II, III. – London: HMSO, 1993. – P. 1043.

34. *Burtis C. A., Ashwood E. R., Bruns D. E.* Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. – 5th ed. – New Delhi: Elsevier, 2011. – 2208 p.
35. *Drobin D., Hahn R. G.* Kinetics of isotonic and hypertonic plasma volume expanders // *Anesthesiology*. – 2002. – V. 96 (6). – P. 1371–1380.
36. *European Pharmacopoeia*. 5th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2004. – 2779 p.
37. *Hogan M. A., Gingrich M. M., Ricci M. J.* Fluids, electrolytes and acid-base balance. 2th ed. – Prentice Hall, 2006. – 240 p.
38. *Boldt J.* Fluid choice for resuscitation of the trauma patient: a review of the physiological, pharmacological, and clinical evidence // *Canadian J. Anesthesia*. – 2004. – V. 51. – P. 500–513.
39. *Hankins J., Lonsway R. W., Hedrick C., Perdue M. B.* Infusion therapy in clinical practice. – Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2001 – 696 p.
40. *Maniatis A., Hardy J., Linden P.* Alternatives to Blood Transfusion in Transfusion Medicine. – West Sussex: Wiley-Blackwell, 2010. – 608 p.
41. *Molyneux E. M., Maitland K.* Intravenous fluids – getting the balance right // *New English Journal of Medicine*. – 2005. – V. 353. – P. 941–944.
42. *Mustafa I., Lerverve X. M.* Metabolic and hemodynamic effects of hypertonic solutions: sodium-lactate versus sodium chloride infusion in postoperative patients // *Shock*. – 2002. – V. 18 (4). – P. 306–310.
43. *Phillips L.* Manual of intravenous therapeutics: evidence-based practice for infusion therapy. 5th ed.. – Davis F. A. Company, 2010. – 881 p.
44. *Sharon M. W.* Principles and practice of intravenous therapy. – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007. – 753 p.
45. *Sittig M.* Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia. 3th ed.. – NY: William Andrew, 2008. – 3846 p.
46. *Kjellstrand P., Erixon M., Wieslander A. et al.* Temperature: the single most important factor for degradation of glucose fluids during storage // *Perit Dial Int*. 2004. – № 24(4). – P. 385–91.
47. *The United States Pharmacopeia 30 / The National Formulary 25 – The United States Pharmacopeial Convention, 2007.* – p. 1137.

Надійшла до редакції 15.05.2012.

Р. С. Корытнюк, Л. Л. Давтян, Т. А. Борисенко, М. В. Моценко

РОЛЬ ПОЛИИОННЫХ РАСТВОРОВ В ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: инфузионная терапия, полиионные растворы, роль

РЕЗЮМЕ

Были изучены современные принципы рациональной инфузионной терапии. Описаны основные синдромы, при которых показано применение инфузионных растворов. При анализе компонентов раствора акцентировано внимание как на положительных эффектах, так и на возможности возникновения побочных реакций и осложнений при введении различных групп инфузионных растворов.

R. Korytnyuk, L. Davtyan, T. Borisenko, M. Motsenko

ROLE POLIIONNYH SOLUTIONS IN INFUSION THERAPY

Key words: infusion therapy, poliiioniy solutions, role

SUMMARY

Were studied modern principles of rational fluid therapy. We describe the major syndromes in which shows the use of infusion solutions. In analyzing the components of the solution accented attention on the positive effects and on possible adverse reactions and complications with the introduction of different groups of infusion solutions.

УДК 658.511.8; 658.5.012.7

С. А. ШКЛЯЄВ, канд. фарм. наук

ТОВ «Астрафарм», м. Київ

ОБГРУНТУВАННЯ ТА ВСТАНОВЛЕННЯ КРИТЕРІЮ ПРИЙНЯТНОСТІ ПРИ ВАЛІДАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ

Ключові слова: валідація технологічних процесів, критерій прийнятності, дисперсія

Проведення валідацій та ревалідації технологічних процесів є обов'язковою частиною Належної виробничої практики та вимагається чинними нормативними документами [1]. У п. 25 Додатку 15 вказаного документу рекомендується обсяг валідаційних робіт проводити для трьох послідовних серій/циклів препарату в межах остаточно узгоджених параметрів. У майбутньому процеси і процедури слід піддавати періодичній критичній ревалідації, щоб гарантувати, що вони зберегли здатність приводити до очікуваних результатів. Також слід здійснювати періодичну оцінку технічних засобів, систем, обладнання і процесів для підтвердження того, що вони продовжують функціонувати затвердженим чином. Наведені вище вимоги пояснюють актуальність питання валідації процесів.

Слід зауважити, що існуючі методи моніторингу відтворюваності процесу, наприклад карти Шухарта, не дають змогу зробити висновок про відповідність виробництва досліджуваної серії до тих, що раніше були провалідовані. Ці методи потребують значно більшої кількості статистичних даних – зазвичай більше 10–12 [2]. До того ж, нормативні документи не задають критеріїв відповідності між двома або більше валідаційними серіями препарату.

Таким чином, метою даного дослідження було встановлення критеріїв прийнятності, виконання яких доводить, що технологічний процес знаходиться в межах остаточно узгоджених параметрів на обмеженій кількості статистичних даних.

Теоретичне обґрунтування вибору критерію прийнятності

Якість розподілу діючої речовини в масі для таблетування залежить від багатьох чинників – часу перемішування, розміру частинок, густини інгредієнтів, плинності суміші та ін. Досліджувати вплив кожного з чинників на кінцевий результат нецільно, оскільки це спричинить нелімітовані витрати ресурсів. Тому краще обрати один інтегрований показник, який зможе вмістити в собі вплив різночинних факторів. Такою величиною, притаманною процесу, може бути дисперсія діючої речовини в об'ємі проміжного продукту.

Таким чином, дисперсія вмісту діючої речовини в масі для таблетування може бути тим критерієм, за яким можна простежувати відтворюваність технологічного процесу.

Експериментальна частина

Об'єкти дослідження та обладнання

Об'єктом дослідження був процес змішування проміжного продукту «маса для таблетування» в процесі виробництва лікарського засобу Каптоприл, таблетки по 25 мг

(виробництво «Астрафарм», Україна). Теоретичний вміст каптоприлу в проміжному продукті складає 10%. Вказаний процес здійснювали з використанням змішувача-гранулятора горизонтального типу. Відбір проб робили за такою схемою: об'єм змішувача умовно ділили на три шари, кожний шар умовно ділили на 3 сектори по 120 градусів та з кожного сектору відбирали по 10 гр зразка. Загалом відбирали 9 проб з кожної серії продукту загальною кількістю 90 г. Контроль вмісту каптоприлу в пробах здійснювали за затвердженою Специфікацією контролю якості проміжного продукту.

Для підтвердження того, що усі валідаційні дані належать одній генеральній сукупності, використовували F-критерій [3]

Результати дослідження та обговорення

В процесі валідації стадії змішування технологічного процесу виробництва лікарського засобу Каптоприл, таблетки по 25 мг, отримано результати розподілу діючої речовини в масі для таблетування для трьох валідаційних та шести ревалідаційних серій препарату, які наведено на рисунку. Після підтвердження статистичної відповідності ревалідаційної серії, дані об'єднувалися. Отримані дані та результати оброблення наведено в таблиці.

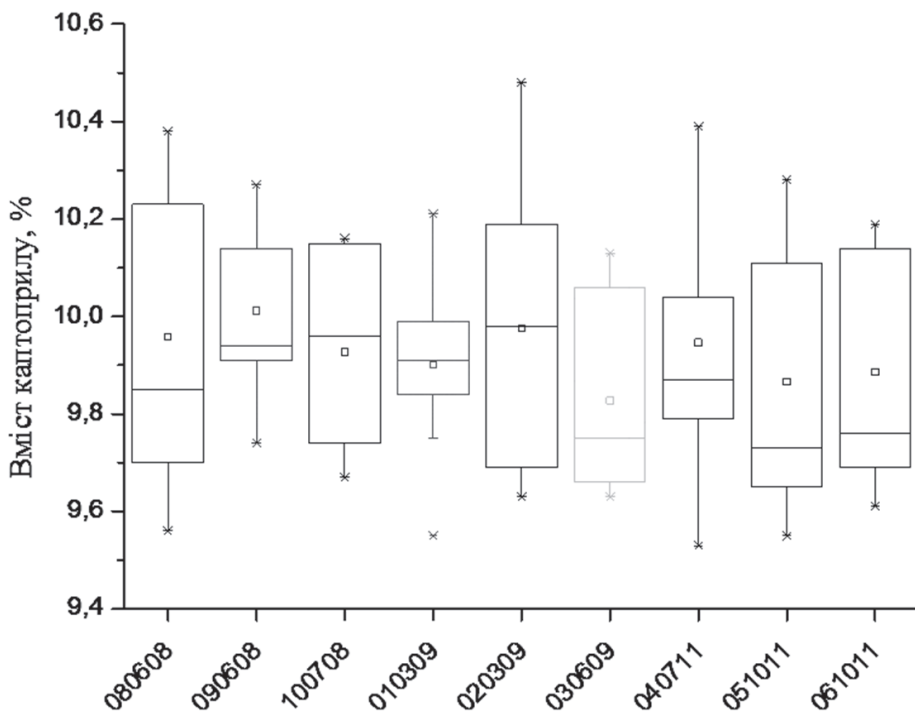


Рис. Результати розподілу каптоприлу в масі для таблетування

Як свідчать дані, подані в таблиці, для кожної ревалідації процесу отримане значення F-критерію не перевищує табличних значень, що підтверджує приналежність всіх 81 отриманих даних до однієї сукупності.

Т а б л и ц я

Результати розподілу каптоприлу в масі для таблетування
під час валідації технологічного процесу

Номер зразка	Вміст каптоприлу в масі для таблетування, %									
	080608	090608	100708	010309	020309	030609	040711	051011	061011	
Проба 1	10,28	9,69	9,85	10,22	9,72	10,38	10,38	9,7	9,56	
Проба 2	9,93	9,91	10,27	9,94	9,74	10,24	10,24	10,14	9,85	
Проба 3	10,15	9,96	10,16	9,8	9,74	10,02	10,02	10,15	9,69	
Проба 4	10,06	9,86	9,94	9,84	9,75	10,21	10,21	9,91	9,55	
Проба 5	10,33	9,69	9,8	9,63	10,48	10,19	10,19	9,98	10,02	
Проба 6	10,06	9,63	10,12	9,66	9,69	10,13	10,13	9,75	9,76	
Проба 7	9,97	9,86	9,72	9,79	9,53	10,39	10,39	10,35	10,04	
Проба 8	10,05	9,67	10,11	10,15	9,55	9,73	9,73	9,6	10,28	
Проба 9	9,72	9,61	9,69	10,03	10,16	10,19	10,19	10,14	9,76	
Ревалідація 1										
Середнє	9,93			9,90						
Дисперсія	0,0451			0,00424						
F-критерій	2,32 (для $f_1=8, f_2=26$)			> 1,06						
Ревалідація 2										
Середнє	9,92				9,81					
Дисперсія	0,0451				0,0941					
F-критерій	2,22 (для $f_1=8, f_2=35$)				> 2,17					
Ревалідація 3										
Середнє	9,90					10,16				
Дисперсія	0,0534					0,0396				
F-критерій	2,17 (для $f_1=8, f_2=44$)					> 1,35				
Ревалідація 4										
Середнє	9,94						9,97			
Дисперсія	0,0602						0,0621			
F-критерій	2,12 (для $f_1=8, f_2=53$)						> 1,03			
Ревалідація 5										
Середнє	9,95							9,83		
Дисперсія	0,0595							0,0493		
F-критерій	2,10 (для $f_1=8, f_2=62$)							> 1,31		
Ревалідація 6										
Середнє	9,93								9,83	
Дисперсія	0,0591								0,0579	
F-критерій	2,08 (для $f_1=8, f_2=71$)								> 1,02	

В и с н о в к и

1. На підставі статистичного аналізу розроблено новий підхід до встановлення критерію прийнятності у разі проведення ревалідації технологічних процесів на фармацевтичному підприємстві.

2. Показано практичне підтвердження дієвості опрацьованого підходу на прикладі валідації процесу змішування маси для таблетування під час виробництва лікарського засобу Каптоприл, таблетки по 25 мг (виробник «Астрафарм», Україна).

3. Опрацьований підхід став основою для розроблення валідаційного мастер-плану на фармацевтичному підприємстві.

4. Використання запропонованого підходу придатне як для періодичної валідації процесу, так і кваліфікації обладнання.

ЛІТЕРАТУРА

1. «Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2010». – Київ, 2010.
2. ГОСТ Р 50779.42-99 (ИСО 8258-91) «Статистические методы. Контрольные карты Шухарта»
3. К. Дёрффель. Статистика в аналитической химии. – М.: Мир, 1994.

Надійшла до редакції 02. 03. 2012

С. А. Шкляев

ОБОСНОВАНИЕ И ПРИНЯТИЕ КРИТЕРИЯ ПРИЕМЛЕМОСТИ ПРИ ВАЛИДАЦИИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ

Ключевые слова: валидация технологических процессов, критерий приемлемости, дисперсия

РЕЗЮМЕ

На основании статистического анализа разработан новый подход к установлению критерия приемлемости для проведения ревалидации технологических процессов на фармацевтическом предприятии. Показано практическое подтверждение действенности разработанного подхода на примере валидации процесса смешивания массы для таблетирования при производстве лекарственного средства Каптоприл, таблетки по 25 мг. Предложенный подход был положен в основу при разработке валидационного мастер-плана на фармацевтическом предприятии.

S. A. Shklyayev

JUSTIFICATION AND ADOPTION OF THE ACCEPTANCE CRITERIA FOR THE VALIDATION PROCESS AT THE PHARMACEUTICAL ENTERPRISE

Key words: validation of manufacturing processes, acceptance criteria, the variance

SUMMARY

Based on statistical analysis, a new approach to establishing acceptance criteria for the process revalidation in the pharmaceutical enterprise was developed. A practical confirmation of performance of the developed approach was shown on the example of validation of the mixing process with intermediate product of the Captopril, 25 mg tablets. The developed approach was the basis for the development of Validation Master Plan.

ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДІВ МАТЕМАТИЧНОГО ПЛАНУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТУ З МЕТОЮ ПІДБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ СУСПЕНЗІЙНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

Ключові слова: математичне планування експерименту, суспензійна лікарська форма, допоміжні речовини, дисперсійний аналіз

Одним з етапів фармацевтичного розроблення є створення складу та технології лікарської форми. На сьогодні виходячи з економічної доцільності вітчизняні підприємства найбільшу увагу приділяють створенню препаратів-генериків. В умовах конкуренції виграє те фармацевтичне підприємство, яке створить ефективний лікарський засіб (ЛЗ) в найкоротший термін. З метою наукового обґрунтування якісного і кількісного складу ЛЗ розробник здійснює велику кількість експериментальних досліджень. Методи математичного планування дають змогу скоротити кількість досліджень, вивчити всі фактори, які можуть впливати на властивості ЛЗ та встановити його кількісний склад [4]. Експеримент складається з певних етапів. Спочатку необхідно встановити кількість факторів для вивчення та визначитись з їх рівнями. Це здійснюється за допомогою апріорного ранжування факторів. При встановленні переліку факторів для подальших досліджень їх умовно поділяють на якісні та кількісні. З метою вивчення якісних факторів використовують плани дисперсійного аналізу [4].

У зв'язку з тим, що суспензійна лікарська форма є багатокомпонентною системою, при її створенні вивчають велику кількість факторів. Основною метою вивчення якісних факторів є підбір якісного складу композиції. У разі створення суспензій основну увагу приділяють вивченню впливу поверхнево-активних речовин (сурфактантів), компонентів буферної системи, антимікробних консервантів, антиоксидантів, ізотонічних та ізогідричних компонентів, суспендуючих агентів, наповнювачів, коригентів запаху та смаку для лікарської форми.

Серед кількісних факторів визначають концентрації діючих та допоміжних речовин, температуру розчинника для змочування нерозчинних часток, час перемішування, швидкість обертів гомогенізатора, тиск за фільтрації надосадової рідини та інше.

До офтальмологічних суспензій висуваються ті ж самі вимоги, що і до крапельно-розчинів (згідно з Державною Фармакопеею України) [2]. Вони повинні бути стабільними, стерильними, ізотонічними, ізогідричними, містити точне дозування діючих речовин, виготовлятися в умовах асептики, бути зручними у застосуванні. Специфічними вимогами для суспензійних форм є заданий розмір частинок (до 25 мкм – для офтальмологічних суспензій), швидкість їх осідання та ресуспендованість [2].

Метою нашої роботи було теоретичне й експериментальне обґрунтування якісного складу багатокомпонентного, комбінованого лікарського засобу у формі суспензії для застосування в офтальмології та отології з використанням методів математичного планування.

Матеріали та методи дослідження

Для розроблення складу і технології суспензії використовували метод математичного планування експерименту, для оброблення результатів – дисперсійний аналіз та комп'ютерну програму в режимі Excel.

У план експерименту включено допоміжні речовини, які найбільшою мірою використовують при створенні суспензійних лікарських форм для топічного застосування в офтальмології та отології. Вони були умовно поділені на 4 групи залежно від хімічної структури та функціонального призначення. Нами було виділено такі групи допоміжних речовин: суспендуючі агенти, сурфактанти, осмотичні агенти та компоненти буферної системи.

Перелік факторів та їх рівні представлено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Досліджувані фактори та їх рівні у чотирифакторному дисперсійному аналізі

Фактори	Рівні факторів
А – сурфактанти	a ₁ – Тилоксапол
	a ₂ – Твін-80
	a ₃ – Твін-20
	a ₄ – Полоксамер 188
В – осмотичні агенти	v ₁ – Натрію хлорид
	v ₂ – Калію хлорид
	v ₃ – Сорбітол рідкий
	v ₄ – Манітол
С – компоненти буферної системи	c ₁ – Ацетатний буфер
	c ₂ – Фосфатний буфер
	c ₃ – Натрію гідроксид/ Кислота хлористоводнева
	c ₄ – Боратний буфер
D – суспендуючі агенти (регулятори в'язкості середовища)	d ₁ – Гідроксиетилцелюлоза
	d ₂ – Гідроксипропілметилцелюлоза
	d ₃ – Полівініловий спирт
	d ₄ – Метилцелюлоза

Сурфактанти знижують поверхневий натяг та забезпечують змочування твердого компоненту у суспензійному середовищі. В даному експерименті ми використовували дозволені до застосування в офтальмологічній та отологічній практиці поліоксидильовані неіонні сурфактанти. Їх властивості вивчали за допомогою вимірювання часу змочування нерозчинної у дисперсійному середовищі діючої речовини [6].

Важливим технологічним завданням є виготовлення офтальмологічних препаратів, осмотичний тиск яких відповідає осмотичному тиску слізної рідини. Тому в окрему групу факторів ми виділили групу осмотичноактивних речовин [6]. Велике значення у разі застосування очних лікарських форм має рН розчину. Середнє значення рН слізної рідини – 7,4. Очні засоби з таким значенням рН найбільш сприятливі з огляду сприйняття організмом. Однак відносно комфортними є також препарати, що мають рН від 5,8 до 9,0. Для регулювання значення рН очних крапель застосовують буферні розчинники, що запобігають подразненню та неприємним відчуттям пацієнтів при інстиляціях [1].

В окрему групу ми виділили суспендуючі агенти з групи целюлози, які здатні збільшувати в'язкість дисперсійного середовища, впливати на швидкість осідання частинок та підтримувати останні у сепарованому стані [3, 5].

Результати досліджень композицій суспензійної лікарської форми з використанням дисперсійного аналізу (за чотирифакторним експериментом на основі греко-латинського квадрату 4x4) наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Матриця планування експерименту та результати досліджень композицій суспензійної лікарської форми

№ серії	A	B	C	D	y_1	y_1'	y_2	y_2'	y_3	y_3'	y_4	y_4'	y_5	y_5'	y_6	y_6'
1	a_1	b_1	c_1	d_1	119	121	3	5	46	48	2,44	2,46	300	302	5	5
2	a_1	b_2	c_2	d_4	129	131	13	15	28	30	2,05	2,07	264	266	3	5
3	a_1	b_3	c_3	d_2	124	126	12	14	35	37	2,08	2,1	163	165	3	3
4	a_1	b_4	c_4	d_3	134	136	19	21	22	24	1,8	2	157	159	5	5
5	a_2	b_1	c_2	d_3	194	196	21	23	21	23	1,78	1,8	299	301	5	5
6	a_2	b_2	c_1	d_2	184	186	14	16	33	35	2,04	2,06	261	263	5	5
7	a_2	B_3	c_4	d_4	189	191	16	18	26	28	2,01	2,03	156	158	3	5
8	a_2	b_4	c_3	d_1	179	181	5	7	44	46	2,28	2,3	162	164	3	5
9	a_3	b_1	c_3	d_4	289	291	17	19	25	27	2,04	2,06	306	308	2	2
10	a_3	b_2	c_4	d_1	279	281	6	8	42	44	2,31	2,33	262	264	3	5
11	a_3	b_3	c_1	d_3	294	296	23	25	19	21	1,85	1,87	155	157	2	4
12	a_3	b_4	c_2	d_2	284	286	18	20	30	32	2,06	2,08	156	158	3	5
13	a_4	b_1	c_4	d_2	326	328	19	21	28	30	2	2,02	299	301	3	5
14	a_4	b_2	c_3	d_3	334	336	26	28	16	18	1,69	1,71	266	268	2	2
15	a_4	b_3	c_2	d_1	324	326	8	10	39	41	2,2	2,22	155	157	2	4
16	a_4	B_4	c_1	d_4	329	331	20	22	24	26	2,01	2,03	154	156	3	5

П р и м і т к и: y_1 і y_1' – швидкість змочування нерозчинного компоненту першої і другої серії дослідів відповідно, с;

y_2 і y_2' – ресуспендованість першої і другої серії дослідів відповідно, с;

y_3 і y_3' – швидкість осідання частинок першої і другої серії дослідів відповідно, хв;

y_4 і y_4' – в'язкість першої і другої серії дослідів відповідно, мПа·с;

y_5 і y_5' – осмоляльність першої і другої серії дослідів відповідно, мосмоль/кг;

y_6 і y_6' – стабільність показника рН за зберігання першої і другої серії дослідів відповідно, бали.

Отримані результати піддавали статистичній обробці, на основі чого робили висновок про значимість того чи іншого фактора і його рівнів для вивчення показників суспензійної лікарської форми.

Результати досліджень та обговорення

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що на швидкість змочування нерозчинних частинок впливають два вивчені фактори: сурфактанти та суспендуючі агенти. При цьому, чим менший час змочування нерозчинних частинок, тим кращі технологічні параметри виготовлення суспензії. Серед сурфактантів «лідерами» виявились тилохарол та твін-80, серед суспендуючих агентів – гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) та гідроксиетилцелюлоза (ГЕЦ). Незначущість факторів В та С показує, що при використанні будь-якого із осмотичних агентів та компонентів буферної системи отримують близькі результати.

При вивченні впливу факторів на ресуспендованість та швидкість осідання частинок, встановлено, що найбільш значущими факторами є суспендуючі агенти та сурфактанти. При цьому чим менший час ресуспендування суспензії, тим краще забезпечується однорідність дозування. Чим більший час осідання частинок суспензії, тим кращим вважається препарат з боку використання його пацієнтом. Незначущість факторів В та С показує, що при використанні будь-якого із осмотичних агентів та компонентів буферної системи отримують близькі результати. Серед суспендуючих агентів оптимальними виявились ГПМЦ та ГЕЦ. Серед сурфактантів – твін-80 та тилоксапол.

У результаті проведених досліджень встановлено, що на осмоляльність суспензії

впливають два фактори: осмотичні агенти та компоненти буферної системи. Незначущість факторів А та D показує, що при використанні будь-якого із сурфактантів або суспендуючих агентів отримують близькі результати. При цьому оптимальне значення осмоляльності очних крапель – 300 мосмоль/кг. Регламентовані одиниці осмоляльності за ДФУ: 214,20–655,24 мосмоль/кг [2]. Серед осмотичних агентів «лідерами» виявились натрію хлорид та калію хлорид, серед компонентів буферної системи – гідроксид натрію/хлористоводнева кислота.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що на в'язкість суспензії впливають два вивчених фактори: суспендуючі агенти та сурфактанти. Незначущість факторів В та С показує, що при використанні будь-якого із осмотичних агентів та компонентів буферної системи отримують близькі результати. При цьому чим більша в'язкість суспензії, тим менша агрегаційна та седиментаційна нестабільності. Найкращими сурфактантами виявились твін-20 та тилоксапол. Серед суспендуючих агентів для подальших досліджень були відібрані ГПМЦ та ГЕЦ.

У процесі вивчення впливу факторів на стабільність показника рН встановлено, що єдиним значущим фактором є компоненти буферної системи. Незначущість факторів А, В та D показує, що при використанні будь-якого із сурфактантів, осмотичних та суспендуючих агентів отримують близькі результати. При цьому оцінку динаміки показника рН здійснено протягом 6 місяців. Оцінку показника рН подано в табл. 3.

Т а б л и ц я 3

Оцінка динаміки показника рН протягом терміну зберігання

Динаміка показника рН протягом терміну зберігання	Бали
До 0,1	5
0,1–0,2	4
0,2–0,3	3
0,3–0,4	2

За результатами стабільності для подальших досліджень було обрано ацетатний буфер.

В и с н о в к и

1. За результатами проведених досліджень встановлено вплив характеру різних груп допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості суспензійної лікарської форми.

2. Обрано оптимальні допоміжні речовини для подальших досліджень з метою розроблення складу та технології комбінованого лікарського засобу для топічного застосування.

Л І Т Р А Т У Р А

1. *Андрюкова Л. Н.* Актуальные вопросы создания и производства глазных капель в Украине // Фармаком. – 2003. – № 3. – С. 50–55.

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

3. *Кедик С. А., Алексеев К. В., Грицкова И. А.* Полимеры для фармацевтической технологии. – М.: САРМА, 2011 – 511 с.

4. *Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.* Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

5. *Annick L.* The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2005. – V. 57. – P. 1595–1639.

6. *Yusuf A., Kari L.* Industrial perspective in ocular drug delivery // Ibid. – 2006. – V. 58. – P. 1258–1268.

Надійшла до редакції 07. 05. 2012.

И. В. Завалько

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ
ЭКСПЕРИМЕНТА С ЦЕЛЬЮ ВЫБОРА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ
ДЛЯ СУСПЕНЗИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Ключевые слова: математическое планирование эксперимента, суспензионная лекарственная форма, вспомогательные вещества, дисперсионный анализ

Р Е З Ю М Е

На основе математического планирования эксперимента установлена зависимость фармако-технологических свойств суспензионной лекарственной формы от различных типов вспомогательных веществ, оптимальные из которых были отобраны для дальнейших исследований.

I. V. Zavalko

THE USE OF METHODS OF EXPERIMENT'S MATHEMATICAL PLANNING
FOR A SELECTION OF THE OPTIMUM COMPOSITION
FOR THE SUSPENSION DRUG FORM

Key words: mathematical experiment planning, suspension, excipients, dispersion analysis

S U M M A R Y

On the basis of mathematical experiment planning the dependence of pharmaco-technological properties of suspension from different types of excipients has been established. The optimal of them have been selected for further research.

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ПЕСАРІЇВ «МЕЛАНІЗОЛ»

Ключові слова: стабільність, песарії, метронідазол, олія чайного дерева, газова хроматографія, абсорбційна спектрофотометрія

Серед актуальних проблем фармації особливо виділяють ті, що пов'язані з вивченням залежності стабільності лікарських засобів (ЛЗ) від різних факторів і встановленням оптимальних термінів їх придатності [7].

Критеріями стабільності лікарських препаратів (ЛП) є такі характеристики, відповідність яким свідчить про необхідний рівень їхньої якості:

– зберігання вмісту терапевтичної дози діючих речовин (ДР) у лікарській формі (ЛФ) протягом відповідного терміну зберігання;

– у процесі зберігання не повинні з'являтися токсичні речовини, змінюватися фізико-хімічні властивості діючих речовин та характер фармакологічної дії [1, 8].

Тому при вивчені проблеми стабільності ЛП фізико-хімічні методи набувають значення не тільки як спосіб контролю якості ЛП, а і як засіб дослідження механізмів хімічних процесів, які можуть відбуватися у ЛФ [8].

Стандартизацію лікарських засобів, за аналогією з фармакопеями Європи (ЄФ) та США (USP), необхідно здійснювати за трьома напрямками: ідентифікація ДР, їх кількісний вміст, аналіз продуктів розпаду (наявність домішок) [6, 9].

Метою даної роботи було розроблення методик стандартизації та дослідження песаріїв «Меланізол».

Об'єкти та методи дослідження

До складу песаріїв «Меланізол» входять наступні діючі речовини: метронідазол, олія чайного дерева, допоміжні – твін-80 та поліетиленоксидна (ПЕО) основа [4, 6, 9].

Метронідазол – метильне похідне нітроїмідазолу, має хромофорні групи, внаслідок цього йому притаманні специфічні хвилі поглинання залежно від розчинника. Олія чайного дерева – багатокомпонентна за хімічним складом речовина, що містить близько 48 компонентів. Серед них основні терпени і терпеноїди: терпінен-4-ол, α -терпінеол, α - і γ -терпінени, α -пінен, цінеол та ін. [2, 3].

Діючі та допоміжні речовини відповідають вимогам ДФУ або ЄФ [1, 6]. Для аналізу песаріїв використовували методи, рекомендовані ДФУ 1.2 у загальній статті «Лікарські препарати для вагінального застосування».

Песарії готували з урахуванням фізико-хімічних властивостей основних компонентів та допоміжних речовин методом виливання.

Об'єктами дослідження стали 5 серій зразків препарату «Меланізол», які було закладено на зберігання у стрічці чарунковій з полівінілхлоридної плівки (ПВХ) у холодному або прохолодному місці за температури від 8°C до 15°C . За кімнатної температури (15°C – 25°C) зразки песаріїв не зберігали. Дані наукових першоджерел свідчать, що ефірні олії за даної температури не витримують терміну зберігання [1].

Відповідно до вимог ДФУ контроль якості песаріїв здійснювали за наступними показниками: опис, ідентифікація, відмінність основи, рН, однорідність, середня маса, час розчинення, мікробіологічна чистота, кількісне визначення діючих речовин – метронідазолу та компонентів олії чайного дерева.

Результати дослідження та обговорення

Опис песаріїв визначали візуально. Отримані песарії білого кольору, зі специфіч-

ним запахом. Однорідність песаріїв визначали відповідно до ДФУ: на повздовжньому розрізі відсутні вкраплення, у деяких випадках спостерігається наявність повітряного стрижня або лічкоподібної заглибини.

У зв'язку з тим, що до складу песаріїв «Меланізол» входять дві субстанції, різні за фізико-хімічними властивостями, нами для ідентифікації метронідазолу було обрано метод абсорбційної спектрофотометрії (СФ) [4, 8]. З метою розроблення методики ідентифікації було вивчено спектральні характеристики розчинів метронідазолу залежно від природи розчинника та рН. Як розчинники використовували: метанол, 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої та 0,1 М розчин натрію гідроксиду. Згідно з експериментальними даними, спектри поглинання розчинів метронідазолу у кислому та лужному середовищі у діапазоні від 230 до 330 нм мають мінімуми та максимуми, які можливо використати для ідентифікації та кількісного визначення. У ході дослідження підібрано оптимальний розчинник та встановлено стабільність оптичної густини протягом тривалого часу. Таким розчинником виявився 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої, який має максимум поглинання у кислому середовищі за довжини хвилі 277 ± 2 нм (рис. 1) [4].

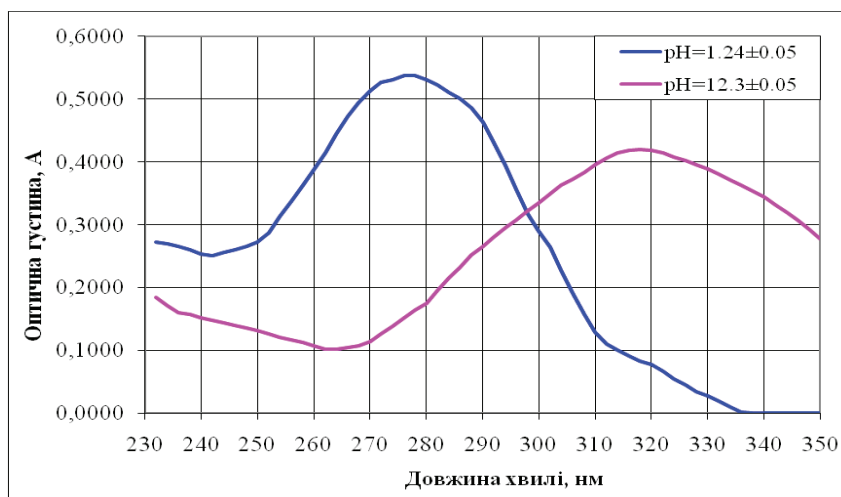


Рис. 1. Спектри поглинання розчину метронідазолу у лужному та кислому середовищі

Згідно з ДФУ 1.2 олію чайного дерева ідентифікують методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на силікагелі у системі етилацетат-гептан (2:8) [1]. Нами також використано вищезазначений метод у тих самих умовах для ідентифікації олії чайного дерева у песаріях з попередньою екстракцією гептаном.

Поліетиленоксидну основу визначали за реакцією з калію фероціанідом у кислому середовищі відповідно до ДФУ [1].

Для виявлення фальсифікованих зразків песаріїв введено тест на перевірку основи – відмінність гідрофільної основи від гідрофобної. В даному випадку песарії готували на гідрофільній основі і її гідрофільність визначали повним змішуванням песаріїв з водою.

Показник рН зразків песаріїв визначали відповідно до ДФУ [1].

Середню масу визначали на зразках песаріїв відповідно до ДФУ, за експериментальними даними відхилення від середньої маси становило не більш ніж $\pm 5\%$, що відповідає вимогам ДФУ.

Мікробіологічну чистоту песаріїв визначали за ДФУ 1.1, ст. 2.6.12-2.6.13, категорія 2 (5.1.4 N) на базі інституту ім. І. І. Мечникова під керівництвом канд. біол. наук Т. П. Осолодченко. Статистичну обробку результатів виконували згідно з вимогами ДФУ 1.1., ст. 5.3.

Для кількісного визначення метронідазолу запропоновано також використовувати метод абсорбційної спектрофотометрії у кислому середовищі. У концентраційному

діапазоні ($0,7 \times 10^{-5} - 1,68 \times 10^{-5}$) виконується лінійна залежність оптичної густини розчинів метронідазолу від концентрації за довжини хвилі 277 ± 2 нм. Як стандарт використовували стандартний зразок (СЗ) метронідазолу (рис. 2) [4].

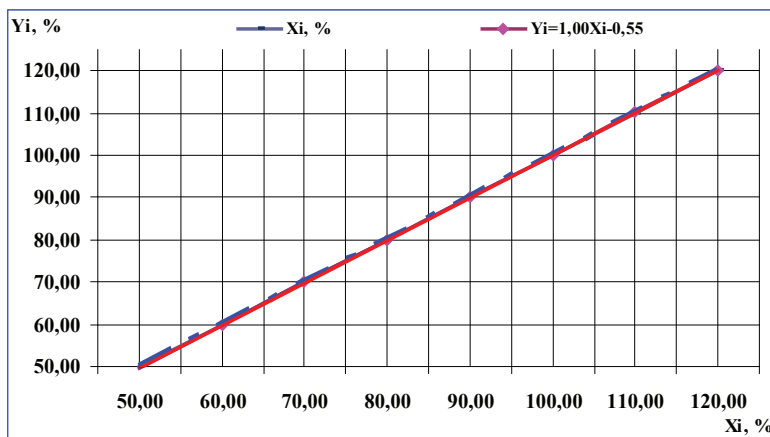


Рис. 2. Графік лінійної залежності оптичної густини від концентрації розчинів метронідазолу у нормалізованих координатах

Кількісне визначення компонентів олії чайного дерева за ДФУ 1.2 проводять методом газової хроматографії (ГХ). Для кількісного визначення ефірної олії чайного дерева у песаріях використовували фармакопейний метод (ДФУ), в якому розчинник гептан нами замінено на циклогексан (рис. 3).

Як стандарт використовували олію чайного дерева, яка відповідала показникам, наведеним у ДФУ 1.2.

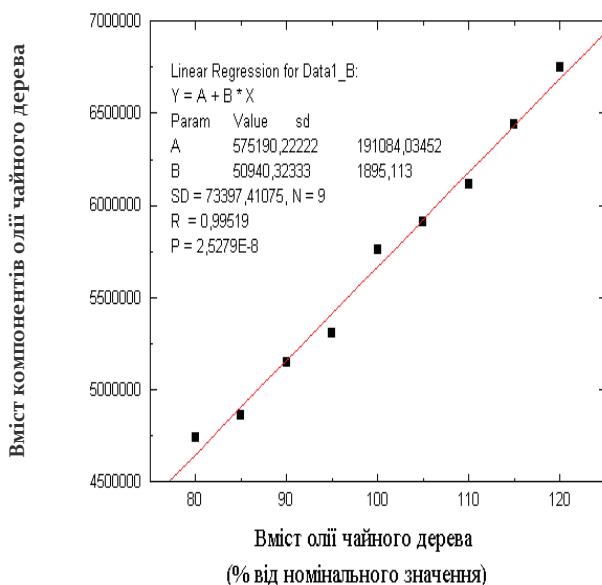


Рис. 3. Графік і параметри лінійної залежності площі піків ефірної олії чайного дерева від концентрації у циклогексані

На підставі проведених досліджень нами розроблено основні показники якості песаріїв «Меланізол», які наведено у таблиці. Ці показники було покладено в основу проекту методів контролю якості (МКЯ).

Т а б л и ц я

Показники якості песаріїв «Меланізол»

Найменування показника	Вимоги проекту МКЯ
<i>Опис</i>	Песарії білого кольору, зі специфічним запахом
<i>Ідентифікація:</i> – метронідазол	УФ-спектр поглинання випробуваного розчину повинен мати максимум за довжини хвилі (277±2) нм
– олія чайного дерева	На хроматограмі випробуваного розчину з'являються зони зверху вниз послідовно: цинеолу (фіолетово-коричнева), терпінен-4-олу (коричнювато-фіолетова) та альфа-терпінеолу (фіолетова або коричнювато-фіолетова) на рівні стандартних зразків
– поліетиленоксидна основа	При додаванні кислоти хлористоводневої з калію фероціанідом утворюється зеленуватий осад
<i>МБЧ:</i> – бактерії, гриби, в 1 г – ентеробактерії, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Не більше 10 ² Не допускається
<i>Середня маса, г</i>	2,85 – 3,15
<i>pH</i>	5,0 – 7,0
<i>Час розчинення, хв</i>	Не більше 60
<i>Однорідність</i>	Мають відповідати вимогам ДФУ
<i>Кількісний вміст в 1 песарію, г:</i> – метронідазол – олія чайного дерева	Від 0,225 – 0,275 Від 0,85 – 1,15

Відповідно до ДФУ та на основі розроблених методик контролю якості були проведені дослідження з вивчення умов зберігання та терміну придатності песаріїв «Меланізол».

Для цього проводили спостереження за зразками песаріїв через кожні 3 місяці: 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 та 27 міс.

На підставі експериментальних даних було встановлено, що при зберіганні у холодному або прохолодному місці за температури від 8 °С до 15 °С песарії зберігають свої якісні показники протягом двох років та відповідають вимогам проекту МКЯ.

Коливання кількісного вмісту ДР (метронідазолу, олії чайного дерева) знаходяться у межах помилки запропонованого методу. Так, за первинного контролю кількісний вміст метронідазолу становив 0,225 г, через 6 місяців – 0,238 г, 12 міс. – 0,240 г, 18 міс. – 0,245 г, 24 міс. – 0,247 г, 27 місяців – 0,247 г. Кількісний вміст ефірної олії чайного дерева за первинного контролю становив 0,850 г; через 6 місяців – 0,870 г; 12 міс. – 0,890 г; 18 міс. – 0,920 г; 24 міс. – 0,940 г; 27 місяців – 0,940 г.

Таким чином, проведені дослідження дали змогу визначити основні критерії якості песаріїв «Меланізол» та встановити термін їх придатності – 2 роки при зберіганні у холодному або прохолодному місці.

В и с н о в к и

1. Проведено дослідження зі стандартизації песаріїв «Меланізол». Розроблено методики кількісного визначення діючих речовин: метронідазолу Методом абсорбційної спектрофотометрії та компонентів олії чайного дерева Методом ГХ.

2. Визначено основні показники якості препарату та розроблено проект МКЯ. Вивчена стабільність, умови зберігання та встановлено термін придатності песаріїв «Меланізол».

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – Доп. 2. – Харків: РІРЕГ. – 2008. – с. 591, 506.

2. Шаповалова Н. В., Оніщук А. П., Іванюк С. П. Застосування ароматерапевтичних процедур для лікування запальних процесів жіночих статевих органів // Фармацевтичний часопис. – 2008. – № 4. – С. 53–55.

3. Левачкова Ю. В. Обґрунтування технології та стандартизація пессаріїв «Меланізол» // Там само. – 2010. – № 4. – С. 31–35.
4. Левачкова Ю. В., Здорик О.А. Розробка та валідація методики кількісного визначення метронідазолу у пессаріях // Медична хімія. – 2011. – Т. 13, № 2 (47). – С. 115–120.
5. Salema A.A., Mossab H.A., Barsoumb B.N. Application of nuclear magnetic resonance spectroscopy for quantitative analysis of miconazole, metronidazole and sulfamethoxazole in pharmaceutical and urine samples // J. Pharm Biomed Analysis. – 2006. – V. 41. – P. 654–661.
6. European Pharmacopoeia, Edn. 2004. Strasbourg. Council of Europe. Suppl.5.8 – 2570 p.
7. Bakkali F., Averbeck S., Averbeck D., Idaomar M. Biological effects of essential oils – A review // Food and Chemical Toxicology. – 2008. – V. 46. – P. 446–475.
8. Mura C. Valentia D. Floris. Metronidazole prodrugs: Synthesis, physicochemical properties, stability and ex vivo release studies // European J. Med. Chem. – 2011. – V. 46. – P. 4142–4150.
9. United State Pharmacopoeia. – XXIV ed. – Rockville: The United State Pharmacopoeial, Inc., 2000. – 2569 p.

Надійшла до редакції 03.04.2012.

Ю. В. Левачкова, Т. Г. Ярних, В. Н. Чушенко

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ПЕССАРИЄВ «МЕЛАНІЗОЛ»

Ключевые слова: стабільність, пессарії, метронідазол, масло чайного дерева, газова хроматографія, абсорбційна спектрофотометрія

РЕЗЮМЕ

С целью стандартизации комбинированных пессариев «Меланизол» была проведена разработка методик количественного определения действующих субстанций – метронидазола и компонентов масла чайного дерева.

Было проведено исследование основных показателей качества пессариев «Меланизол» в соответствии с требованиями ГФУ. На основании полученных данных был разработан проект МКЯ.

Далее был исследован срок и условия хранения образцов пессариев и определено, что при хранении в холодном или прохладном месте при температуре от 8 °С до 15 °С пессарии сохраняют свои качественные показатели в течение двух лет и отвечают требованиям проекта МКЯ.

Yu. V. Levachkova, T. G. Yarnykh, V. M. Chushenko

STANDARDIZATION OF PESSARIES “MELANISOL”

Key words: stability, pessaries, metronidazole, oil of tea tree, gas chromatography, absorbing spectrophotometry

SUMMARY

With the purpose of standardization of combined pessaries «Melanizole» was conducted development of methodologies of quantitative determination of active substances: metronidazole and components of tea tree oil.

Research of basic quality indexes of pessaries «Melanizole» was conducted in accordance with the requirements of SPhU. On the base of the obtained data a project of MCQ was worked out.

Conditions and terms of storage of samples of pessaries was also investigated. It has been determined that at storage in a cold or cool place under temperature from 8 °C to 15 °C pessaries kept the quality indexes during two years and answered the requirements of project MCQ.

НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КІНЕТИКИ ВИВІЛЬНЕННЯ МЕРКАЗОЛІЛУ МЕТОДОМ *IN VITRO* З ІННОВАЦІЙНОЇ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «ТИРЕОДЕРМ-ТТС»

Ключові слова: мерказоліл, трансдермальна терапевтична система, таблетки "Мерказоліл-Здоров'я", біофармацевтичне дослідження

Розроблення та дослідження інноваційних лікарських препаратів для лікування захворювань ендокриної системи з кожним роком стає все актуальнішим завданням фармацевтичної науки та практики. На сьогодні серед ендокринних патологій основною загрозою, нарівні з цукровим діабетом, є стрімке зростання захворювань щитоподібної залози, причому саме різновиди цієї патології в сукупності займають у структурі хворих з ендокринопатіями в Україні перше місце [2]. Одним із шляхів розроблення високоефективних лікарських засобів для лікування подібних станів є використання інноваційних шляхів введення лікарських речовин та створення відповідних лікарських форм. Оптимальнішим варіантом є введення діючих речовин за допомогою трансдермальних терапевтичних систем (ТТС) [2–10].

Метою наших досліджень було створення інноваційного лікарського препарату з мерказолілом у вигляді ТТС під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС» для лікування гіперфункцій щитоподібної залози.

На сьогодні основною лікарською формою мерказолілу є таблетки [2]. Згідно з інструкцією по використанню, залежно від тяжкості захворювання приймають одну чи дві таблетки три-чотири рази на добу.

Авторами розроблені склад і технологія матричної ТТС з мерказолілом та науково обґрунтовані її фізико-хімічні та технологічні показники [2, 3].

У даній статті наведено дослідження *in vitro* кінетики вивільнення мерказолілу з ТТС порівняно з його таблетованою лікарською формою.

Об'єкти та методи дослідження

Для проведення біофармацевтичних досліджень було використано ТТС зі складом: суміш полівінілпірролідону середньо- та низькомолекулярної маси, пластифікаторів і розчинників. Вміст мерказоліну становить 2% [3].

Дослідження кінетики вивільнення діючої речовини з ТТС здійснювали на шести однакових зразках, згідно з методикою [4]. Кількість діючої речовини в кожному зразку ТТС дорівнювала $5,0 \pm 0,02$ мг, що давало змогу максимально наблизити кількість мерказолілу в трансдермальній системі до еквівалентної разовому прийому таблетки з вмістом мерказолілу 5,0 мг. Приймаючим середовищем було обрано фосфатний буферний розчин з рН 5,5 об'ємом 500 мл. Як напівпроникну мембрану використовували целофанову плівку марки В-8079 (виробництво Черкаського заводу хімічного волокна), попередньо витриману в приймаючому середовищі протягом 24 год.

Для проведення порівняльного дослідження кінетики вивільнення мерказолілу з інноваційної ТТС використовували таблетки "Мерказоліл-Здоров'я" 5,0 мг, виробництва ФФ «Здоров'я» (м. Харків). Біофармацевтичне дослідження таблеток здійснювали з використанням приладу Van Kel 7000 Dissolution Testing Station (США) для шести одиниць препарату, згідно з тестом «Розчинення» для твердих дозованих форм (прилад 1) [1]. Як середовище розчинення було обрано воду очищену об'єм 500 мл.

Відбір проб із резервуарів здійснювали через кожну 1 хв перші 20 хв та через кожні 5 хв наступні 30 хв. Відбір проб у процесі дослідженні ТТС продовжували до повного виходу мерказолілу з ТТС.

Відбір аликвот діалізату за дослідження обох лікарських форм становив 2 мл. Оскільки у разі відбору кожного зразка компенсації відібраного діалізату свіжим середовищем не робили, при розрахунках за формулою 1 вносили поправку на зміну об'єму середовища розчинення.

Кількісне визначення мерказолілу в досліджуваних лікарських формах виконували методом спектрофотометрії на спектрофотометрі UV/VIS HP 8452A (США) з фотодіодною матрицею за довжини хвилі 252 нм у кюветі з шаром завтовшки 10 мм, використовуючи фосфатний буферний розчин (рН 5,5) та воду очищену як компенсаційні розчини для ТТС та таблеток відповідно.

Кількість вивільненого мерказолілу з кожної проби у мг (X_{mg}) розраховували за узагальненою формулою (1):

$$X_{mg} = \frac{D_1 \times m_{st} \times 1 \times 500}{D_0 \times 100 \times 50 \times 1}, \quad (1)$$

де D_1 – оптична густина випробуваного розчину;

D_0 – оптична густина розчину ФСЗ мерказолілу;

m_{st} – маса наважки ФСЗ мерказолілу, мг.

Вивільнення мерказолілу в кожній пробі у % ($X_{\%}$) розраховували за наступною формулою:

$$X_{\%} = \frac{X_{mg} \times 100}{X_n}, \quad (2)$$

де X_n – номінальний вміст мерказолілу у досліджуваній лікарській формі, мг.

Результати дослідження та обговорення

Основною з багатьох переваг застосування мерказолілу у вигляді ТТС є рівномірне та поступове вивільнення зі швидкістю, яка створює постійний рівень його концентрації у крові до необхідного терапевтичного рівня, а також дає змогу уникнути пресистемного метаболізму у печінці [2, 3]. Для створення системи, яка б змогла забезпечувати протягом доби поступове надходження у системний кровообіг необхідної кількості мерказолілу, нами була проаналізована динаміка його вивільнення зі складу ТТС, яка вміщує 2% мерказолілу, порівняно з таблетками "Мерказоліл-Здоров'я" вітчизняного виробництва.

При плануванні експерименту було досліджено методику ДФУ 1.2 п.2.9.4., яка регламентує тест «Розчинення» для трансдермальних пластирів для біофармацевтичного дослідження ТТС. Однак жоден із запропонованих способів кількісного визначення не підходив для даного складу, оскільки передбачав прямий контакт середовища розчинення та гідрофільної адгезійної композиції системи, що призводило до розчинення останньої в середовищі через декілька хвилин від початку експери-

менту. В результаті, було обрано модифікований метод, який вже використовувався для досліджень ТТС [4].

В табл. 1 наведено результати дослідження кінетики вивільнення мерказолілу з таблеток Мерказоліл-Здоров'я.

Т а б л и ц я 1

Кінетика вивільнення мерказолілу з таблеток "Мерказоліл-Здоров'я"

Час відбору діалізату, хв	Оптична густина мерказолілу	Кількість вивільненого мерказолілу, %
1	0,29103	21
5	0,48532	34,98
8	0,64658	46,54
15	0,85474	61,4
20	0,98940	70,98
30	1,1847	84,78
40	1,3443	95,99
45	1,3574	96,90
60	1,4114	100,05

Як свідчать результати, наведені в табл. 1, 96% мерказолілу вивільняється через 40 хв від початку експерименту. Від 40 до 60 хв з таблеток повністю вивільняється мерказоліл, розчиняючись у середовищі.

Кінетика вивільнення мерказолілу з опрацьованої ТТС має виражений пролонгований характер. В табл. 2 наведено результати дослідження ТТС з мерказолілом (метод *in vitro*).

Т а б л и ц я 2

Кінетика вивільнення мерказолілу з трансдермальної терапевтичної системи

Час відбору діалізату, хв	Оптична густина мерказолілу	Кількість вивільненого мерказолілу, %
1	0,30298	24,12
5	0,68993	39,87
8	1,4933	41,83
10	1,6534	52,4
20	2,1687	60,45
60	2,3636	75,02
85	2,3979	77,51
140	2,4024	77,70
170	2,4125	77,94
1200	3,0954	100

Аналіз результатів, наведених у табл. 2, свідчить, що 50% діючої речовини вивільняється з опрацьованої ТТС упродовж перших 10 хв. На практиці це означає, що система дає можливість забезпечити на шкірі первинний запас мерказолілу, який буде поступово всмоктуватись у системний кровообіг протягом тривалого часу та поповнювати його запас за рахунок подальшого уповільненого вивільнення мерказолілу з ТТС. Після першої години динаміка вивільнення значно уповільнюється, а через 20 год від початку експерименту кількість мерказолілу у середовищі розчинення становить 100%. Відповідний результат в таблетках спостерігається вже приблизно через 1 год.

Схематично відмінність у кінетиці вивільнення з обох лікарських форм наведено у вигляді діаграми (рисунок).

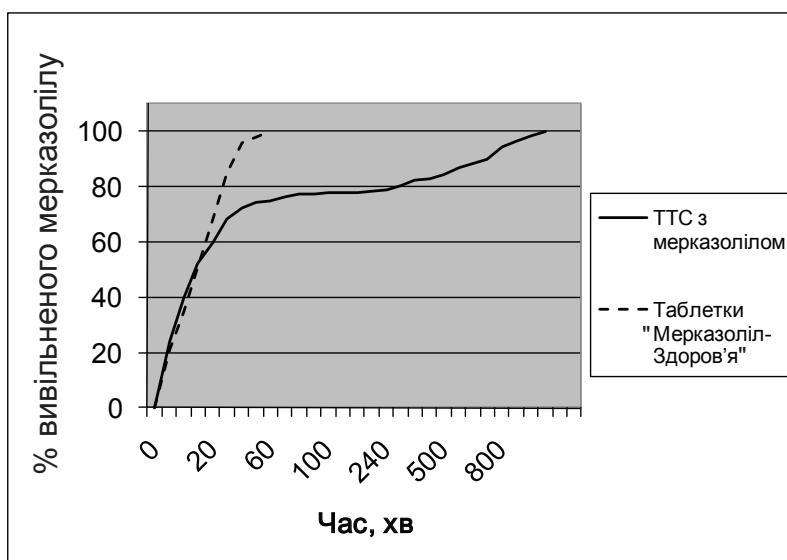


Рис. Кінетика вивільнення мерказолілу з ТТС та таблеток "Мерказоліл-Здоров'я"

Таким чином, проведені нами експериментальні дослідження свідчать, що використання ТТС дає змогу здійснювати більш тривале та рівномірне вивільнення мерказолілу порівняно з його таблетованою формою. Отже, доцільною є подальша робота по розробленню Тиреодерм-ТТС, яка вміщує добову кількість мерказолілу та дає змогу здійснювати його вивільнення на протязі 24 год.

В и с н о в к и

1. Здійснено методом *in vitro* дослідження кінетики вивільнення мерказолілу з інноваційної ТТС під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС» та з таблеток "Мерказоліл-Здоров'я".
2. Доведено, що вивільнення мерказолілу з ТТС проходить більш рівномірно та довгостроково порівняно з його таблетованою лікарською формою.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – С. 153–157.
2. Ратушний С. В., Буцька В. Є., Тимченко О. Г. Доцільність розробки інноваційної трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом для використання в ендокринологічній практиці // Східноєвропейський журн. громадського здоров'я. – 2012. – № 1 (17) – С. 233.
3. Ратушний С. В., Буцька В. Е. Разработка и исследование инновационного лекарственного препарата с мерказолилом в виде трансдермальной терапевтической системы // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. научных трудов ПГФА. – Пятигорск, 2012. – Вып. 67. – С. 191–192.
4. Шумеева Т. О. Розробка складу і стандартизація виробництва трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії «Диклодерм»: Дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01. – Х., 2004. – С. 52–54.
5. Arora A., Kisak E., Karande P. et al. Multicomponent chemical enhancer formulations for transdermal drug delivery: More is not always better // J. Controlled Release. – 2010. – V. 144. – P. 175–180.
6. Gutschke E., Bracht S., Nagel S., Weitschies W. Adhesion testing of transdermal matrix patches with a probe tack test – In vitro and in vivo evaluation // Europ. J. Pharmac. and Biopharmac. – 2010. – V. 75. – P. 399–404.

7. Longsheng Hu, Sergio M.C. Silva, Bassam B. Damaj et al. Transdermal and transbuccal drug delivery systems: Enhancement using iontophoretic and chemical approaches // International J. Pharmac. – 2011. – V. 421. – P. 53–62.

8. Piyush Jain, Ajay K. Banga. Inhibition of crystallization in drug-in-adhesive-type transdermal patches // Ibid. – 2010. – V. 394. – P. 68–74.

9. Qiuxi Fan, Kamalesh K. Sirkar, Bozena Michniak. Iontophoretic transdermal drug delivery system using a conducting polymeric membrane // J. Membrane Science. – 2008. – V. 321. – P. 240–249.

10. Lvovich V. F., Matthews E., Riga A. T., Kaza L. AC electrokinetic platform for iontophoretic transdermal drug delivery // J. Controlled Release. – 2010. – V. 145. – P. 134–140.

Надійшла до редакції 18. 06. 2012.

V. E. Буцкая, С. В. Ратушный, Т. А. Шитеева, А. И. Голембиовская

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ КИНЕТИКИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ МЕРКАЗОЛИЛА МЕТОДОМ *IN VITRO* ИЗ ИННОВАЦИОННОЙ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ С УСЛОВНЫМ НАЗВАНИЕМ «ТИРЕОДЕРМ-ТТС»

Ключевые слова: мерказолил, трансдермальная терапевтическая система, таблетки "Мерказолил-Здоровье", биофармацевтическое исследования

РЕЗЮМЕ

Проведены методом *in vitro* исследования кинетики высвобождения мерказолила из инновационной трансдермальной терапевтической системы, содержащей 2% действующего вещества, в сравнении с таблетками "Мерказолил-Здоровье". Доказано, что высвобождение мерказолила из трансдермальной терапевтической системы проходит более равномерно и длительно, чем из его таблетированной лекарственной формы.

V. Ye. Butska, S. V. Ratushnyi, T. O. Shiteeva, O. I. Golembiovska

SCIENTIFIC VALIDITY OF THIAMAZOLE'S *IN VITRO* KINETIC FROM «THYREODERM-TTS» INNOVATIVE TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM

Key words: transdermal therapeutic system, thiamazole, biopharmaceutical research, Mercazolil-Zdorovyie tablets

SUMMARY

In vitro investigation of thiamazole's kinetic from innovative transdermal therapeutic system, which included 2% of active substance compared with Mercazolil-Zdorovyie tablets, was conducted. Prolonged kinetic of active substance from transdermal therapeutic system were proved.

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ ОЦІНКИ ЯКОСТІ МАЗІ З НІМЕСУЛІДОМ ПРИ ВИЗНАЧЕННІ СТАБІЛЬНОСТІ В ПРОЦЕСІ ЗБЕРІГАННЯ

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, німесулід, м'яка лікарська форма, стабільність

Перспективами розвитку фармацевтичної технології, що визначаються вимогами сучасної фармакотерапії, є створення максимально ефективних та безпечних лікарських препаратів. Головним у вирішенні цього питання є принципи біофармації на підґрунті добору оптимального складу лікарської форми і використання раціональних технологічних процесів. Цим пояснюється актуалізація поглиблених біофармацевтичних досліджень при створенні нових лікарських форм.

Подальші зусилля у фармацевтичних розробках повинні бути направлені на реалізацію раціональних умов процесу виробництва та введення лікарських речовин з метою забезпечення оптимального терміну придатності, усунення таких недоліків, як нерівномірне проникнення лікарських речовин у місце локалізації патологічного процесу, відсутність вибіркової дії, недостатня стабільність в процесі зберігання.

З появою публікацій з біофармацевтичних досліджень щодо впливу способу введення діючих речовин в м'які лікарські форми на підвищення їх стабільності в процесі зберігання і терапевтичної ефективності, постає питання наукового обґрунтування технологічних процесів і варіантів приготування мазей з використанням різних типів основ як носіїв діючих речовин з різними фізико-хімічними властивостями. Наприклад, тверду нерозчинну речовину з гідрофільними властивостями розтирають з водою, з подальшим приготуванням суспензії, а потім комбінованої суспензійно-емульсійної системи. В цьому випадку гідрофілізовані частинки твердої фази переважно будуть знаходитися у середині заемульгованих крапель водної фази, які, в свою чергу, розподілені в ліпофільному середовищі. Отримана подвійна дисперсна система є більш стабільною в процесі зберігання та терапевтично активною [1].

Ефективні лікарські речовини у складі мазей мають особливе значення у сучасній фармакотерапії. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) займають значний сегмент на фармацевтичному ринку та відносяться до числа найпоширеніших лікарських засобів, які за рахунок унікального поєднання фармакологічних властивостей – протизапальних, анальгетичних, жарознижувальних – застосовують практично в усіх галузях медицини.

Ці препарати у вигляді м'яких лікарських форм місцевої дії широко використовують перш за все при запальних та дегенеративно-дистрофічних захворюваннях суглобів і хребта (ревматоїдний артрит, серонегативний спондилоартрит, остеоартроз, міжхребцевий остеохондроз та деформуючий спондильоз), при гострій ревматичній лихоманці, мікрокристалічних артропатіях, запаленнях м'яких тканин і великій групі захворювань, що супроводжуються болями в нижній частині спини [1, 2].

З метою підвищення ефективності НПЗП-терапії створюють спеціальні схеми лікування. Так, наприклад, німесулід в м'якій лікарській формі застосовують як допоміжну терапію при вживанні пероральної, що забезпечує оптимальне всмоктування препарату, швидкість розвитку ефекту та відносну безпеку. Інформація, представлена в інструкціях для медичного застосування препаратів з німесулідом, повністю відповідає вимогам Європейського агентства з оцінки лікарських засобів (ЕМЕА) з позиції ефективного і безпечного лікування.

Безперечна користь від прийому німесуліду у формах для системного застосу-

вання перевищує ризик, але слід обмежити тривалість лікування цим препаратом та показання для його застосування з метою зведення до мінімуму розвитку ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту.

Комітет з лікарських засобів для використання людиною (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) ЕМЕА у науковому висновку від 24. 07. 2003 р. повідомив про сприятливе співвідношення користь/ризик щодо німесулід, але рекомендував обмежити використання препаратів системної дії лікуванням гострих больових синдромів, симптоматичним лікуванням болю при остеоартрозі та первинній дисменореї, а використання місцевих форм – лікуванням болю, зумовленого розтягненням зв'язок та травматичним тендинітом.

Завдяки розширенню та поглибленню знань клініко-фармакологічних властивостей НПЗП та кожного окремого представника цієї групи був накопичений величезний досвід, в тому числі і в фармацевтичній практиці, щодо динамічного контролю за ефективністю та безпекою застосування НПЗП у лікувальних закладах. Тому німесулід і надалі використовують в клінічній практиці, а його терапевтична ефективність при раціональному застосуванні у препаратах місцевої дії позитивно впливає на якість життя хворих ревматичного профілю [3, 5, 6].

Сьогодні німесулід є одним з найбільш широко використовуваних НПЗП, застосованим більш ніж у 498 мільйонів курсів лікування. Крім того, понад 90 000 пацієнтів було залучено до наукових досліджень, пов'язаних із ним. Компанія Helsinn видає ліцензії на оригінальний німесулід різним наднаціональним і національним фармацевтичним фірмам-виробникам [4].

Субстанція «Німесулід» (European Pharmacopoeia 7.0; British Pharmacopoeia 2008) має наступні фізико-хімічні властивості: жовтуватий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді, добре розчиняється у ацетоні, помірно розчинний у безводному етанолі.

Матеріали та методи дослідження

У ході дослідження біофармацевтичних аспектів оцінки якості мазі з німесулідом та алантоїном при визначенні стабільності в процесі зберігання нами використані наступні методи: метод штучного старіння; фізико-хімічні методи контролю якості діючих речовин – німесулід та алантоїну у лікарській формі, а саме метод рідинної хроматографії. **Мета** – дослідити стабільність м'якої лікарської форми, мазі з німесулідом та алантоїном, визначити вплив біофармацевтичних факторів на стабільність в процесі зберігання.

У попередніх дослідженнях нами розроблено оптимальний склад мазі з 1%-м вмістом німесулід та 3%-м вмістом алантоїну на основі трифакторного дисперсійного аналізу експерименту. Технологія введення діючої речовини німесулід у гідрофільну основу визначена нами за типом суспензії. Введення алантоїну – за типом емульсії. Оптимізацію технологічного процесу, на думку авторів, забезпечуватиме стадія диспергування з утворенням стабільної дисперсної системи введенням в основу загущувача триетаноламіну.

Відібраний модельний склад мазі під умовною назвою «Німелан-гель» було закладено на зберігання (умови згідно з ДФУ, перше видання, 2001 р.). Термін придатності визначали періодичним аналізом зразків препарату "Німелан-гель", розфасованого по 30,0 г в алюмінієві туби з внутрішнім лаковим покриттям (ТУ У 25463020-01-98).

Умови випробовувань на стабільність у зберіганні – досліджували стабільність п'яти серій препарату за температури $25 \pm 2^\circ\text{C}$ по типу довготривалих випробовувань, з періодичністю проведення аналізу якісного та кількісного вмісту діючої речовини німесулід і алантоїну у вихідних зразках, через 6, 12, 18, 24, 36 місяців.

Результати дослідження та обговорення

Контроль якості закладених на зберігання зразків препарату здійснювали відповідно до вимог ДФУ за такими показниками: «Опис», «Однорідність», «Ідентифікація» (німесулід, алантоїн), «рН», «Кількісне визначення», «Маса місткості препарату в упаковці», «Мікробіологічна чистота».

Встановлено наступні результати за органолептичними показниками: зовнішній вигляд – однорідна маса, колір – білий з лимонно-жовтим відтінком, запах – слабкий специфічний; за фізико-хімічними показниками: колоїдна стабільність – стабільний, рН – 6,56–7,28, термічна стабільність – стабільний. Таким чином, органолептичні та фізико-хімічні показники досліджуваного гелю відповідали вимогам ДФУ.

Результати експериментального дослідження стабільності препарату «Німелан-гель» за кількісним вмістом діючих речовин німесуліді і алантоїну наведено в табл. 1, 2.

Кількісне визначення діючої речовини – німесуліді здійснювали за наступною методикою:

1. Приготування фосфатного буферного розчину рН 7,0. Розчин 1,15 г/л амонію дигідрофосфату Р, рН якого доведено до $7,0 \pm 0,05$ аміаку концентрованим розчином Р.

2. Приготування розчину порівняння: 10,0 мг стандартного зразка німесуліді (USP RS) розчиняють в 10 мл ацетонітрилу Р і доводять відповідним буферним розчином до 100 мл.

3. Хроматографування проводять на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором за таких умов:

- колонка: Ascentis C18 150*4,6 мм з розміром частинок 5 мкм;
- рухома фаза: фосфатний буферний розчин рН 7,0 – ацетонітрил Р (45-55);
- швидкість рухомої фази: 1,0 мл/хв;
- температура колонки: 40 °С;
- довжина хвилі : 230 нм;
- об'єм проби: 5 мкл.

Хроматографують розчин порівняння і досліджуваній розчин.

Придатність хроматографічної системи:

– ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком німесуліді з хроматограм розчину порівняння, повинна бути не менше 3 000 теоретичних тарілок;

– коефіцієнт симетрії піка, по піку німесуліді з хроматограм розчину порівняння повинен бути не більше 2,0;

– відносне стандартне відхилення, розраховане для площі піка німесуліді з хроматограм розчину порівняння, повинно бути не більше 2%.

Вміст німесуліді (X), що перейшов у розчин, в процентах, розраховують за формулою:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 100 \cdot P_0}{S_0 \cdot 100 \cdot m_1} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P_0}{S_0 \cdot m_1} \quad (1)$$

де S_1 – середнє значення площі піка німесуліді, розраховане з хроматограм досліджуваного розчину;

S_0 – середнє значення площі піка німесуліді, розраховане з хроматограм розчину порівняння;

m_1 – маса наважки препарату, у грамах;

m_0 – маса наважки німесуліді для приготування розчину порівняння, у грамах;

P_0 – вміст німесуліді, взятого для приготування розчину порівняння, у відсотках.

Вміст німесуліді в 1 г препарату повинен бути від 0,009 до 0,011 г.

Т а б л и ц я 1

Кількісний вміст німесуліді в процесі зберігання препарату «Німелан-гель»

Термін зберігання (місяці)	$\bar{x}_{(\%)}$	S	\bar{Sx}	$\bar{\Delta x}$	$\bar{\varepsilon}$	$\bar{x} - \bar{\Delta x} \leq \mu \leq \bar{x} + \bar{\Delta x}$
6	1,00491	0,1177	0,05278	0,00553	0,550	$0,99938 \leq \mu \leq 1,01044$
12	1,00416	0,10941	0,04906	0,00473	0,476	$0,99943 \leq \mu \leq 1,00889$
18	1,00266	0,0906	0,04063	0,00336	0,335	$0,9993 \leq \mu \leq 1,00602$
24	1,00044	0,05148	0,02308	0,00114	0,114	$0,9993 \leq \mu \leq 1,00158$
36	0,98473	0,060249	0,02701	0,01457	0,148	$0,95502 \leq \mu \leq 0,99930$

Примітка. $f = 4$; $t(P, f) = 2,78$; $P = 95\%$.

Кількісне визначення діючої речовини – алантоїну здійснювали за наступною методикою:

1. Приготування фосфатного буферного розчину рН 7,0. Розчин 1,15 г/л амонію дигідрофосфату Р, рН якого доведено до $7,0 \pm 0,05$ аміаку концентрованим розчином Р.

2. Досліджуваний розчин: 1,0 г препарату (Німелан) розчиняють в рухомій фазі і доводять тим же розчинником до 100 мл.

3. Розчин порівняння: 30,0 мг стандартного зразка алантоїну розчиняють в 50 мл рухомої фази і доводять тим же розчинником до 100 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з спектрофотометричним детектором у наступних умовах:

- колонка: Luna NH₂ 150*4,6 мм с розміром частинок 5 мкм;
- рухома фаза: фосфатний буферний розчини рН 7,0 – ацетонітрил Р (35-65);
- швидкість рухомої фази: 1,0 мл/хв;
- температура колонки: 25 °С;
- довжина хвилі: 210 нм;
- об'єм проби: 2 мкл.

Придатність хроматографічної системи:

– ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком алантоїну з хроматограм розчину порівняння, повинна бути не менше 3 000 теоретичних тарілок;

– коефіцієнт симетрії піка, по піку алантоїну з хроматограм розчину порівняння повинен бути не більше 2,0;

– відносне стандартне відхилення, розраховане для площі піка алантоїну з хроматограм розчину порівняння, повинно бути не більше 2%.

Вміст алантоїну (X), що перейшов у розчин, в процентах, розраховують за формулою (1).

Вміст алантоїну в 1 г препарату повинен бути від 0,0282 до 0,0318 г.

Т а б л и ц я 2

Кількісний вміст алантоїну в процесі зберігання препарату «Німелан-гель»

Термін зберігання (місяці)	$\bar{x}_{(%)}$	S	$S\bar{x}$	$\Delta\bar{x}$	$\bar{\varepsilon}$	$\bar{x} - \Delta\bar{x} \leq \mu \leq \bar{x} + \Delta\bar{x}$
6	3,01862	0,06208	0,027830	0,004334	0,14357	$3,0142 \leq \mu \leq 3,02295$
12	3,02030	0,06211	0,027845	0,004336	0,14365	$3,01596 \leq \mu \leq 3,02295$
18	3,01985	0,06210	0,027841	0,004335	0,14362	$3,01551 \leq \mu \leq 3,02418$
24	3,02004	0,062109	0,027843	0,004336	0,14364	$3,01570 \leq \mu \leq 3,02437$
36	3,01980	0,062104	0,027840	0,004335	0,14363	$3,01546 \leq \mu \leq 3,02413$

П р и м і т к а. $f = 4$; $t(P, f) = 2,78$; $P = 95\%$.

Статистичне оброблення результатів експериментального дослідження стабільності в процесі зберігання опрацьованого препарату «Німелан-гель» за кількісним вмістом діючих речовин німесуліді та алантоїну підтверджує оптимальну стабільність лікарської форми в процесі зберігання протягом 36 місяців.

В и с н о в к и

1. Проведено експериментальне дослідження стабільності препарату в процесі зберігання відповідно до вимог ДФУ. Статистичне оброблення результатів експериментального дослідження підтверджує оптимальну стабільність лікарської форми в процесі зберігання протягом 36 місяців.

2. Розроблений оптимальний склад та технологія модельної мажевої основи – гідрогелю карбополу, стабілізованого триетаноламіном для комбінованої мазі з 1%-м вмістом німесулід та 3%-м вмістом алантоїну суспензійно-емульсійного типу дисперсної системи, під умовною назвою «Німелан-гель», забезпечують стабільність в процесі зберігання, що доведено результатами експериментального дослідження.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Бабак О. Я., Князькова И. И., Нестерцова И. А.* Применение нестероидных противовоспалительных средств в терапии // Укр. терапевтичний журн. – 2007. – № 2. – С. 4–11.

2. *Балабанова Р. М.* Нимесулид – противовоспалительный препарат с селективным ингибированием ЦОГ-2 // Русский мед. журн. – 2001. – № 2. – С. 14–17.

3. *Барскова В. Г.* Нимесулид в лечении подагрического артрита // Consilium medicum. – 2008. – N 2. – С. 19–23.

4. *Коваленко В. М., Шуба Н. М., Борткевич О. П., Білявська Ю. В.* Основні підходи до ведення пацієнтів із ревматоїдним артритом згідно з останніми рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги (2010) // Укр. ревматологічний журн. – 2010. – № 4 (42). – С. 6–17.

5. *Brinker A., Beitz J.* Use of a spontaneous adverse drug events database for identification of unanticipated drug benefits // Clin. Pharmacol. Ther. – 2002. – 102 с.

6. *Husher D., Merkesdal S., Thiele K. et al.* Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – V. 65. – P. 1175–1183.

Надійшла до редакції 04. 05. 2012.

В. В. Довжук

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МАЗЕЙ С НИМЕСУЛИДОМ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ СТАБИЛЬНОСТИ В ПРОЦЕССЕ ХРАНЕНИЯ

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, нимесулид, мягкие лекарственные формы, стабильность

Р Е З Ю М Е

В статье отражены биофармацевтические аспекты оценки качества мази с нимесулидом и алантоином при определении стабильности в процессе хранения.

V. V. Dovzhuk

BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF AN ASSESSMENT OF QUALITY OF OINTMENTS WITH NIMESULID AT DETERMINATION OF STABILITY IN THE COURSE OF STORAGE

Key words: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide, soft medicinal forms, stabilization

S U M M A R Y

The article reflects the biopharmaceutical aspects of assessing the quality of the ointment with nimesulide and allantoin in determining the stability during storage.

ВИЗНАЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ТА ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ШИШОК ХМЕЛЮ ЗВИЧАЙНОГО

Ключові слова: сухий екстракт, фармакологічні властивості, тверда лікарська форма

Розроблення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження є актуальною задачею вітчизняної фармацевтичної науки і практики. Це також підтверджує той факт, що в останній час вчені приділяють значну увагу субстанціям рослинного походження, оскільки препарати на їхній основі мають низку переваг перед синтетичними. Незаперечними перевагами таких ліків є їх безпечність, ефективність та відсутність протипоказань. Фітопрепарати мають більш м'яку дію, менш токсичні, ніж синтетичні [6].

Виробництво твердих лікарських засобів починається з вивчення властивостей вихідних лікарських речовин, що дає змогу передбачити раціональний спосіб отримання фармацевтичного засобу та провести вибір виду і кількості допоміжних речовин [5].

Матеріали та методи дослідження

Метою нашої роботи є вивчення вихідних технологічних параметрів сухого екстракту шишок хмелю звичайного для розроблення на його основі твердої лікарської форми.

На кафедрі фармакогнозії НФаУ, (м. Харків) проведено фітохімічні дослідження шишок хмелю звичайного і розроблено технологію отримання сухого екстракту з них [3, 7, 8]. Вивчення фармакологічної активності сухого екстракту суплідь хмелю проводили на кафедрі фізіології з основами анатомії НФаУ [2, 4]. Ці дослідження дозволяють розглядати цю сировину як перспективне джерело фенольних сполук для створення на його основі фармакологічно активних субстанцій з протизапальною і репаративною активностями.

Сухий екстракт шишок хмелю – це аморфний, гігроскопічний порошок жовто-коричневого кольору, із специфічним ароматним хмельовим запахом і гіркуватим смаком. Легко розчинний у воді, частково – в 50 % і 70 % етанолі, нерозчинний в 96 % етанолі і органічних розчинниках [3].

Для вивчення вихідних параметрів досліджуваної субстанції ми використовували різноманітні методи дослідження. Кристалографічні показники з'ясували за допомогою лабораторного мікроскопу, обладнаного фотокамерою («Копус»); вологопоглинаючу здатність визначали за динамікою зміни ваги наважки за витримання субстанції в умовах різної вологості повітря; вологовміст визначали на приладі МА 150 фірми «Sartorius»; щільність до та після усадки, плинність, пресуємість – згідно з методиками ДФУ [1].

Результати дослідження та обговорення

Вивчення кристалографічних показників дає змогу прогнозувати необхідність використання деяких груп допоміжних речовин для розроблення складу та технології твердої лікарської форми. Також форма та розмір частинок зумовлюють технологічні

характеристики субстанції, такі як плинність, пресуємість, щільність та ін. [6].

Частинки порошку сухого екстракту за формою – прямокутники та багатокутники, є невелика кількість уламків голчастої форми. Результати дослідження представлено на рис. 1.

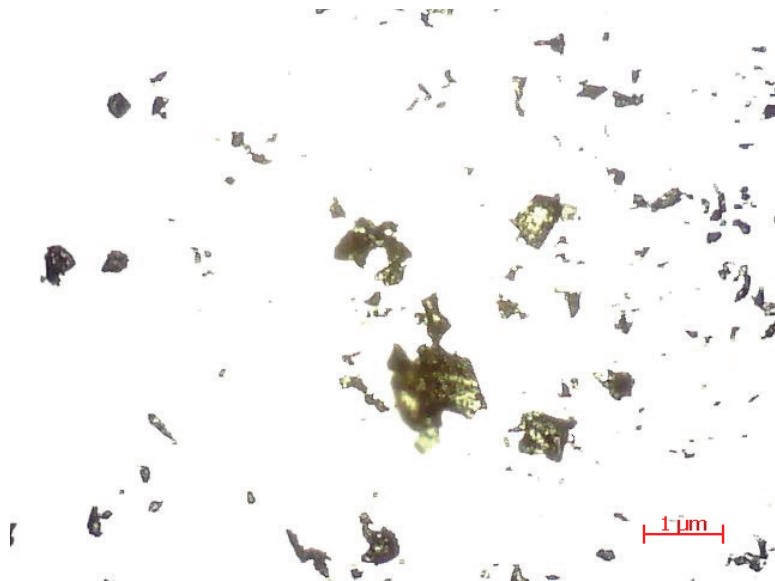


Рис. 1. Форма та розмір частинок порошку сухого екстракту шишок хмелю

Як відомо, сухі екстракти з лікарських рослин здатні добре поглинати вологу з повітря. Тому нами було проведено дослідження гігроскопічності сухого екстракту шишок хмелю.

В процесі витримки субстанції при 100 % вологості повітря, через 2 години після початку експерименту маса зразка, що досліджували, збільшилась вдвічі, а приблизно через 8 годин екстракт розчинився.

Результати експериментальних даних визначення вологопоглинання сухого екстракту шишок хмелю за відносної вологості повітря 45 % і 75 % наведено на рис. 2.

Як видно з рис. 2, за зниженої відносної вологості повітря вміст води в екстракті збільшується впродовж 5 год приблизно до 3,5 % і потім суттєво не змінюється. За відносної вологості повітря 75 % вологовміст субстанції збільшується практично до 9 %.

Проведені дослідження підтверджують дані літератури про гігроскопічність сухих екстрактів.

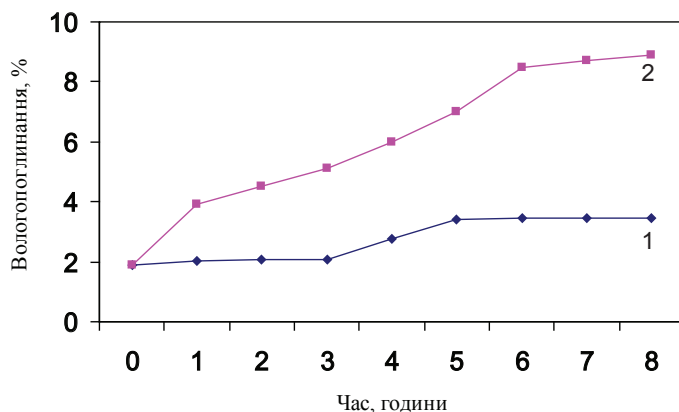


Рис. 2. Вплив відносної вологості повітря на вологопоглинання сухого екстракту шишок хмелю: 1 – 45 %; 2 – 75 %

Зі всіх фармакотехнологічних параметрів на процес отримання твердої лікарської форми більш за все впливає насипна маса, плинність, пресуємість і вологовміст субстанції. Тому нами було вивчено саме ці параметри. Результати досліджень представлено в таблиці.

Т а б л и ц я

Фармакотехнологічні властивості сухого екстракту шишок хмелю

Параметри	Одиниці вимірювання	Дані дослідження
Об'єм до усадки, V_0	мл	99,94±0,02
Об'єм після усадки, V_{10}	мл	84,95±0,06
Об'єм після усадки, V_{500}	мл	69,96±0,05
Об'єм після усадки, V_{1250}	мл	69,95±0,04
Здатність до усадки, $(V_{10} - V_{500})$	-	14,99±0,05
Щільність до усадки, (m/V_0)	г/мл	0,50±0,02
Щільність після усадки, (m/V_{1250})	г/мл	0,71±0,06
Плинність	с/100	47,75±0,04
Пресуємість	Н	95,0±1,2
Розпадання за пресовки	хвилини	8,0±0,01
Вологовміст	%	1,89±0,04

Як видно з таблиці, субстанція, що досліджувалась, має оптимальний вологовміст та задовільні показники плинності. У процесі дослідження пресуємісті зразок прилипав до рук та до устаткування, що пояснюється гігроскопічністю досліджуваної субстанції. Показник пресуємісті набагато перевищував норму, але при цьому зразок розпався впродовж 8 хв, що підтверджує дані про добру розчинність сухого екстракту шишок хмелю і дає змогу зробити висновок про те, що немає необхідності використовувати розпушуючі речовини для своєчасного розпадання твердої лікарської форми.

Результати проведених досліджень дають змогу стверджувати необхідність використання допоміжних речовин з вологорегулюючими властивостями та доцільність проведення попередньої грануляції субстанції для оптимізації показників «вологпоглинання» та «плинність».

В и с н о в к и

1. Вивчені кристалографічні характеристики сухого екстракту шишок хмелю, значення яких свідчать про досить задовільну плинність субстанції.

2. Дослідження вологпоглинаючої здатності сухого екстракту свідчать про гігроскопічність досліджуваної субстанції.

3. Дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей природної субстанції дає змогу прогнозувати склад і кількість допоміжних речовин та вибір технології отримання твердої лікарської форми.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

2. Уланова В. А., Гладченко О. М., Берестова С. І., Єфременко Е. А. Експериментальне вивчення протизапальних властивостей екстрактів з листя та шишок хмелю звичайного // Вісник фармації. – 2008. – №1 (53). – С. 72–75.

3. Мазурець С. І. Фармакогностичне дослідження хмелю звичайного (*Humulus lupulus L.*): Дисс. ... канд. фармац. наук : 15.00.02. – Харків, 2011. – 206 с.

4. Пат. 85925 Україна, МПК А61К 36/18, А61К 36/185, А61К 131/00. Спосіб одержання комплексу біологічно активних речовин з протизапальною та репаративною активністю / Ковальов С. В., Ковальов В. М., Берестова С. І., Малоштан Л. М., Гладченко О. М., Уланова В. А.; Національний фармацевтичний університет. – № а 2007 06251; Заявл. 06.06.2007; Опубл. 10.03.2009, Бюл. № 5.

5. *Перцев І.М., Дмитрієвський Д. І., Рибачук В. Д. та ін.* Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фар мац. навч. закл. – Харків: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.

6. *Грошовий Т. А., Васенда М. М., Белей Н. М. та ін..* Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів // Фармацевтичний часопис. – №. 4. – 2009. – С. 77–80. – Бібліогр.: С. 79–80.

7. *Alaniya M. D., Kavtaradze N. Sh.* Flavonol glycoside from *Humulus lupulus* // Chemistry of Natural Compounds. – 2010. – V. 46, № 4. – P. 641–645.

8. *Langezaal C. A.* A pharmacognostical study of *Humulus lupulus L.* // Pharmacy world and science. – 2007. – V. 15, № 4. – P. 178–179.

Надійшла до редакції 04.04.2012.

Е. А. Рубан, С. А. Малиновская, Мурад Аль-Товайти

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУХОГО ЭКСТРАКТА ШИШЕК ХМЕЛЯ ОБЫКНОВЕННОГО

Ключевые слова: сухой экстракт, фармакотехнологические свойства, твердая лекарственная форма

РЕЗЮМЕ

Для разработки твердой фармацевтической формы были изучены исходные технологические параметры сухого экстракта шишек хмеля. Результаты проведенных исследований позволяют утверждать необходимость использования вспомогательных веществ с влагорегулирующими свойствами и целесообразность проведения предварительной грануляции субстанции для оптимизации показателей «влагопоглощение» и «сыпучесть».

Ye. A. Ruban, S. A. Malynovskaya, Murad Al-Towayty

THE DETERMINATION OF PHYSICO-CHEMICAL AND PHARMACOTECHNOLOGICAL PROPERTIES OF DRY EXTRACT OF HOP CONES

Key words: dry extract, pharmacotechnological properties, solid dosage form

SUMMARY

Technological parameters of the original dry extract of hop cones were studied for the development of solid pharmaceutical forms. The results of these studies allow to confirm the need of the use of auxiliary substances with moisture-controlled properties and reasonability of pre-granulating of substance to optimize indices: “moisture absorption” and “flowability”

УДК 54.062:615.214.21:615.218.3: 543.42.0.62

О. І. ШЛЮСАР¹, здобувач, М. Є. БЛАЖЕСВСЬКИЙ², д-р хім. наук, проф.¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці²Національний фармацевтичний університет, м. ХарківСПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ПЕРФЕНАЗИНУ
У ВИГЛЯДІ S-ОКСИДУ, ОДЕРЖАНОГО ЗА ДОПОМОГОЮ
ПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТУ

Ключові слова: перфеназину дигідрохлорид, S-окиснення, спектрофотометрія, калій гідрогенпероксомосульфат (калій гідрогенкарбат) як окисник

Перфеназин (*син.* Этаперазин, Aethaperazinum, Chlorpiprazin, Fentazin та ін.), дигідрохлорид 10-[3'-(4''-β-оксіетил-1''-піперазиніл)-пропіл]-2-хлорфентіазину – за хімічною будовою належить до похідних фентіазину, широко застосовується в медичній практиці як нейролептичний, протиблювотний, потенціюючий, м'язово-розслаблюючий, каталептогенний, а також альфа-адренолітичний, протиалергічний та гіпотермічний засіб [3]. Його випускають у вигляді порошку-субстанції та покритих оболонкою таблеток по 2, 4 та 6 мг (Дарниця, Монфарм, Україна). Він входить до складу аптечки індивідуальної АІ-2, призначеної для попередження або зниження уражуючої дії різних видів сучасної зброї, а також для надання першої медичної допомоги при ураженнях особового складу [2].

Визначати вміст перфеназину в таблетках Європейська фармакопея рекомендує методом прямої спектрофотометрії за власним поглинанням світла за 255–265 нм у середовищі етанолу. Вміст перфеназину має знаходитися в межах 92,5–107,5% [4, 5]. Відомо, що перфеназин легко окиснюється киснем повітря до відповідного сульфоксидного похідного – головного метаболіту препарату, що знаходять у біологічних рідинах організму людини.

Метою нашої роботи було опрацювання нової спектрофотометричної методики кількісного визначення таблеток «Перфеназину» (етаперазину) по 6 мг виробництва Монфарм у вигляді S-оксиду етаперазину і з'ясування можливості застосування її для визначення однорідності дозування препарату.

Для добування сульфоксиду як окисник було використано препарат Оксон™ (активно діюча речовина – калій гідрогенпероксомосульфат, KHSO_5) [1]. Як надлишок окисника, так і продукт його відновлення калій сульфат є оптично прозорими на ділянці спектра, де спостерігається поглинання утвореного сульфоксиду ($\lambda_{\text{макс}} = 342$ нм). Нижче наведено схему процесу окиснення перфеназину, яку покладено в основу аналітичного визначення.

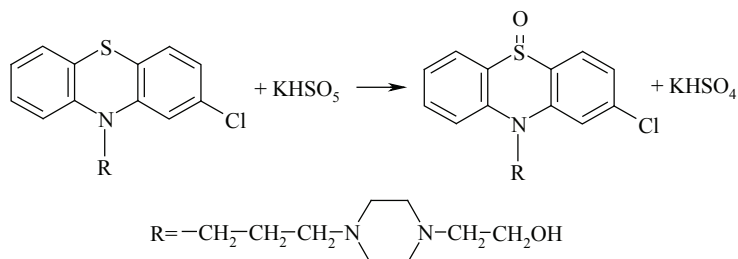


Схема S-окиснення перфеназину калій гідрогенпероксомосульфатом
у кислому середовищі

Експериментальна частина

Як робочий стандартний зразок (РСЗ) використовували субстанцію перфеназину з відомим вмістом основної речовини. Аналізували препарат «Етаперазин» 6 мг, виробництва Монфарм, Монастирище (Україна).

Виготовлення розчину калій гідрогенпероксомоносульфату, $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л. Наважку 0,615 г потрібної калійної солі $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4 \cdot \text{KHSO}_4$ (Оксон™, extra pure, Acros Organic) розчиняли у 100 мл бідистиляту при 20 °С. Концентрацію розчину контролювали методом йодометричного титрування.

Виготовлення розчину РСЗ перфеназину, 0,3 мг/мл. 30,0 мг етаперазину розчиняли у мірній колбі на 100 мл у 50 мл етанолу, доводили до позначки цим розчинником при 20 °С і ретельно перемішували.

Світлопоглинання розчинів вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 (ЛІОМО, СРСР) у кварцевій кюветі з шаром завтовшки 1 см за 342 ± 1 нм.

Експериментально встановлено, що в інтервалі концентрацій від $4,625 \cdot 10^{-6}$ до $1,48 \cdot 10^{-4}$ моль/л світлопоглинання розчинів сульфоксиду перфеназину підпорядковується закону Ламберта-Бера. Залежність оптичної густини A від молярної концентрації c описується рівнянням: $A = 5300 \cdot c + 0,01$ ($r = 0,999$). На рисунку наведено залежність світлопоглинання розчинів сульфоксиду перфеназину від його концентрації. Лінійний характер градуовальної залежності дає підставу для здійснення аналізу методом стандарту.

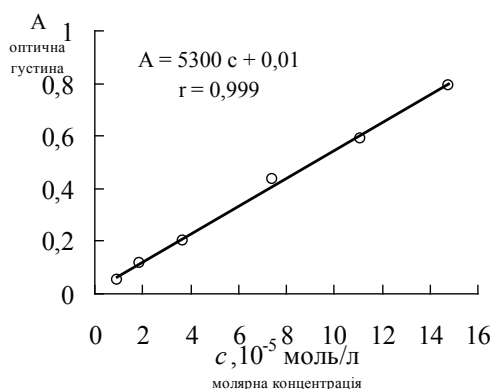


Рис. Градуовальний графік кількісного визначення перфеназину у вигляді S-оксиду методом спектрофотометрії.

$c(\text{KHSO}_5) = 4 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $c(\text{диметилформаїду}) = 1 \cdot 10^{-2}$ моль/л,
 $c(\text{H}_2\text{SO}_4) = 5 \cdot 10^{-2}$ моль/л

Методика побудови градуовального графіка. 30,0 мг перфеназину перенесли у мірну колбу на 100 мл, додали 50 мл етанолу, доводили до позначки етанолом і ретельно перемішували. У п'ять мірних колб на 100 мл по чергово вносили за допомогою піпетки відміряні об'єми 2,50, 5,00, 10,00, 15,00, 20,00 мл одержаного розчину, по 1,0 мл диметилформаїду, 5,0 мл 1 моль/л розчину сульфатної кислоти, 2,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калій гідрогенпероксомоносульфату і доводили до позначки дистильованою водою. Розчини фотометрували у кварцевій кюветі на спектрофотометрі за 342 нм, використовуючи як компенсаційний розчин холостого дослідження (без повідного фентіазину). Рівняння градуовального графіка мало вигляд: $A = 5390c - 0,01$.

Методика кількісного визначення перфеназину в таблетках по 6 мг. Біля 1,0 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток розчиняли у хімічному стакані на 100 мл у 50 мл етанолу, ретельно збовтуючи вмістиме впродовж 10 хв. Після цього

фільтрували суспензію в мірну колбу на 100 мл через фільтр з червоною стрічкою, ретельно промивали осад на фільтрі етанолом і доводили до позначки етанолом. Розчин ретельно перемішували. За допомогою піпетки відбирали 10,0 мл одержаного розчину, перенесли в мірну колбу на 100 мл, додали 1,0 мл диметилформаміду, 5,0 мл 1 моль/л розчину сульфатної кислоти, 2,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калій гідрогенпероксомоносульфату, доводили до позначки дистильованою водою і ретельно перемішували. Розчин фотометрували на спектрофотометрі в кварцевій кюветі за 342 нм, використовуючи як компенсаційний розчин сліпого досліду (без похідного фентіазину).

За допомогою піпетки відбирали 10,0 мл розчину РСЗ перфеназину (0,3 мг/мл), перенесли в мірну колбу на 100 мл, додавали 1,0 мл диметилформаміду, 5,0 мл 1 моль/л розчину сульфатної кислоти, 2,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калій гідрогенпероксомоносульфату, доводили до позначки дистильованою водою і ретельно перемішували. Розчин фотометрували на спектрофотометрі в кварцевій кюветі за 342 нм, використовуючи як компенсаційний розчин сліпого досліду (без похідного фентіазину).

Під час визначення однорідності дозування наважку порошку розтертих таблеток, рівну середній масі однієї таблетки, розчиняли у 20,0 мл 50% (об.) етанолу, фільтрували і далі виконували аналіз, як попередній.

Вміст перфеназину у таблетках X , у мг, розраховують за формулою 1:

$$X = \frac{m_{cm} \cdot A \cdot \bar{m}}{A_{cm} \cdot m}, \quad (1)$$

де m_{cm} – наважка порошку РСЗ етаперазину, мг;

m – наважка порошку, випробуваних розтертих таблеток, мг;

\bar{m} – середня маса однієї таблетки, г;

A – оптична густина у досліді з розчином випробуваного препарату;

A_{cm} – оптична густина у досліді з розчином РСЗ.

Під час визначення за наважкою однієї таблетки вміст перфеназину у таблетці X , у мг, розраховують за формулою 2:

$$X = \frac{m_{cm} \cdot A}{A_{cm} \cdot 5}, \quad (2)$$

де m_{cm} – наважка порошку РСЗ перфеназину, мг;

m – наважка порошку, випробуваних розтертих таблеток, мг;

5 – перерахунок вмісту перфеназину на одну таблетку;

\bar{m} – середня маса однієї таблетки, г;

A – оптична густина у досліді з розчином випробуваного препарату;

A_{cm} – оптична густина у досліді з розчином РСЗ.

У табл. 1 наведено результати кількісного визначення перфеназину в таблетках по 6 мг опрацьованою методикою. Як видно, при кількісному визначенні вмісту перфеназину у таблетках по 6 мг RSD = 1,87 %.

Знайдене значення величини середнього вмісту діючої речовини добре узгоджувалося з відповідним середнім значенням, що встановлено за офіційною методикою ($\delta=0$ %). Показано, що при здійсненні випробувань на однорідність дозування (визначення за однією таблеткою) RSD не перевищує 2,67 % ($\delta=-0,33$ %). Ці результати випробувань наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 1

Результати кількісного визначення перфеназину у таблетках по 6 мг виробництва Монфарм (Україна)

Взято для аналізу, г	Знайдений вміст, мг	Метрологічні характеристики
1,0486 (порошок 5 таблеток)	5,93 6,01 5,92 6,07 6,20	$\bar{x} = 6,03$ мг $S = 0,11$ $S_{\bar{x}} = 0,05$ $\Delta\bar{x} = 0,14$ $RSD = 1,87\%$ $\epsilon = 2,33 \%$ $\delta^* = 0 \%$

П р и м і т к а. *Розраховано за даними методу порівняння [3].

Т а б л и ц я 2

Результати кількісного визначення перфеназину у таблетках по 6 мг виробництва Монфарм (Україна)

Взято для аналізу, г	Знайдений вміст, мг	Метрологічні характеристики
0,20975 (порошок 1 таблетка)	5,86 6,03 5,93 5,97 6,28	$\bar{x} = 6,01$ мг $S = 0,16$ $S_{\bar{x}} = 0,072$ $\Delta\bar{x} = 0,20$ $RSD = 2,67\%$ $\epsilon = 3,33 \%$ $\delta^* = -0,33 \%$

П р и м і т к а. *Розраховано за даними методу порівняння [3].

За даним градувального графіка встановлено, що нижня межа концентрацій, що визначали c_n становить 0,5 мкг/мл.

В и с н о в к и

Опрацьована нова спектрофотометрична методика кількісного визначення перфеназину дигідрохлориду в таблетках по 6 мг після окиснення його до відповідного S-оксиду за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату, яка придатна для здійснення контролю щодо однорідності дозування. Методика характеризується задовільними вибірковістю та точністю: $RSD=1,87-2,67\%$ ($\delta=0\dots-0,33 \%$).

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Блажеєвський М. Є., Шлюсар О. І. Спектрофотометричне визначення похідних фентіазину з використанням пероксомоносульфатної кислоти // Тези доп. III науково-практичної конференції з міжнародною участю „Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів”. – Тернопіль, 1–2 жовтня 2009 р. – С. 41.
2. Дяченко В. В., Сахаров Г. В., Качанов Е. О. та ін. Посібник офіцера запасу військ радіаційного, хімічного, біологічного захисту Збройних Сил України. Кн. 2.: Військово-технічна підготовка: Навч. пос. – Харків: ФПВ НТУ «ХПІ», 2010. – 648 с.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства: Пос. для врачей. – 15-е изд. перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2005. – 1200 с.
4. Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р. Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні замінники і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби). Підручник. – Вінниця: Нова книга, 2003. – 464 с.
5. European Pharmacopoeia. – 5th ed. – Strasbourg: European department for the Quality of Medicines, 2005. – 2781 p.

Надійшла до редакції 12.03.2012.

О. И. Шлюсар, Н. Е. Блажеевский

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРФЕНАЗИНА
В ВИДЕ S-ОКСИДА, ПОЛУЧЕННОГО С ПОМОЩЬЮ ПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТА

Ключевые слова: перфеназина дигидрохлорид, S-окислирование, спектрофотометрия, гидропероксомоносульфат калия (гидрокаронат калия) как окислитель

Р Е З Ю М Е

Предложены избирательные методики спектрофотометрического определения перфеназина дигидрохлорида в таблетках в виде его S-оксида, полученного с помощью гидропероксомоносульфата калия.

M. Ye. Blazheevski, O. E. Shlusar

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF PERPHENAZINE
AS IT'S SULPHOXIDE OBTAINED BY PEROXOMONOSULPHATE

Key words: perphenazine hydrochloride, spectrophotometric analysis, potassium hydrogenperoxomonosulfate as oxidator

S U M M A R Y

A selective methods for spectrophotometric determination of perphenazine dihydrochloride in tablet in the form of its S-oxide obtained by potassium hydrogenperoxomonosulfate was proposed.

КІНЕТИЧНЕ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЦЕФАЗОЛІНУ ЗА ПРОДУКТОМ РЕАКЦІЙ ПЕРОКСОКИСЛОТНОГО ОКИСНЕННЯ ТА ПЕРГІДРОЛІЗУ

Ключові слова: калій гідрогенпероксомоносульфат, спектрофотометрія, цефазолін, кінетичний метод

Цефазоліну натрієва сіль (*Cefazolinum Natriicum*) натрію (6R, 7R)-3-[(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-ил)тіометил]-8-оксо-7-[2-(1-Н-тетразол-1-ил)ацет-амідо] -5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксілат є похідним 7-амінодезацетоксицефалоспориранової кислоти (7-АДЦК). Він належить до напівсинтетичних цефалоспоринових β -лактамних антибіотиків широкого спектру дії I покоління. Застосовують цефазолін при інфекціях, що викликані чутливими до нього грампозитивними та грамнегативними мікроорганізмами. Його виробляють у вигляді натрієвої солі – білого ліофілізованого порошку у флаконах по 0,25, 0,5, 1, 2 та 4 г [2].

Вміст основної речовини в субстанції може бути визначений методом йодометрії, який засновано на попередньому лужному гідролізі з утворенням похідних 7-АДЦК. Продукти гідролізу окиснюють титрованим розчином йоду. Паралельно, за цих же умов, аналізують стандартний зразок препарату [3]. Описано різноманітні модифікації цього методу. Недоліком його є залежність величини титру від температури.

Для кількісного визначення вмісту основної речовини у субстанції та препаратах цефазоліну згідно з Державною Фармакопеею України (ДФУ) та Європейською Фармакопеею (ЄФ) використовують метод високо-ефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) [1]. Порівняння точності та чутливості цих методів показало, що найкращі результати одержуються при використанні методу прямої УФ-спектрофотометрії та ВЕРХ. Найменш надійним виявився метод йодометричного титрування [6]. Крім того, в науковій літературі для кількісного визначення цефазоліну описано застосування спектрофотометрії [9, 10], кінетичної спектрофотометрії [8], вольтамперометрії [5], флуориметрії [4] та високочутливого методу хемілюмінесценції [7, 11, 12].

Наше дослідження присвячено розробленню нової кінетичної спектрофотометричної методики кількісного визначення цефазоліну за продуктом двох спряжених реакцій пероксикислотного окиснення та пергідролізу в лужному середовищі. Як окисник використовували потрійну калієву сіль кислоти Каро, $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ – «Оксон[®]», виробництва фірми DuPont. Активнодіючою речовиною її є калій гідрогенпероксомоносульфат, KHSO_5 . Вибір реагента обумовлено його доступністю, задовільною розчинністю у воді, порівняно високою окисаційною здатністю ($E^0=1,8\text{ V}$), а також достатньою стійкістю під час зберігання та застосування.

Об'єкти та методи дослідження

Як реагенти використовували 0,02 М розчин калій гідрогенпероксомоносульфату. Наважку близько 0,615 г потрійної калієвої солі кислоти Каро (Оксон[®] «extra pure», DuPont) розчиняли у 50 мл води *N* (згідно з ДФУ) в мірній колбі на 100 мл. Об'єм розчину доводили водою до позначки при 20 °С. Вміст KHSO_5 у виготовленому розчині визначали методом йодометричного титрування. Розчин гідроксиду натрію – 0,61 М.

Для дослідження використовували субстанцію цефазоліну натрію, яка відповідала вимогам ДФУ (вміст основної речовини 99,0 %; $W_{\text{H}_2\text{O}}=4,89\%$), та препарат цефазолін, порошок для приготування розчину для ін'єкцій по 1 000 мг у флаконах № 5,

виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (Харків, Україна), серійний номер 41008.

Електронні спектри знімали на спектрофотометрі SPECORD M-40, UV Vis (Цейс, Йена, Німеччина). Кінетику реакцій вивчали спектрофотометрично на СФ-26 (ЛОМО, СРСР) за утворенням продукту реакції при 305 нм. Для вимірювання оптичної густини розчинів використовували кварцеву кювету з вбираючим шаром завтовшки $l=1$ см; розчини перед зливанням термостатували в термостаті UTU-2 (Zeamit, Horizont Krakow-Poland), час фіксували секундоміром, починаючи з моменту змішування розчинів.

Виготовлення розчину калій гідрогенпероксомоносульфату, $2 \cdot 10^{-2}$ М. 0,614 г «оксону» розчиняли у двічі дистильованій воді в мірній колбі місткістю 100 мл при 20 °С. Вміст калій гідрогенпероксомоносульфату в розчині контролювали методом йодометричного титрування. Як титрант використовували виготовлений із фіксаналу стандарт-титру 0,02 М розчин натрій тіосульфату. Для чого 10,00 мл досліджуваного розчину калій кароату переносили в мірну колбу на 100 мл, доводили об'єм двічі дистильованою водою до позначки при 20 °С і ретельно перемішували. За допомогою піпетки відбирали 10 мл одержаного розчину і переносили у конічну колбу для титрування, підкислювали 1 мл 0,05 М розчином сульфатної кислоти, додавали 1 мл 5 % розчину калій йодиду. Вивільнений йод відтитровували 0,02 М розчином натрій тіосульфату до зникнення жовтого забарвлення.

Методика вивчення кінетики реакції S-оксидування. За допомогою піпетки відбирали 10 мл 0,02 М розчину калій гідрогенпероксомоносульфату і переносили в мірну колбу на 100 мл, додавали 5,0 мл 0,01 М розчину цефазоліну, вмикали секундомір, доводили об'єм колби дистильованою водою до 100,0 мл і ретельно перемішували. Через певні проміжки часу, які відраховували за секундоміром, за допомогою піпетки відбирали 10 мл одержаної суміші і переносили у конічну колбу для титрування, підкислювали 1 мл 0,1 М розчином сульфатної кислоти, додавали 1 мл 5 % розчину калій йодиду. Вивільнений йод відтитровували 0,02 М титрованим розчином натрій тіосульфату в присутності крохмалю. Як титрант використовували виготовлений із фіксаналу стандарт-титру 0,02 М розчин натрій тіосульфату.

Результати дослідження та обговорення

Встановлено, що окисно-відновна взаємодія відбувається кількісно та стехіометрично – на 1 моль кожного препарату витрачається 2 моль KHSO_5 . Методом полярографії розчинів продуктів взаємодії цефазоліну з KHSO_5 , взятих у мольному співвідношенні 1:1 та 1:2, було доведено послідовне утворення моносульфоксидів цефазоліну – за сульфуром дигідротіазинового ($E_1=-0,935$ В), а відтак тіометильного циклу ($E_2=-0,470$ В стосовно НКЕ). Сульфур тіадіазольного циклу виявився стійким до окиснення.

У лужному середовищі цефазоліну S-оксид піддається гідролітичному розщепленню з утворенням продукту, який поглинає на ділянці спектру

300–308 нм. На рис. 1. наведено кінетичну криву залежності світлопоглинання за 305 нм лужного розчину цефазоліну S-оксиду від часу. На підставі одержаних результатів опрацьовано методики кількісного визначення цефазоліну в субстанції та його лікарської формі спектрофотометричним кінетичним методом (метод фіксованого часу).

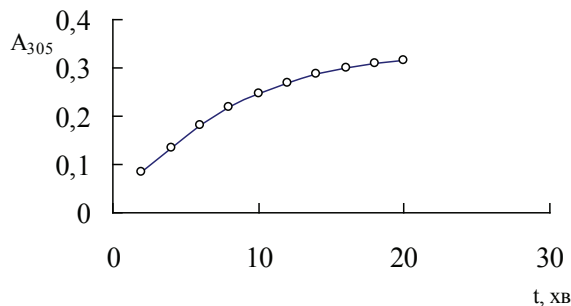


Рис. 1. Кінетична крива залежності світлопоглинання субстанції натрій цефазоліну від часу: $C(\text{ЦФNa}) = 1,2 \cdot 10^{-4}$ М, $C(\text{KHSO}_5) = 4 \cdot 10^{-4}$ М, $C(\text{NaOH}) = 2,4 \cdot 10^{-2}$ М

Побудова градувального графіку. У мірні колби на 50 мл за допомогою мікробюретки послідовно відміряють 0,50; 1,00; 2,00; 4,00; 6,00; 7,00; 8,00 мл розчину РСЗ цефазоліну натрію, додають в кожну при перемішуванні по 2,00 мл 0,02 М калій гідрогенпероксомосульфату, 2,00 мл 0,61 М розчину натрій гідроксиду і доводять об'єм до позначки. Після приливання розчину лугу вмикають секундомір. Одержаний розчин фотометрують за 305 нм через 20 хв, використовуючи як компенсаційний розчин воду. Будують градувальний графік залежності оптичної густини за 20 хв A_{20} від C у мкг/мл. В межах від 1,6 до 26,0 мкг/мл, A_{20} зберігає лінійний характер залежно від концентрації цефазоліну. Рівняння мало вигляд: $A_{20}=0,016 \cdot C+0,01$. Аналіз виконували кінетичним методом фіксованого часу (методом стандарту).

Методика кількісного визначення цефазоліну в субстанції. Близько 0,48 г (точна наважка) препарату переносять у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють в 50 мл двічі дистильованої води, доводять об'єм розчину до позначки та перемішують. 10,00 мл одержаного розчину переносять у мірну колбу на 100 мл і доводять двічі дистильованою водою до позначки при 20 °С і ретельно перемішують. У мірну колбу на 100 мл за допомогою піпетки вміщують 4,00 мл одержаного розчину, а далі виконують аналіз, як при одержанні даних для побудови градувального графіку, починаючи зі слів: «...додають при перемішуванні 2,00 мл 0,02 М калій гідрогенпероксомосульфату...».

Вміст $C_{14}H_{13}N_8O_4S_3$, w , у % розраховують за формулою:

$$w = \frac{(A_{20} - a) \cdot M \cdot 10 \cdot V_0 \cdot 100}{b \cdot m_n (100 - w_{H_2O}) \cdot 1000 \cdot V_1} 100\%$$

де A – оптична густина за 305 нм у робочому розчині;

a , b – сталі величини: вільний член (a) та кутовий коефіцієнт рівняння (b) градувальної залежності $A = b \cdot C + a$ відповідно (де C – концентрація цефалексину, у мкг/мл); коефіцієнти рівняння лінії регресії: $a=0,01$, $b=2570$;

M – молярна маса цефазоліну натрію (476,5 г/моль); V_0 – об'єм мірної колби, мл; V_1 – узятий для аналізу об'єм розчину лікарської форми, мл; m_n – маса наважки, г; 1 000 – перерахунок на мг.

Т а б л и ц я 1

Результати кількісного визначення цефазоліну субстанції кінетичним методом фіксованого часу ($n=5$, $P=0,95$)

Взято, г	Знайдено цефазолін (субстанція)		Метрологічні характеристики
	г	%	
0,50035 (99,0%*)	0,5174	102,38	$\bar{x} = 0,5026(99,45\%)$ $S = 2,04$ $S_{\bar{x}} = 0,91$ $\Delta\bar{x} = 2,53$ $RSD = 2,05\%$ $\varepsilon = 2,55\%$ $\delta = 0,46\%$
	0,5051	99,94	
	0,4928	97,50	
	0,5051	99,94	
	0,4928	97,50	

П р и м і т к а. *Вміст цефазоліну кислоти в субстанції у перерахунку на безводну речовину $C_{14}H_{13}N_8O_4S_3$ згідно з АНД $95,0 \leq X \leq 102,0\%$.

Виготовлення розчину РСЗ цефазоліну. Точну наважку 0,5004 г РСЗ цефазоліну переносили в хімічний стакан на 100 мл, розчиняли в 50 мл дистильованої води, фільтрували у мірну колбу місткістю 100 мл, об'єм розчину доводили до позначки та ретельно перемішували. 10,00 мл одержаного розчину переносили у мірну колбу

на 100 мл і доводили двічі дистильованою водою до позначки при 20 °С і ретельно перемішували.

Методика кількісного визначення цефазоліну в порошку для приготування ін'єкцій. Близько 0,6 г препарату переносили в хімічний стакан на 100 мл, розчиняли в 50 мл дистильованої води, фільтрували у мірну колбу місткістю 100 мл, об'єм розчину доводили до позначки та ретельно перемішували. У мірну колбу на 100 мл за допомогою піпетки вміщували 10,00 мл одержаного розчину (або розчину РСЗ цефазоліну), а далі виконували аналіз, як при одержанні даних для побудови градуовального графіку, починаючи зі слів: «...додають при перемішуванні 2,00 мл 0,02 М калій гідрогенпероксомносульфату...», з тією різницею, що як компенсаційний розчин використовували розчин сліпого досліду (усі компоненти за відсутності окисника).

Вміст цефазоліну у порошку для приготування ін'єкцій розраховували за формулою:

$$X_{\text{мг/фл}} = \frac{m_{\text{см}} \cdot 0,897 \cdot A_n \cdot \bar{m}}{m_n \cdot A_{\text{см}}}$$

де $m_{\text{см}}$ – маса наважки стандарту, г;

A_n – оптична густина визначуваного розчину препарату;

\bar{m} – маса середня флакону, г;

m_n – маса наважки визначуваного розчину препарату, г;

$A_{\text{см}}$ – оптична густина стандартного розчину;

0,897 = 0,99 · 0,95 · 0,954; 0,99 – кількісний вміст цефазоліну натрію у субстанції, мас. частки; 0,95 – коефіцієнт перерахунку на безводну речовину; 0,954 – коефіцієнт перерахунку на цефазолін кислоти ($M_{(\text{ЦФ к-та})} / M_{(\text{ЦФ Na})}$).

Т а б л и ц я 2

Результати кількісного визначення цефазоліну в порошку для приготування розчину для ін'єкцій кінетичним методом фіксованого часу (n=5, P=0,95)

Взято, г	Знайдено цефазолін (препарат)		Метрологічні характеристики
	г	%	
0,50035 (99,0%*)	989,4	98,94	$\bar{x} = 975,9$ (97,59%) $S = 20,13$ $S_x = 9,00$ $\Delta\bar{x} = 2498$ $RSD = 2,06\%$ $\varepsilon = 2,59\%$ $\delta = -1,42\%$
	989,4	98,94	
	944,4	94,44	
	966,9	96,69	
	989,4	98,94	
	989,4	98,94	

П р и м і т к а. *Вміст цефазоліну, вказаний у сертифікаті якості.

Нижня межа визначуваних концентрацій цефазоліну згідно розрахунків – 1,6 мкг/мл. Як видно з одержаних результатів, вміст цефазоліну у субстанції становить 99,45 % (RSD 2,05 % ; $\delta=0,46$ %). У порошку для приготування ін'єкції вміст лікарської речовини знайдено 975,9 мкг/фл (RSD= 2,06 % ; $\delta=-1,42$ %).

В и с н о в к и

1. Вивчена кінетика та оптимізовані умови спряжених реакцій S-окиснення та пергідролізу цефазоліну за участю калій гідрогенпероксомносульфату як аналітичного реагента.

2. Розроблені методики кількісного визначення цефазоліну в субстанції та порошку для приготування ін'єкції кінетичним спектрофотометричним методом фіксованого часу. Градуовальний графік зберігає лінійний характер в межах концентрацій 1,6–26 мкг/мл. Нижня межа концентрацій (C_n), що визначали, становить 1,6 мкг/мл. Відносне стандартне відхилення під час визначення цефазоліну у субстанції за градуовальним графіком – 2,05 % (правильність, $\delta=0,46$ %), у порошку для приготування розчину для ін'єкцій методом стандарту – 2,06 % ($\delta=1,42$ %).

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України/Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.
2. Компендиум 2009 – лекарственные препараты. В двух томах. / Под. ред. В. Н. Коваленко, А. П. Вікторова. – К.: МОРИОН, 2009. – 2224 с.
3. Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р. Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, синтетичні заміщені і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби). Підручник. – Вінниця: Нова книга, 2003. – 464 с.
4. Bedawy I. Lories, Kelani K. El, Fattah L. A. // J. Pharm. and Biomed. Anal. – 2003. – V. 32. – № 6. – P. 1219–1225.
5. El-Desoky H.S., Ghoneim M.M. // J. Pharm. and Biomed. Anal. – 2005. – V. 39, № 5. – P. 1051–1056.
6. European Pharmacopoeia.- 6th ed. - Strasbourg: EDQM, 2007. – V. 1. – 1084 p.
7. He Yun-Hua, Le Jiu-Ru, Zhu Xing-Hua, Du Jian-Xiu // Huaxue xuebao. – Acta chim.sin. – 2005. – V. 63, № 8. – P. 729–733.
8. Saleh Gamal A., El-Shaboury Salwa R., Mohamed Fardous A., and Rageh Azza H. // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2009. – № 73. – P. 946–954.
9. Saleh G. A., Askal H. F., Darwish I. A., El-Shorbagi A.-N. A. // Anal. Sci. – 2003. – V. 19, № 2. – P. 281–287.
10. Saleh G. A., Askal H. F., Radwan M. F., Omar M. A. // Talanta. – 2001. – V. 54, № 6. – P. 1205–1215.
11. Sun Y. Y., Tang Y. H., Yao H., Zheng X. H. // Talanta. – 2004. – V. 64. № 1. – P. 156–159.
12. Yao H., Tang Y., Li Y., Sun Y // Anal. Lett. – 2003. – V. 36, № 14. – P. 2975–2983.

Надійшла до редакції 05.03.2012.

Н. Е. Блажеевский, Ю. Ю. Лабузова

КИНЕТИЧЕСКОЕ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦЕФАЗОЛИНА ПО ПРОДУКТУ РЕАКЦИИ ПЕРОКСОКИСЛОТНОГО ОКИСЛЕНИЯ И ПЕРГИДРОЛИЗУ

Ключевые слова: калий гидрогенпероксомоносульфат, спектрофотометрия, цефазолин, кинетический метод

РЕЗЮМЕ

Изучена кинетика S-окисления цефазолина натрия в субстанции и порошке для приготовления инъекций с помощью калий гидрогенперксомоносульфата. Оптимизированы условия и разработана методика количественного определения цефазолина натрия в субстанции и препарате кинетическим спектрофотометрическим методом ($C_{\text{H}}=1,6$ мкг/мл, RSD=2,06 %).

M. Ye. Blazheevskiy, Yu. Yu. Labuzova

KINETIC SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF CEFAZOLINE BY PEROXIDATION AND PERHYDROLYSIS REACTIONS PRODUCT

Key words: spectrophotometry, cefazoline, potassium hydrogenperoxomonosulphate, kinetic method

SUMMARY

The kinetic of conjugated tractions of S-oxidation and perhydrolysis of cefazoline sodium in pure powder and powder for injection preparation in acidic medium was studied. Conditions were optimal and kinetic spectrophotometric method of quantitative analysis of cefazoline sodium pure powder and drug was developed ($C_{\text{H}}=1.6$ mcg/ml, RSD=2.06 %).

ДОСЛІДЖЕННЯ КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ ПОЛІСАХАРИДІВ У ПУП'ЯНКАХ СОФОРИ ЯПОНСЬКОЇ

Ключові слова: софора японська, фракції полісахаридів, водорозчинні полісахариди, пектинові речовини, геміцелюлози

Софора японська (*Sophora japonica* L.) – перспективна лікарська рослина, яка належить до родини бобових – *Fabaceae* (*Leguminosae*). Дані наукової літератури свідчать про підвищення інтересу до цієї рослини як до профілактичного та лікувального засобу. Софору японську використовують при ламкості та підвищеній проникності кровоносних судин, для прискорення процесу зсідання крові, відновлення еластичності судин при ураженні їх радіоактивними речовинами, а також як протизапальний, анальгезуючий, гіпоазотемічний та діуретичний засіб. Лікувальні властивості цієї рослини пов'язані з біологічно активними речовинами, насамперед, з фенольними сполуками та полісахаридами [4, 7, 9].

На сьогодні найбільш вивченим є хімічний склад плодів софори, проте якісний та кількісний склад інших органів рослини вивчені недостатньо. Тому вивчення складу інших органів рослини, зокрема пуп'янків софори японської, є актуальним. Експериментальні дані довели, що лікарські засоби з пуп'янків софори японської покращують мозковий кровообіг, знижують артеріальний тиск, можуть бути використані для профілактики та лікування цукрового діабету та інших захворювань обміну речовин, мають протипухлинний та антитромбоцитний ефект [3, 10, 11]. Суттєву роль у забезпеченні фармакологічної дії пуп'янків софори відіграють полісахариди. Відомо, що водорозчинні полісахариди проявляють муколітичну, антиексудативну, антипроліферативну, протизапальну, імуномодулювальну та протиалергічну дію [5].

Окрім того, важливим харчовим компонентом, який повинен входити в раціон кожної людини є харчові волокна (целюлоза, геміцелюлоза, пектини, лігнін), які сприяють збільшенню розчинності та глибокому проникненню діючих речовин в організм людини, формуванню корисної мікрофлори, послабленню гнилісних та бродильних процесів в кишечнику. Зокрема у пектинів виявлений широкий спектр фармакологічної активності: гастропротекторна, гепатопротекторна, антиульцерогенна, антиканцерогенна. Целюлозу, геміцелюлозу та лігнін довгий час вважали баластними речовинами, проте нині значно активізували дослідження біологічної активності цих речовин. Встановлено, що геміцелюлоза, поряд з пектином, сприяє виведенню токсинів, солей важких металів, радіонуклідів та надлишку холестерину з організму [2].

Метою даної роботи було вивчення вмісту та фракційного розподілу полісахаридів у пуп'янках софори японської на різних етапах їхнього розвитку.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом наших досліджень були пуп'янки софори японської, зібрані на різних етапах їхнього розвитку (зелені пуп'янки, сформовані пуп'янки, початок розкриття пуп'янків) на території Криму (Бахчисарайський район) у липні 2009 р.

Кількісне визначення полісахаридів здійснювали гравіметричним та спектрофотометричним методами [8].

Спектрофотометричний метод потребує попереднього гідролізу та подальшого визначення оптичної густини продуктів реакції взаємодії вуглеводів з антроном у присутності концентрованої сірчаної кислоти. Вимірювали оптичну густину на спектрофотометрі Perkin Elmer Lambda 14 (США) в кюветі з шаром завтовшки 10 мм за 625 нм. Паралельно вимірювали оптичну густину розчину робочого стандартного зразка глюкози.

Фракціонування полісахаридів здійснювали зі шроту гравіметричним методом за загальновідомою методикою. Послідовно виділяли фракції: водорозчинних полісахаридів, пектинових речовин та геміцелюлози [1, 6].

А. Виділення водорозчинних полісахаридів (ВРПС): 100 г повітряно-сухого шроту екстрагували 2 л гарячої води за температури 95 °С протягом 1 год за постійного перемішування. Повторне вилучення полісахаридів здійснювали за співвідношення сировина-екстрагент 1:10. Отримані витяжки відділяли від сировини, об'єднували, випарювали до 1/5 від початкового об'єму. Полісахариди осаджували трикратним об'ємом (по відношенню до витяжки) 96%-го етанолу за кімнатної температури. Отриманий осад промивали 96%-м етанолом, ацетоном, потім висушували та зважували.

Б. Виділення пектинових речовин (ПР): зі шроту, що залишився після вилучення ВРПС, виділяли ПР сумішшю 0,5%-х розчинів щавлевої кислоти та амонію оксалату (1:1) у співвідношенні сировина-екстрагент 1:20 за температури 80–85 °С протягом 2 год. З об'єднаних концентрованих екстрактів ПР осаджували п'ятикратним об'ємом 96%-го етанолу. Отримані осади відфільтровували, промивали етанолом, висушували та зважували.

В. Виділення геміцелюлози (ГЦ): екстракцію проводили двічі 7%-м водним розчином натрію гідроксиду у співвідношенні сировина-екстрагент 1:5 за кімнатної температури протягом 12 год. До фільтрату додавали двократний об'єм 96%-го етанолу. Отриманий осад промивали 96%-м етанолом, висушували та зважували.

Результати дослідження та обговорення

Згідно з результатами проведених досліджень (таблиця) по визначенню вмісту полісахаридів у пуп'янках софори японської на різних етапах їхнього розвитку гравіметричним та спектрофотометричним методами, найбільший вміст полісахаридів виявлено на початку розкриття пуп'янків – 6,01±0,26% та 14,84±0,06% відповідно.

Т а б л и ц я

Кількісний вміст полісахаридів у пуп'янках софори японської на різних етапах їхнього розвитку

Етапи розвитку	Кількісний вміст, %	
	гравіметричний метод	спектрофотометричний метод
Зелені пуп'янки	4,54±0,45	11,80±0,05
Сформовані пуп'янки	4,74±0,28	11,84±0,09
Початок розкриття пуп'янків	6,01±0,26	14,84±0,06

Кількість полісахаридів у зелених та сформованих пуп'янках відрізняється несуттєво. Така сама тенденція по накопиченню полісахаридів спостерігається і в разі вивчення їхнього фракційного розподілу (рисунок).

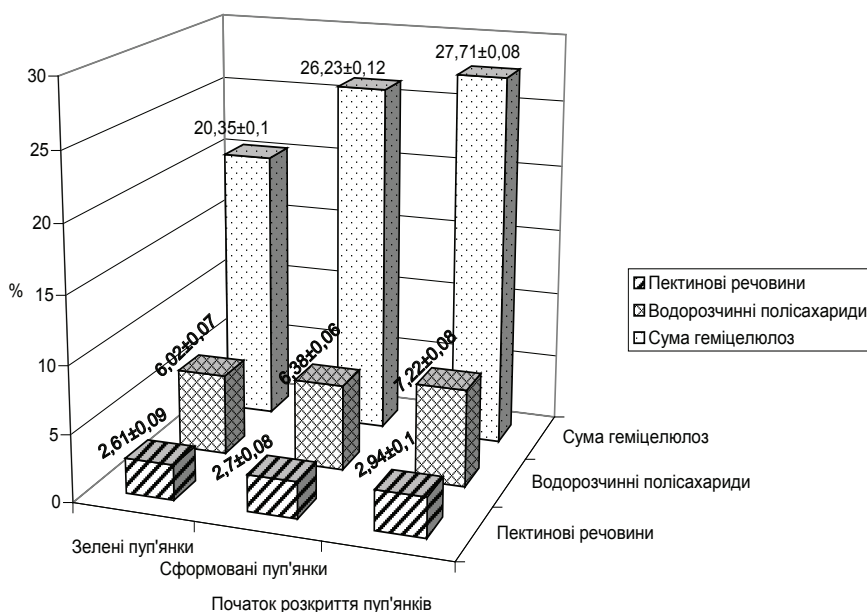


Рис. Вміст полісахаридів за фракціями у пуп'янках софори японської

Так, найбільший вміст водорозчинних полісахаридів, пектинових речовин та геміцелюлози характерний для фази початку розкриття пуп'янків – $7,22\pm 0,08\%$, $2,94\pm 0,10\%$ та $27,71\pm 0,08\%$ відповідно; найменший – для зелених пуп'янків – $6,02\pm 0,07\%$, $2,61\pm 0,09\%$ та $20,35\pm 0,10\%$ відповідно. Необхідно зазначити, що за вмістом полісахаридних фракцій на всіх етапах розвитку пуп'янків переважає фракція геміцелюлози.

Таким чином, аналізуючи отримані дані щодо вмісту та фракційного розподілу полісахаридів, слід відмітити, що максимальне їх накопичення спостерігається у фазі початку розкриття пуп'янків. Проте, дещо збільшені показники, отримані за спектрофотометричного методу, можуть бути пов'язані з наявністю мономерних форм вуглеводів в досліджуваних зразках, що необхідно враховувати при подальших дослідженнях.

Висновки

1. Вперше в пуп'янках софори японської на різних етапах їхнього розвитку визначено загальний вміст полісахаридів (гравіметричний метод) та вміст полісахаридів у перерахунку на глюкозу (спектрофотометричний метод).

2. Вперше з пуп'янків софори японської на різних етапах їхнього розвитку одержано фракції розчинних полісахаридів: водорозчинних полісахаридів, пектинових речовин, геміцелюлози та визначено їх кількісний вміст.

3. Встановлено, що найбільший вміст полісахаридів спостерігається в пуп'янках софори японської на початку їхнього розкриття.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева В. Ю., Калинкина Г. И. Исследование химического состава надземной части Манжетки обыкновенной *Alchemilla vulgaris* L.S.L. // Химия растительного сырья. – 2000. – № 2. – С. 79–82.
2. Биологически активные добавки и биопродукты / Под. ред. П. А. Карпенко. – К.: Нора-принт, 2000. – 168 с.
3. Скиба О. В., Цисельський Ю. В., Левицький А. П. та ін. Експериментальна сублінгвальна терапія алоксанового діабету // Одеський мед. журн. – 2005. – № 5. – С. 38–41.
4. Охременко О. С., Попова О. И. Полисахариды плодов софоры японской // Известия

высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. – 2006. – С. 23. – С. 52–54.

5. Криштанова Н. А., Сафонова М. Ю., Болотова В. Ц. и др. Перспективы использования растительных полисахаридов в качестве лечебных и лечебно-профилактических средств // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2005. – № 1. – С. 212–221.

6. Починюк Х. Н. Методы биохимического анализа растений. – К.: Наукова думка, 1976. – 334 с.

7. Саилова Д. Д., Попова Т. П., Литвиненко В. И. Флавоноиды надземной части софоры японской флоры Азербайджана // Фармаком. – 1996. – № 1–2. – С. 36–38.

8. Цуркан О. О., Ковальчук Т. В., Бурмака О. В. Ідентифікація та кількісне визначення полісахаридів в квітках конюшини лучної // Фармац. журн. – 2008. – № 6. – С. 109–112.

9. Lo Y. H., Lin R. D., Lin Y. P. et al. Active constituents from *Sophora japonica* exhibiting cellular tyrosinase inhibition in human epidermal melanocytes // J. Ethnopharmacol. – 2009. – V. 124. – P. 625–629.

10. Nianzu J., Li M., Yanping Z. et al. Effects of the extract from bud of *Sophora japonica* on tumor cell cycle and PCNA expression in lewis lung carcinoma mice // Traditional chinese drug research and clinical pharmacology. – 2005. – V. 3. – P. 164–168.

11. Park S.J., Tae-Shik Hahm. Effects of flos *Sophora japonica* L. on the regional cerebral blood flow and blood pressure in rats // J. FASEB. – 2007. – V. 21. – P. 345–347.

Надійшла до редакції 23. 04. 2012.

И. С. Чолак

ИССЛЕДОВАНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ В БУТОНАХ СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ

Ключевые слова: софора японская, фракции полисахаридов, водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества, гемицеллюлозы

РЕЗЮМЕ

Проведено количественное определение полисахаридов в бутонах софоры японской на разных этапах их развития методами – гравиметрическим, спектрофотометрическим и фракционирования. Установлено, что наибольшее количество полисахаридов накапливается в бутонах софоры японской на начальном этапе их раскрытия. Среди полисахаридных фракций преобладают гемицеллюлозы.

I. S. Cholak

QUANTITY OF POLYSACCHARIDES IN BUDS OF *SOPHORA JAPONICA*

Key words: *sophora japonica*, polysaccharide fractions, soluble polysaccharide, pectins, hemicellulose

SUMMARY

Quantitative determination of polysaccharides in buds of *Sophora japonica* at the different stages of their development was conducted by gravimetric, spectrophotometric and fractioning methods. It was found that the most number of polysaccharides accumulated in the buds of *Sophora japonica* at the early stage of their openings. Hemicellulose predominates among the polysaccharide fractions.

УДК 615. 322:[581.19: 582.998 – 035.85]: 581.9 (477)

О. К. ЄРЕНКО¹, асистент, О. В. МАЗУЛІН¹, д-р фарм. наук, проф.,

Г. П. СМОЙЛОВСЬКА¹, канд. фарм. наук, О. В. ГРЕЧАНА¹, канд. фарм. наук, ст. викладач,

Г. В. МАЗУЛІН², канд. фарм. наук, провізор

¹ Запорізький державний медичний університет

² Державний науково-дослідний експертно-криміналістичний центр, Запоріжжя

ВИВЧЕННЯ КОМПОНЕНТНОГО СКЛАДУ ЕФІРНИХ ОЛІЙ З ТРАВИ ОМАНУ ВИСОКОГО (*INULA HELENIUM* L.), ОМАНУ БРИТАНСЬКОГО (*INULA BRITANNICA* L.) ФЛОРИ УКРАЇНИ

Ключові слова: оман, ефірні олії, сесквітерпенові лактони, хромато-мас-спектрометрія

Ефірні олії – це запашні, летючі речовини, які накопичуються в різних частинах рослин і знайдені в більш, ніж 2 500 видах різних родів [5, 8, 9]. Вміст і компонентний склад ефірних олій у рослинах залежить від багатьох факторів (виду, морфологічної частини, що заготовлюється, місця зростання, погодних умов, періоду збору, використання добрив під час вегетації та ін.) і може суттєво коливатися [9, 11].

Сировиною для отримання ефірних олій є свіжі або в'ялені частини рослинної сировини: кора, коріння, стебла, деревина, смола, листя, пелюстки, суцвіття, насіння та коробочки.

Рід оман (*Inula* L.) родини айстрових (*Asteraceae*) налічує понад 200 видів, з яких у флорі України та європейської території СНД проростає більш, ніж 30 видів [5, 7, 12].

Оман високий (*Inula helenium* L.) росте по берегах рік, на лісових та заплавах лук, серед чагарників, у розріджених лісах, на полях, біля шляхів, у лісосмугах. Рослина трапляється майже по всій Україні, частіше в лісостепній зоні [7, 8].

Також великий інтерес викликають і менш відомі види роду Оман, які мають значну сировинну базу: оман британський (*I. britannica* L.), німецький (*I. germanica* L.), верболистий (*I. salicina* L.), шорсткий (*I. aspera* Poir.) [7, 8, 12]. Склад і кількісний вміст компонентів ефірних олій є характерними хемотаксономічними ознаками роду та багато в чому визначають їх біологічну активність.

Ефірна олія, що міститься в стеблах, листках і кореневищах видів роду *Inula* L., має антисептичні, протизапальні, протиглісні, фітонцидні властивості, які пов'язані з присутністю біциклічних сесквітерпенових лактонів [11, 13, 14, 15].

У науковій медицині відвар кореневищ з коренями омани високого (1:10) широко використовують як відхаркувальний засіб при хворобах дихальних шляхів, сечогінний та жовчогінний.

У народній медицині видами роду Оман також лікують: гастрити, виразки, малярію, туберкульоз, бронхіальну астму, цукровий діабет, застуду, хвороби серця, нирок, гіпертонію, виснаження, лихоманку, коросту, лишай, рани, жовтяницю [2, 4, 5].

Відома низка індивідуальних та комплексних фітопрепаратів з екстрактами з видів роду *Inula* L., таких як: Бальзам Бітнера («Richard Bittner AG», Австрія), Доктор Мом рослинний сироп від кашлю («Юнік Фармасьютікал Лабораторіс», Індія), Депурафлюкс («Рон-Пуленк Рорер», Німеччина), Кім лонг («Baо Long», В'єтнам), Сік лонг («Baо Long», В'єтнам), Тонзилгон Н («Ноймаркт», Німеччина), Урофлюкс («Rhone-Poulenc Roger», Франція), Пектосол (ВАТ «Фармак», Україна), Бронховітол («Контракт», Україна), Алантон (ЗАТ «Віфітех», Росія) [6, 10].

Метою роботи було вивчення фізико-хімічних властивостей і компонентного

складу ефірних олій з трави оману високого та оману британського для розширення сировинної бази лікарських засобів відхаркувальної та протизапальної дії.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були трава оману високого та оману британського, які заготовлені в 2010–2011 рр. у різних регіонах України в період цвітіння. Вміст ефірної олії встановлювали методом Клевенджера. Фізико-хімічні показники якості ефірних олій визначали за методиками Державної Фармакопеї України, I видання [1]. Ідентифікацію та визначення кількісного вмісту компонентів ефірних олій здійснювали методом хромато-мас-спектрометрії. Аналіз було проведено на хроматографі «Agilent Technology 6890N» (США) з мас-спектрометричним детектором 5973N, адаптованим для роботи з капілярними колонками у запрограмованому режимі в поєднанні з комп'ютером. Колонка кварцева, капілярна HP-5MS, довжиною 30 м, з внутрішнім діаметром 0,25 мм. Температура термостату у запрограмованому режимі від 50 °С до 220 °С, газ-носії – гелій. Температура детектора та випарювача 250 °С. Детектор полум'яно-іонізаційний. Швидкість повітря – 300 мл/хв, газу-носія – 1мл/хв. Введення проби з поділенням потоку 1/50. Компоненти ефірних олій ідентифікували за результатами порівняння мас-спектрів речовин, які було виділено в процесі хроматографування, з даними бібліотеки мас-спектрів NIST02 (більш ніж 174 000 речовин).

Результати дослідження та обговорення

Ефірні олії, одержані з досліджуваних видів оману, були рухомими рідинами яскраво-жовтого кольору, специфічного запаху, пекучого смаку. Легко розчинні в 96° етанолі, хлороформі, ацетоні, ефірі, 90° етанолі (1:3).

Результати визначення їхніх фізико-хімічних показників наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Фізико-хімічні показники ефірних олій оману високого та оману британського ($x \pm \Delta x$), $\mu = 6$

Показник	Ефірні олії	
	<i>I. helenium</i> L.	<i>I. britannica</i> L.
Кількісний вміст, %	2,50±0,03	3,20±0,04
Густина, ρ_{20}	1,0380	0,9166
Показник заломлення, n^{20}	1,5158±0,0135	1,4858±0,0124
Показник обертання, α_D^{20}	-12,44°	-11,74°
Кислотне число	1,86±0,16	1,75±0,16
Ефірне число	81,55±7,24	75,72±6,77
Ефірне число після ацетилювання	181,60±15,66	139,30±12,75

Найбільший вміст ефірної олії встановлено у траві оману британського під час цвітіння (липень 2010, 3,20 ± 0,04%). У траві оману високого в цей самий час накопичувалось відповідно 2,50 ± 0,03%. Високі показники кислотного, ефірного й ефірного числа після ацетилювання в оману високого – 1,86 ± 0,16, 81,55 ± 7,24 і 181,60 ± 15,66 – свідчать про присутність в ефірних оліях вільних і зв'язаних спиртів і кислот, складних ефірів. Ефірна олія оману британського мала дещо менші показники, відповідно: 1,75 ± 0,16, 75,72 ± 6,77 і 139,30 ± 12,75.

Ефірні олії досліджуваних рослин містили досить велику кількість компонентів (табл. 2), проте склад їх був досить близьким, що свідчить про філогенетичну спорідненість видів.

Таблиця 2

Хімічний склад та кількісний вміст компонентів ефірних олій з трави оману високого та оману британського, Херсонська обл., с. Підступне, липень 2010 ($x \pm \Delta x\%$), $\mu = 6$

Компонент	Час, хв	Кількісний вміст в ефірних оліях, %	
		<i>I. helenium L.</i>	<i>I. britannica L.</i>
1	2	3	4
1. цис-3-гексен-1-ол	5,53	0,16±0,02	0,27±0,02
2. нонан	6,54	0,09±0,01	–
3. 2,6-диметилпіразин	6,97	0,09±0,01	–
4. декан	9,74	0,42±0,03	0,30±0,03
5. 1,8-цинеол	10,96	–	0,23±0,02
6. бензиловий спирт	11,18	–	0,24±0,01
7. фенолацетальдегід	11,37	0,32±0,03	0,30±0,02
8. транс-сабіненгідрат	12,32	–	0,41±0,03
9. транс-ліналоолоксид	12,86	0,17±0,02	0,18±0,02
11. ліналоол	13,31	–	0,66±0,07
12. цис-сабіненгідрат	13,46	–	0,53±0,05
13. β-феніл-етилловий спирт	13,94	0,40±0,04	0,46±0,04
14. цис-пара-мент-2-ен-1-ол	14,93	–	0,38±0,03
15. камфора	15,13	1,64±0,14	0,89±0,09
16. цис-хризантенол	15,67	–	5,90±0,06
17. борнеол	16,08	0,36±0,03	7,03±0,07
18. терпінен-4-ол	16,35	0,80±0,07	0,97±0,09
19. п-цимен-8-ол	16,53	0,15±0,01	–
20. α-терпіненол	16,83	0,27±0,02	1,30±0,11
21. деканаль	17,33	0,84±0,07	0,14±0,01
22. β-метилбензпропаналь	17,55	–	0,23±0,02
23. нерол	18,06	–	0,17±0,01
24. гераніол	18,75	0,91±0,08	0,15±0,01
25. тимол	20,00	0,30±0,02	28,57±0,25
26. карвакрол	20,13	11,03±1,02	14,87±1,33
27. 4-вініл-2-метоксифенол	20,36	7,25±0,72	0,19±0,02
28. 2,4-декадіеналь	20,59	0,14±0,01	0,72±0,06
29. α-терпенілацетат	21,19	–	0,19±0,02
30. евгенол	21,38	–	2,66±0,31
31. β-каріофілен	22,84	6,57±0,55	0,42±0,04
32. 2,6,10-триметилдодекан	23,33	0,08±0,01	–
33. тетрадекан	23,38	0,43±0,04	–
34. 2,6,10-триметилтридекан	23,45	0,22±0,02	–
35. геранілацетат	23,91	–	0,17±0,02
36. β-іонон	24,20	–	0,18±0,02
37. пентадекан	24,42	0,31±0,03	0,34±0,03
38. β-бісаболен	24,64	–	0,20±0,02
39. δ-кадинен	25,18	–	0,13±0,01
40. неролідол	25,74	0,16±0,02	0,17±0,01
41. спатуленол	25,84	0,67±0,06	0,88±0,09
42. каріофілен оксид	25,89	0,46±0,05	1,18±0,12
43. гексадекан	26,01	0,23±0,02	0,22±0,02
44. β-евдесмол	26,98	2,00±0,22	2,27±0,23
45. ледол	27,16	0,29±0,03	0,43±0,04
46. α-бісаболел	27,35	0,39±0,04	0,51±0,05
47. α-бісаболеноксид	27,70	0,78±0,06	–
48. тетрадеканаль	27,79	0,36±0,04	–
49. пристан	28,84	–	0,19±0,02
50. октадекан	28,89	0,22±0,02	0,28±0,03
51. гексагідрофарнезил ацетат	29,43	1,42±0,12	0,75±0,07
52. британін	29,77	0,67±0,06	0,88±0,09
53. октадекан-он-2	30,19	–	0,30±0,03
54. нонадекан	30,64	–	0,19±0,02
55. алантолактон	30,78	34,28±3,12	8,80±0,92
56. ізоалантолактон-2	31,09	0,54±0,04	0,95±0,08
57. ізоалантолактон	31,11	4,87±0,52	2,17±0,20
58. етилпальмітат	31,35	1,08±0,12	0,30±0,03
59. метиллінолеат	32,58	0,37±0,03	1,47±0,12
60. метилолеат	32,66	0,25±0,02	0,43±0,04
61. етилліноленат	33,37	0,62±0,06	1,46±0,12
62. етилолеат	33,43	0,18±0,02	0,29±0,03
63. трикозан	34,91	0,17±0,02	0,16±0,02
64. пентакозан	36,99	1,63±0,15	0,28±0,03
65. гептакозан	38,90	0,71±0,06	0,33±0,03
66. сквален	39,96	1,26±0,11	1,13±0,10
67. нонакозан	40,70	0,54±0,05	1,07±0,11
68. унтриакозан	42,38	0,42±0,04	0,87±0,07
69. триаконтан	44,19	0,26±0,03	0,52±0,05
70. неідентифіковані компоненти		0,32±0,03	3,01±0,27

У складі ефірних олій оману британського ідентифіковано до 60 сполук (з котрих вперше 50), оману високого – до 50 (вперше 37).

В ефірних оліях обох видів основними компонентами були: алантолактон (8,80–34,28%), тимол (11,03–28,57%), карвакрол (7,25–14,87%), евгенол (2,66–6,57%), ізоалантолактон (2,17–4,87%), β-евдесмол (2,00–2,27%), гексагідрофарнезил ацетат (0,75–1,42%).

Сумарний вміст сполук протимікробної дії (тимолу та карвакролу) був помітно вищим у траві оману британського, ніж оману високого, відповідно 43,44% та 18,28%.

Сумарний вміст біологічно активних сесквітерпенових лактонів, які виявляють протизапальну активність, навпаки, становив 41,49% у траві оману високого та 14,10% у траві оману британського.

На підставі вищезазначеного можна зробити висновок, що трава оману високого та оману британського є цінною ефірноолійною рослинною сировиною для одержання протимікробних та протизапальних лікарських засобів.

В и с н о в к и

1. Проведено вивчення компонентного складу та накопичення ефірної олії в траві оману високого та оману британського в період цвітіння.

2. У складі ефірної олії оману високого ідентифіковано до 50 компонентів, оману британського до 60 компонентів.

3. Трава оману високого та оману британського є цінною рослинною сировиною для одержання протимікробних та протизапальних лікарських засобів.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Державна фармакопея України. Доповнення 1 / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2004. – 520 с.

2. *Кобзар А. Я.* Фармакогнозія в медицині: Навч. посіб. – К.: Медицина, 2007. – 543 с.

3. *Курочкин Е. И.* Лекарственные растения. – Самара: АВС, 2001. – 588 с.

4. Лекарственное растительное сырье растительного и животного происхождения. Фармакогнозия: уч. пособие / Под ред. *Г. П. Яковлева.* – СПб.: СпецЛит., 2006. – 845 с.

5. Лікарські рослини: Енцикл. довід. / За ред. *А. М. Гродзінського.* – К.: Українська енциклопедія, 1992. – 543 с.

6. *Машиковский М. Д.* Лекарственные средства. – М.: ООО «Изд-во Новая волна», 2002. – Т. 1. – 540 с.

7. *Доброчаева Д. Н., Котов М. И., Прокудин Ю. Н. и др.* Определитель высших растений Украины / Под ред. Ю. Н. Прокудина. – К.: Наук. думка, 1987. – 548 с.

8. *Палов М.* Энциклопедия лекарственных растений. – М.: Мир, 1998. – 468 с.

9. *Ковалев В. Н., Попова Н. В., Кисличенко В. С. и др.* Практикум по фармакогнозии: Уч. пособие / Под ред. *В. Н. Ковалева.* – Харьков: Изд-во НФаУ «Золотые страницы», 2003. – 512 с.

10. *Пронченко Г. Е.* Лекарственные растительные средства / Под ред. *А. П. Арзамасцева, И. А. Самылиной.* – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 288 с.

11. *Солдатченко С. С., Белоусов Е. В., Пίδαев А. В.* Ароматерапия. – К.: Здоров'я, 2001. – 480 с.

12. *Цвелев Н. Н.* Определитель сосудистых растений Северо-Западной России. – СПб.: Изд-во СПХВА, 2000. – 781 с.

13. *Deriu A. Z., Stefania S. A.-L., Zanett D. A., Sechi S. A.-L.* Antimicrobial activity of *Inula helenium* L. essential oil against Gram - positive and Gram - negative bacteria and *Candida* Spp. / and other. // *International J. Antimicrobial Agents.* – 1999. – V. 3, N 6. – P. 588–590.

14. *Ryzhova G. L., Matasova S. A., Mitina N. A. et al.* Preparation of dried extract from *Inula helenium* L. roots and characterization of its chemical content // *Chemistry of plant raw materials.* – 1999. – V. 3, N 2. – P. 119–123.

15. *Ma X.-C., Liu K.-X., Zhang B.-J. et al.* Structural determination of three new eudesmanolides from *Inula helenium* // *Magnetic Resonance in Chemistry.* – 2008. – V. 46. – P. 1084–1088.

Надійшла до редакції 02. 12. 2011.

Е. К. Еренко, А. В. Мазулин, Г. П. Смойловская, Е. В. Гречаная, Г. В. Мазулин

ИЗУЧЕНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЭФИРНЫХ МАСЕЛ ТРАВЫ ДЕВЯСИЛА ВЫСОКОГО (*INULA HELENIUM* L.), ДЕВЯСИЛА БРИТАНСКОГО (*INULA BRITANNICA* L.) ФЛОРЫ УКРАИНЫ

Ключевые слова: девясил, эфирные масла, сесквитерпеновые лактоны, хромато-масс-спектрометрия

Р Е З Ю М Е

Изучено содержание эфирного масла в период цветения в траве *Inula helenium* L. ($2,50 \pm 0,03\%$), *I. britannica* L. ($3,20 \pm 0,04\%$) флоры Украины. Методом хромато-масс-спектрометрии идентифицировано до 50 компонентов в эфирном масле *I. helenium* L., до 60 – *I. britannica* L. Травя девясил высоко и британского перспективна для получения антимикробных и противовоспалительных лекарственных средств.

Е. К. Erenko, О. V. Mazulin, G. P. Smoylovska, O. V. Grechana, G. V. Mazulin

STUDY OF COMPONENT COMPOSITION OF ESSENTIAL OILS *INULA HELENIUM* L., *INULA BRITANNICA* L. OF UKRAINE FLORA

Key words: *Inula* L., essential oils, sesquiterpene lactons, cromato-mas-spectrometry

S U M M A R Y

Accumulation of essential oil in herbal raw material of *Inula helenium* L. (of up $2,50 \pm 0,03\%$), *I. britannica* L. (of up $3,20 \pm 0,04\%$) were studied. Essential oil copponents were identified by cromato-mas-spectrometry method (*I. helenium* L. – 50 substances, *I. britannica* L. – 60 substances). The herbal raw material of *I. helenium* L. and *I. britannica* L. are perspective as antimicrobial and antiphlogistic prerarations.

ПРО УМОВИ СУМІСНОГО ЕКСТРАГУВАННЯ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

Ключові слова: кінетика екстрагування, кінетичні рівняння, рослинна сировина, звіробій, валеріана, глід, м'ята

Продовжуючи тему отримання препаратів на основі лікарської рослинної сировини в промислових умовах, важливим є не лише розроблення правильної методології розрахунку дози чи кількості діючих речовин, що знаходяться у певному об'ємі екстракту або певній лікарській формі [1], а і забезпечення оптимальних умов виділення їх із рослинної сировини, тобто, одночасне досягнення рівноваги всіх компонентів суміші, які підлягають вилученню. Процедура виділення ускладнюється тим, що екстрагуванню часто підлягають суміші рослинної сировини різних морфологічних органів (листя, плоди, трава, корені, кореневища тощо). Відмінності в анатомо-морфологічній будові рослинної сировини суттєво впливають на кінетику екстрагування. Як показують результати експериментальних досліджень, при сумісному екстрагуванні, для сировини, яка легко екстрагується, рівновага настає за відносно короткий проміжок часу порівняно з іншими видами сировини в суміші, тобто, час досягнення рівноваги для різних морфологічних органів рослинної сировини є різним. Це явище стає причиною надмірного часу перебування в зоні екстракції рослинної сировини, рівновага якої досягається швидше, що, в свою чергу негативно впливає на якість кінцевого продукту екстрагування. Останній не тільки забруднюється баластними речовинами (клітковиною, хлорофілами тощо), а й затруднюється процес розділення твердої та рідкої фаз при виділенні екстракту. Набухла, розв'язла рослинна сировина через тривале механічне оброблення створює в зоні екстрагування значний гідравлічний опір при розділенні твердої та рідкої фаз.

Вирішення цієї проблеми можна досягти інтенсифікацією процесу масообміну для цього виду рослинної сировини, час досягнення рівноваги якої є значно більшим порівняно з іншими видами сировини в суміші при одночасному екстрагуванні.

Використання в даному випадку відомих факторів інтенсифікації процесу екстрагування, таких, як температура, гідродинаміка, різниця концентрацій і т. д. немає сенсу, оскільки вони рівною мірою впливатимуть на всі складові суміші рослинної сировини. Єдиним вагомим фактором інтенсифікації внутрішньодифузійного процесу, а саме за таким механізмом протікає процес екстрагування рослинної сировини, є розмір частинки твердої фази (дисперсність твердої фази) [2]. Змінюючи розмір частинки твердої фази, можна збільшувати або зменшувати час досягнення рівноваги і, таким чином, досягнути одночасного встановлення рівноваги для різних видів та різних морфологічних органів рослинної сировини.

У роботі подано алгоритм аналітичного розрахунку розміру частинок, до якого слід подрібнювати рослинну сировину різної анатомо-морфологічної будови та морфологічних органів з метою одночасного досягнення рівноваги при сумісному екстрагуванні.

Об'єкти та методи дослідження

Теоретична частина

Аналітичне рівняння, яке описує процес екстрагування із твердої фази в різних інтерпретаціях приводять у [2, 3]. У найбільш загальному виді воно має такий вигляд:

$$\left(1 - \frac{C_1}{C_{1p}}\right) = A \exp(-kt); \quad (1)$$

де C_p , C_{1p} – біжуча та рівноважна концентрації біологічно-активних речовин у екстракті;

A – коефіцієнт вимивання, який характеризує кількість зруйнованих (відкритих) клітин. Чим менший розмір частинки твердої фази, тим більша питома поверхня, тим більша кількість зруйнованих клітин;

k – коефіцієнт масопереносу – кількість речовини, яка екстрагується за одиницю часу t через одиницю площі поверхні масопереносу.

Власне, величина k суттєво залежить від розміру частинок твердої фази, яка підлягає екстрагуванню. З'ясування цієї залежності $k=f(d)$, рівною мірою як і $A=f(d)$, дозволить прогнозувати розмір частинки твердої фази – d при сумісному екстрагуванні. Якщо величину (C_1/C_{1p}) назвемо ступенем екстрагування і позначимо – S , то умова досягнення однакового значення ступеня екстрагування у суміші двох і більше видів рослинної сировини запишеться:

$$S_1 = S_2 = \dots = S_n = S. \quad (2)$$

Тут і надалі індекс „1” відноситься до одного виду сировини, індекс „2” – до другого, індекс „n” – до n -го виду в суміші рослинної сировини. Умова одночасного досягнення рівноваги повинна задовольняти рівність:

$$t_1 = t_2 = \dots = t_n = t. \quad (3)$$

Якщо задатися певним ступенем екстрагування, наприклад, $S=95\%$, і записати рівняння (1) з врахування приведених позначень, для кожного виду суміші отримаємо алгебраїчну систему рівнянь (4), вирішення якої дозволить розрахувати розмір частинок кожного виду рослинної сировини в суміші при сумісному екстрагуванні.

$$\begin{cases} (1 - S) = A_1 \exp(-k_1 t_1) \\ (1 - S) = A_2 \exp(-k_2 t_2) \\ \dots\dots\dots \\ (1 - S) = A_n \exp(-k_n t_n) \end{cases} \quad (4)$$

У більшості випадків зі зміною розміру частинок рослинної сировини різних морфологічних органів, коефіцієнти k та A суттєво залежать від розміру частинок твердої фази, і ці залежності можуть мати різноманітний характер [2, 3]. Для технологічних розрахунків закономірності, за якими знаходять значення коефіцієнтів A та k в залежності від діаметру частинки твердої фази d , для рослинної сировини різних морфологічних органів знаходять на основі експериментальних даних.

Експериментальна частина

Для з'ясування аналітичної залежності коефіцієнту масопереносу k та коефіцієнту A від розміру частинки твердої фази d вивчали кінетику екстрагування окремих видів рослинної сировини, які входять у ефективний засіб заспокійливої дії – кореневища з коренями валеріани (*Valeriana officinalis* L.), плоди глоду (*Crataegus*), трава звіробою (*Hypericum perforatum* L.), листя м'яти перцевої (*Mentha piperita* L.) [4]. До-

сліджувана сировина відповідала вимогам аналітичної нормативної документації і попередньо аналізувалася на вміст біологічно активних речовин, зокрема органічних (ізо-валеріанова) кислот, флавоноїдів та поліфенольних сполук.

Сировину подрібнювали на лабораторній траворізці методом різання до розмів 1×10^{-3} , 2×10^{-3} , 3×10^{-3} , 4×10^{-3} , 5×10^{-3} м. Розмір частинок твердої фази встановлювали ситовим аналізом. Кінетику екстрагування досліджуваної сировини вивчали в апараті з мішалкою за температури 20°C . Як екстрагент використовували 40% водно-спиртовий розчин етанолу. Співвідношення фаз розраховували за методикою опублікованою в роботі [1], за відомими значеннями вмісту біологічно активних речовин у вихідній сировині таким чином, щоб досягнути необхідної концентрації останніх у кінцевому продукті екстрагування (поліекстракті). На основі проведеного аналізу літератури було взято однакові кількості компонентів суміші рослинної сировини та співвідношення фаз тверде тіло–рідина становило 1:15. Зростання концентрації біологічно активних речовин в екстракті визначали спектрофотометричним методом за методиками, приведеними нижче.

Кількісне визначення флавоноїдів проводили після утворення комплексу з розчином алюмінію хлориду у буферному розчині рН 3,8, за довжини хвилі 408 нм. Вміст суми флавоноїдів визначали в перерахунку на рутин.

Поліфенольні сполуки у досліджуваному екстракті представлені, здебільшого, сумою гідроксикоричних кислот. Тому суму поліфенольних сполук за довжини хвилі 328 нм визначали в перерахунку на кислоту хлорогенову, яка має максимальне поглинання за цієї довжини хвилі.

Органічні кислоти визначали титриметричним методом після попереднього виділення їх на йонообмінній колонці.

Результати дослідження та обговорення

Підставивши відповідні експериментальні значення кінетики екстрагування подрібненої до певних розмірів трави звіробою у рівняння (1) в логарифмічних координатах, одержували серію кінетичних кривих (рис. 1) з допомогою яких визначали значення коефіцієнту масопереносу – k та передекспоненційного множника – A . Аналогічним чином визначали значення коефіцієнтів масопереносу – k та передекспоненційного множника – A для інших видів сировини у суміші. Детальніше про порядок визначення величин k та A див. роботу [2].

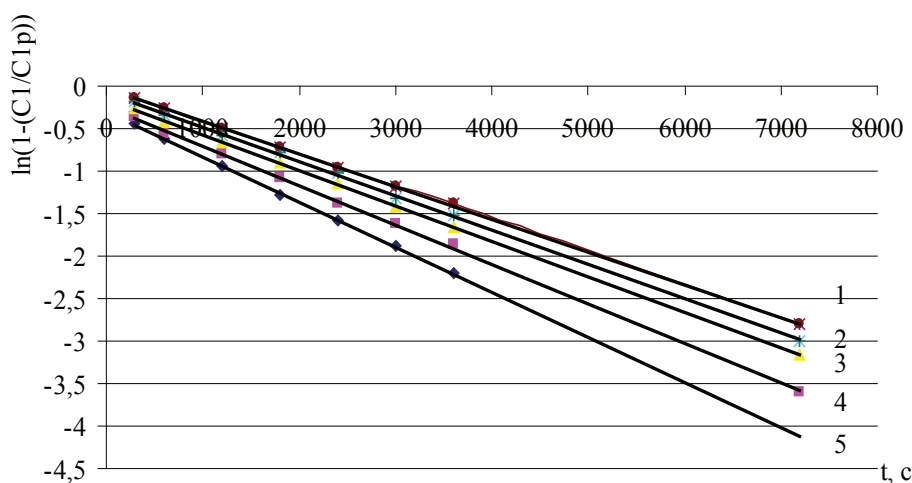


Рис. 1. Логарифмічна залежність кінетики екстрагування коренів з кореневищами валеріани:

1 – $d = 5 \cdot 10^{-3}$ м; 2 – $d = 4 \cdot 10^{-3}$ м; 3 – $d = 3 \cdot 10^{-3}$ м; 4 – $d = 2 \cdot 10^{-3}$ м; 5 – $d = 1 \cdot 10^{-3}$ м

Аналіз отриманих значень коефіцієнтів масопереносу k та передекспоненційних множників A в залежності від діаметру частинок твердої фази d (таблиця, рис. 2) дає змогу записати наступні аналітичні залежності для трави звіробою:

$$k = -12,13 \cdot 10^{-4} + 0,187d;$$

$$A = 40,0d + 0,44.$$

Загальне кінетичне рівняння екстрагування подрібненої трави звіробою:

$$C_1 = 0,37(1 - (44,0d + 0,44) \exp[(-12,17 \cdot 10^{-4} + 0,187d) t]). \quad (5)$$

Для коренів з кореневищами валеріани значення становлять:

$$k = -6,30 \cdot 10^{-5} d^{-0,2788};$$

$$A = 31,0d + 0,63.$$

Загальне кінетичне рівняння екстрагування подрібнених коренів з кореневищами валеріани:

$$C_1 = 0,25(1 - (31,0d + 0,63) \exp[(-6,3 \cdot 10^{-5} d^{-0,2788}) t]). \quad (6)$$

Для плодів глоду:

$$k = -2,33 \cdot 10^{-4} \ln(d) - 5,21 \cdot 10^{-4};$$

$$A = 108d + 0,328.$$

Загальне кінетичне рівняння екстрагування подрібнених плодів глоду:

$$C_1 = 2,1(1 - [108d + 0,328] \exp(-2,33 \cdot 10^{-4} \ln(d) - 5,21 \cdot 10^{-4}) t). \quad (7)$$

Загальне кінетичне рівняння екстрагування подрібненого листя м'яти :

$$C_1 = 1,7 \cdot 10^{-4} (1 - 0,87 \exp(-27,35 \cdot 10^{-4} - 0,355d) t). \quad (8)$$

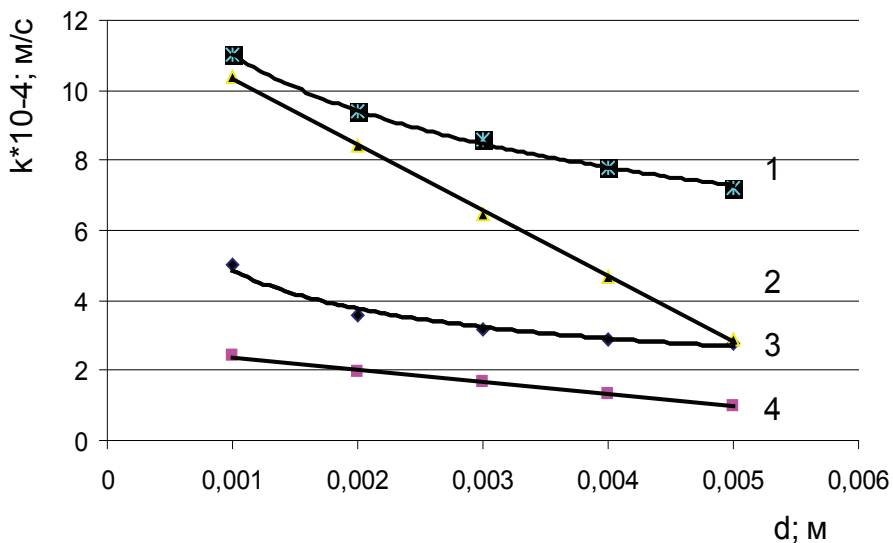


Рис. 2. Залежність коефіцієнту масопереносу k від діаметру d :

1 – плоди глоду, 2 – трава звіробою, 3 – корені з кореневищами валеріани, 4 – листя м'яти

Для практичного використання з одержаними рівняннями (5, 6, 7, 8) вчиняють так: задаються ступінь екстрагування $S=95\%$ та діаметр частинок трави звіробою, для прикладу, $d = 3 \cdot 10^{-3}$ м.

Підставляють ці значення у рівняння (5), та знаходять час досягнення заданого ступеня екстрагування t :

$$t = \frac{\ln(1 - 0,95) - \ln(40,0d + 0,44)}{-12,13 \cdot 10^{-4} + 0,184d} = 3515 \text{ с.}$$

Одержане значення $t = 3515$ с підставляють у рівняння (6, 7) та (8) при цьому самому ступені екстрагування $S=95$ %, знаходять d – діаметр, до якого слід подрібнити корені та кореневища валеріани, плоди глуду і листя м'яти з метою одночасного досягнення рівноваги:

$$(1-0,95) = (31,0d + 0,63) \exp[(-6,3 \cdot 10^{-5} d^{-0,2788}) 3655]; \quad (9)$$

$$(1-0,95) = (108d + 0,328) \exp[-(-2,33 \cdot 10^{-4} \ln(d) - 5,21 \cdot 10^{-4}) 3655]; \quad (10)$$

$$(1-0,95) = 0,87 \exp[(-27,35 \cdot 10^{-4} - 0,355d) 3655]. \quad (11)$$

Т а б л и ц я

Кінетичні константи екстрагування лікарської рослинної сировини

$d, \text{ м}$	$k, \text{ м/с}$	A	Кінетичне рівняння
<i>трава звіробою</i>			
$1 \cdot 10^{-3}$	$10,4 \cdot 10^{-4}$	0,48	$C=0,37(1-0,48 \exp(-10,4 \cdot 10^{-4}) t)$
$2 \cdot 10^{-3}$	$8,44 \cdot 10^{-4}$	0,53	$C=0,37(1-0,53 \exp(-8,44 \cdot 10^{-4}) t)$
$3 \cdot 10^{-3}$	$6,45 \cdot 10^{-4}$	0,57	$C=0,37(1-0,57 \exp(-6,45 \cdot 10^{-4}) t)$
$4 \cdot 10^{-3}$	$4,65 \cdot 10^{-4}$	0,61	$C=0,37(1-0,61 \exp(-4,65 \cdot 10^{-4}) t)$
$5 \cdot 10^{-3}$	$2,89 \cdot 10^{-4}$	0,66	$C=0,37(1-0,66 \exp(-2,89 \cdot 10^{-4}) t)$
<i>корені з кореневищами валеріани</i>			
$1 \cdot 10^{-3}$	$4,30 \cdot 10^{-4}$	0,65	$C=0,246(1-0,65 \exp(-4,30 \cdot 10^{-4}) t)$
$2 \cdot 10^{-3}$	$3,60 \cdot 10^{-4}$	0,69	$C=0,246(1-0,69 \exp(-3,60 \cdot 10^{-4}) t)$
$3 \cdot 10^{-3}$	$3,20 \cdot 10^{-4}$	0,73	$C=0,246(1-0,73 \exp(-3,20 \cdot 10^{-4}) t)$
$4 \cdot 10^{-3}$	$2,94 \cdot 10^{-4}$	0,75	$C=0,246(1-0,75 \exp(-2,94 \cdot 10^{-4}) t)$
$5 \cdot 10^{-3}$	$2,77 \cdot 10^{-4}$	0,78	$C=0,246(1-0,78 \exp(-2,77 \cdot 10^{-4}) t)$
<i>плоди глуду</i>			
$1 \cdot 10^{-3}$	$11,03 \cdot 10^{-4}$	0,41	$C_i=2,1(1-0,41 \exp(-11,03 \cdot 10^{-4}) t)$
$2 \cdot 10^{-3}$	$9,40 \cdot 10^{-4}$	0,57	$C_i=2,1(1-0,57 \exp(-9,40 \cdot 10^{-4}) t)$
$3 \cdot 10^{-3}$	$8,62 \cdot 10^{-4}$	0,68	$C_i=2,1(1-0,68 \exp(-8,62 \cdot 10^{-4}) t)$
$4 \cdot 10^{-3}$	$7,81 \cdot 10^{-4}$	0,73	$C_i=2,1(1-0,73 \exp(-7,81 \cdot 10^{-4}) t)$
$5 \cdot 10^{-3}$	$7,20 \cdot 10^{-4}$	0,87	$C_i=2,1(1-0,87 \exp(-7,20 \cdot 10^{-4}) t)$
<i>листя м'яти</i>			
$1 \cdot 10^{-3}$	$2,40 \cdot 10^{-3}$	0,88	$C_i=1,7 \cdot 10^{-4}(1-0,88 \exp(-2,40 \cdot 10^{-3}) t)$
$2 \cdot 10^{-3}$	$1,99 \cdot 10^{-3}$	0,87	$C_i=1,7 \cdot 10^{-4}(1-0,87 \exp(-1,99 \cdot 10^{-3}) t)$
$3 \cdot 10^{-3}$	$1,68 \cdot 10^{-3}$	0,86	$C_i=1,7 \cdot 10^{-4}(1-0,86 \exp(-1,68 \cdot 10^{-3}) t)$
$4 \cdot 10^{-3}$	$1,32 \cdot 10^{-3}$	0,87	$C_i=1,7 \cdot 10^{-4}(1-0,87 \exp(-1,32 \cdot 10^{-3}) t)$
$5 \cdot 10^{-3}$	$0,96 \cdot 10^{-3}$	0,88	$C_i=1,7 \cdot 10^{-4}(1-0,88 \exp(-0,96 \cdot 10^{-3}) t)$

Рівняння (9, 10, 11) є трансцендентними і для їх вирішення з метою знаходження діаметру d використовували комп'ютерну програму.

Розрахований розмір, до якого слід подрібнювати лікарську рослинну сировину, щоб забезпечити одночасне досягнення рівноваги становив: для трави звіробою (перше рівняння системи) – $d=2,9 \cdot 10^{-3}$ м; листя м'яти – $d=4,8 \cdot 10^{-3}$ м; коренів з кореневищами валеріани – $d=2 \cdot 10^{-3}$ м; плодів глуду – $d=4 \cdot 10^{-3}$ м.

Отриманий результат підтверджується експериментальними даними в напівпромислових умовах, при екстрагуванні суміші рослинної сировини в апараті з мішалкою до моменту часу $t=3655$ секунд основна маса екстрактивних речовин всіх видів сировини перейшла у екстракт.

В и с н о в к и

1. Вивчено кінетику екстрагування трави звіробою, коренів та кореневища валеріани, плодів глоду та листя м'яти в апараті з мішалкою.
2. Одержано загальні кінетичні рівняння екстрагування трави звіробою, коренів та кореневища валеріани, плодів глоду та листя м'яти.
3. Розроблено алгоритм розрахунку розміру, до якого слід подрібнювати траву звіробою, корені з кореневищами валеріани, плоди глоду та листя м'яти з метою одночасного досягнення рівноваги процесу сумісного екстрагування в апараті з мішалкою.
4. Запропонований алгоритм може бути застосований для розрахунку розмірів частинок при сумісному екстрагуванні інших багатокомпонентних сумішей рослинної сировини.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Дячок В. В., Іванків О. Л. Про співвідношення фаз при сумісному екстрагуванні суміші рослинної сировини // Фармац. журн. – 2007. – № 1. – С. 98–101.
2. Дячок В. В. Кінетика екстрагування суміші рослинної сировини // Там само. – 2001. – № 6. – С. 71–75.
3. Дячок В.В. Особливості досягнення рівноваги при екстрагуванні з твердих тіл клітинної будови. Вісник фармації. – 2001. – №3 (27). – С. 70.
4. Киселева Т. П. Вековые традиции народной медицины в современных седативных и анксиолитических лекарственных средствах. VIII Российский Национальный Конгресс “Человек и лекарство”. Материалы сателлитного симпозиума “Реализация вековых традиций народной медицины в современных седативных и анксиолитических средствах”. – М., 2001. – С. 8–21.

Надійшла до редакції 22.02.2012.

В. В. Дячок, О. Л. Іванків, І. Л. Дячок

ОБ УСЛОВИЯХ СОВМЕСТНОГО ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Ключевые слова: кинетика экстрагирования, кинетические уравнения, растительное сырье, звербой, валериана, боярышник, мята

Р Е З Ю М Е

Представлен метод аналитического расчета размеров частиц растительного сырья различных морфологических органов с целью одновременного достижения равновесия при совместном экстрагировании.

V. Dyachok, O. Ivankiv, I. Dyachok

ABOUT CONDITION OF COMPATIBLE OF EXTRACTION FROM MEDICAL RAW MATERIAL

Key words: kinetics of extracting, kinetic equation, raw material, Valeriana, Crataegus, Hypericum perforatum, Mentha piperita

S U M M A R Y

Analytical calculation of the particles size of vegetal raw materials method with the purpose of simultaneous achievement of equilibrium by joint extraction is described.

ПОШУК МОЖЛИВИХ РЕЧОВИН-МАРКЕРІВ СЕРЕД ЛЕТКИХ СПОЛУК ЛИСТЯ РОЗМАРИНУ ЛІКАРСЬКОГО (*ROSMARINUS OFFICINALIS* L.) З ВИКОРИСТАННЯМ МЕТОДУ ГАЗОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ З МАС-ДЕТЕКЦІЄЮ

Ключові слова: речовини-маркери, багатокомпонентні рослинні суміші, метод газової хроматографії з мас-детекцією, леткі речовини, листя розмарину лікарського

Розмарин лікарський (*Rosmarinus officinalis* L.) – ефірно-олійна рослина родини губоцвітних, яка має багатовікову історію використання як засіб для лікування хвороб різної етіології. В народній медицині багатьох країн світу широко застосовують такі цілющі властивості даної рослини як спазмолітичні, жовчогінні, бактерицидні властивості тощо [4, 5].

Одним з найважливіших медико-соціальних завдань сьогодення є підвищення адаптивних можливостей людини, що має велике значення особливо в умовах забруднення довкілля та посилення дії стресових чинників. У зв'язку з цим з'явилась велика кількість наукових досліджень, які присвячені вивченню тонізуючих та антиоксидантних властивостей витягів з розмарину [1, 7, 9].

Підтвердженням беззаперечної ефективності лікарських властивостей розмарину є включення даної рослинної сировини до складу багатокомпонентних лікарських засобів рослинного походження (БЛЗРП). Зокрема на фармацевтичному ринку України зареєстровані та добре зарекомендували себе більше десятка БЛЗРП, до складу яких входить розмарин лікарський [2, 3].

Зважаючи на те, що проблема стандартизації багатокомпонентних фітозасобів є однією з найбільш актуальних в сучасній фармації, виникла потреба розробити підходи до стандартизації розмарину лікарського в рослинних сумішах. Виходячи з того, що за даними літератури фармакологічна активність розмарину в значній мірі пов'язана з високим вмістом в сировині ефірних олій [1, 4, 7, 9], вважалось за доцільне провести пошук маркерів для стандартизації розмарину у сумішах саме серед компонентів даного класу біологічно активних речовин.

Тому *метою* нашої роботи був пошук маркерів для стандартизації рослинних сумішей серед летких сполук листя розмарину лікарського.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктом дослідження було листя розмарину лікарського, зібране в період цвітіння рослини в Автономній республіці Крим (Україна) в 2011 р.

Дослідження летких компонентів проводили за допомогою методу газової хроматографії з мас-детекцією [8, 10] на базі Національного інституту виноградарства і вина "Магарач" під керівництвом Виноградова Б. О. Підготовка досліджуваних зразків до хроматографування була виконана за методикою [6].

Хроматографічне вивчення досліджуваних екстрактів проводили на газовому хроматографі Agilent 6890 (США), обладнаному мас-спектрометричним детектором (модель 5973) за таких умов:

- капілярна колонка DB-5 з внутрішнім діаметром 0,25 мм і довжиною 30 м;
- газ-носій – гелій;

- швидкість газу-носія – 1,2 мл/хв;
- температура інжектора – 250 °С;
- температура печі 50 °С (час витримки 0 хв.), приріст температури 4 °С/хв до температури 320 °С (час витримки 0 хв).

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

Ідентифікацію досліджуваних компонентів виконували за мас-спектрами та часом утримування компонентів.

Результати дослідження та обговорення

Хроматограму, одержану в результаті хромато-мас-спектрометричного дослідження летких сполук листя розмарину лікарського представлено на рис. 1. Якісний склад і кількісний вміст ідентифікованих сполук досліджуваних об'єктів наведено у таблиці.

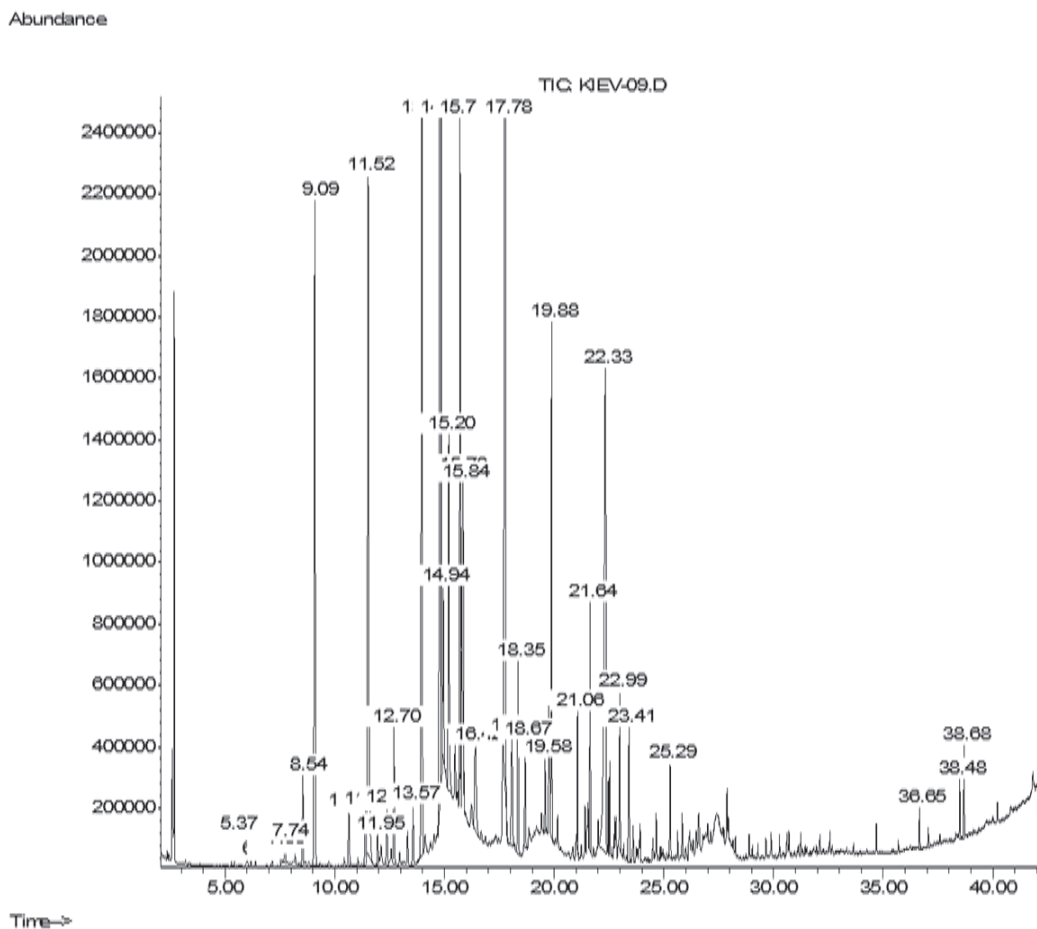


Рис. Хромато-мас-спектрометричне дослідження летких сполук листя розмарину лікарського

Як випливає з даних, представлених у таблиці, в екстракті листя розмарину звичайного ідентифіковано 40 летких сполук: моноциклічні та біциклічні монотерпеноїди, терпенові вуглеводні тощо.

Найбільшу концентрацію серед летких сполук листя розмарину лікарського має біциклічний монотерпеноїд борнеол, вміст якого становив 235,4 мг/кг сировини, або 15,949 % вмісту всіх летких сполук об'єкту дослідження. Дещо менший вміст має терпеноїд вербенон – 193,4 мг/кг сировини (13,103 % від всіх летких сполук розмарину).

Т а б л и ц я 1

Хімічний склад летких речовин розмарину лікарського

№ п/п	Час утримування	Компонент	Вміст, мг/кг сировини	Вміст (%) від загальної суми летких речовин
1	5.37	α -пінен	4,8	0,325
2	6.01	камфен	1,5	0,102
3	6.18	декан	0,7	0,047
4	6.38	вербенен	0,9	0,061
5	7.15	мірцен	1,7	0,115
6	7.56	1-октен-3-ол	1,5	0,102
7	7.73	Δ^3 -карен	2,8	0,190
8	8.54	лімонен	11,6	0,786
9	9.08	1,8-цінеол	103,5	7,012
10	10.64	транс-ліналоолоксид	8,5	0,576
11	11.39	цис-ліналоолоксид	8,1	0,549
12	11.52	ліналоол	115,6	7,832
13	11.95	п-, α -диметилстирен	3,9	0,264
14	12.37	фенілацетальдегід	8,1	0,549
15	12.69	філіфолон	17,7	1,200
16	13.56	2,3,3-триметил-3-циклопентен-ацетальдегід	8,3	0,562
17	13.97	хризантенон	111,8	7,574
18	14.8	борнеол	235,4	15,949
19	14.84	камфора	142,0	9,62
20	14.93	терпінен-4-ол	23,5	1,592
21	15.19	Пінокамфон	48,4	3,279
23	15.73	α -терпінеол	31,8	2,154
24	15.84	ізопінокамфон	26,0	1,762
25	16.41	пара-цимен-8-ол	22,6	1,531
26	17.78	вербенон	193,4	13,103
27	18.06	транс-оцименон	19,7	1,334
28	18.35	борнилацетат	23,1	1,565
29	18.67	карвон	11,7	0,793
30	19.58	α -копаєн	7,7	0,522
31	19.88	ізопіперитенон	56,0	3,794
32	21.06	β -каріофіллен	12,9	0,874
33	21.63	піперитенон	22,8	1,545
34	22.33	пара-ментадієн-6-он	126,3	8,557
35	22.99	мета-ментадієн-6-он	16,3	1,104
36	23.41	δ -кадинен	19,0	1,287
37	25.28	каріофіллоксид	10,1	0,684
38	36.65	гептакозан	3,8	0,257
39	38.48	нонакозан	5,3	0,359
40	38.68	сквален	8,6	0,583

Вміст біциклічного монотерпеноїду камфори в об'єкті дослідження становив 142,0 мг/кг сировини або 9,620 % від усіх летких сполук розмарину лікарського.

Також до мажоритарних речовин легкої фракції листя розмарину лікарського відносять наступні леткі сполуки: пара-ментадієн-6-он, ліналоол, хризантенон та 1,8-цинеол, вміст яких становив 126,3 мг/кг, 115,6 мг/кг, 111,8 мг/кг, та 103,5 мг/кг сировини відповідно, або 8,557 %, 7,832 %, 7,574 % та 7,012 % відповідно від усіх летких сполук розмарину лікарського.

Слід також зазначити, що сумарний вміст усіх сімох мажоритарних летких сполук розмарину лікарського становив близько 70 % від загальної кількості летких сполук, що ідентифіковані в об'єкті дослідження.

Виходячи з цього, саме серед мажоритарних сполук ефірної олії розмарину лікарського – борнеолу, вербенону, камфори, пара-ментадієн-6-ону, ліналоолу, хризантенону та 1,8-цинеолу необхідно проводити пошук маркерів, за допомогою яких можливо здійснити стандартизацію компонентів розмарину в рослинних сумішах.

Для більш детального вивчення можливостей використання вищезазначених летких компонентів як маркерів розмарину лікарського слід провести більш детальний аналіз впливу різних факторів (період заготівлі, термін зберігання, регіон зростання тощо) на їх наявність та вміст в об'єкті дослідження.

Також доцільно провести розроблення методик дослідження визначених маркерів в моносировині та рослинних сумішах розмарину лікарського з використанням фармакопейних методів аналізу, зокрема методу газо-рідинної хроматографії з полуменево-іонізаційною детекцією.

Висновки

1. В результаті проведеного аналізу ефірної олії листя розмарину лікарського було ідентифіковано 40 летких компонентів.

2. Мажоритарними компонентами ефірної олії листя розмарину лікарського є такі леткі речовини: борнеол, вербенон, камфора, пара-ментадієн-6-он, ліналоол, хризантенон та 1,8-цинеол, вміст яких становив 235,4 мг/кг, 193,4 мг/кг, 142,0 мг/кг, 126,3 мг/кг, 115,6 мг/кг, 111,8 мг/кг, та 103,5 мг/кг сировини, відповідно.

3. Сумарний вміст вищезазначених мажоритарних компонентів ефірної олії розмарину лікарського – близько 70 % від усіх летких сполук, ідентифікованих в рослині, і тому є доцільним проведення пошуку речовин-маркерів для стандартизації рослини в БЛЗРП саме серед наступних речовин: борнеолу, вербенону, камфори, пара-ментадієн-6-ону, ліналоолу, хризантенону та 1,8-цинеолу.

4. Для більш детального вивчення можливості використання вищезазначених летких компонентів як маркерів розмарину лікарського, слід провести більш детальний аналіз щодо впливу різних факторів (період заготівлі, термін зберігання, регіон зростання тощо) на їх наявність та вміст в об'єкті дослідження.

5. Доцільно провести розроблення методик дослідження визначених маркерів в моносировині та рослинних сумішах розмарину лікарського з використанням фармакопейних методів аналізу, зокрема методу газо-рідинної хроматографії з полуменево-іонізаційною детекцією.

ЛІТЕРАТУРА :

1. Головка М. П., Пенкіна Н. М., Колесник В. В. // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. – 2011. – № 4–6. – С. 8–11.

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

3. Компендиум 2009 - Лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Вікторова. – К.: Морион, 2009. – 2224 с.

4. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. Гродзінський А. М. – К.: Головна ред. УРЕ, 1989. – 544 с.

5. Попова Н. В., Литвиненко В. И., Кичимасова Я. С. // Фармаком. – 2009. – № 3. – С. 48–52.
6. Черногород Л. Б., Виноградов Б. А. // Растительные ресурсы. – 2006. – Т. 42, Вып. 2. – С. 61 – 68.
7. Ярош А. М., Тонковцева В. В., Куликова Я. А., Юркова О. Ф. // Бюллетень Никитского ботанического сада. – 2011. – Вып. 100. – С. 110–114.
8. Ajayi I. G., Olagunju J., Ademuyiwa O., Martins O. // J. Med. Plants Research. – 2011. – V. 5(9). – P. 1756–1761.
9. Okoh O., Sadimenko A., Afolayan A. // African Journal of Biotechnology. – 2011. – V. 10 (20). – P. 4207–4211.
10. Said S., Fernandez C., Greff S., Torre F., Derridj A. // Molecules. – 2011. – V. 16. – P. 2646–2657.

Надійшла до редакції 03.03.2012.

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

ПОИСК ВОЗМОЖНЫХ ВЕЩЕСТВ-МАРКЕРОВ СРЕДИ ЛЕТУЧИХ СОЕДИНЕНИЙ
РОЗМАРИНА ЛЕКАРСТВЕННОГО (*ROSMARINUS OFFICINALIS* L.) МЕТОДОМ
ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С МАСС-ДЕТЕКЦИЕЙ

Ключевые слова: вещества-маркеры, многокомпонентные растительные смеси, метод газовой хроматографии с масс-детекцией, листья розмарина лекарственного

РЕЗЮМЕ

С использованием метода газо-жидкостной хроматографии с масс-детекцией были проанализированы листья розмарина лекарственного. Среди летучих веществ указанного растительного сырья определены вещества-маркеры, с помощью которых возможна стандартизация растительных компонентов розмарина в смесях лекарственных растений.

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

SEARCH FOR POSSIBLE SUBSTANCE-MARKERS IN VOLATILE COMPOUNDS OF
ROSMARINUS OFFICINALIS L. BY METHOD GC-MS

Key words: substance-markers, multicomponent plant composition, GC-MS, volatile substances, leaves *Rosmarinus officinalis* L.

SUMMARY

Using the method of gas chromatography with mass-detection has been analyzed leaves *Rosmarinus officinalis* L. Among the volatile compounds of this herbal substance have been identified markers for standardization of *Rosmarinus officinalis* L. in the mixtures of herbes.

ТЕРПЕНОЇДНИЙ СКЛАД ЛИСТЯ ДЕЯКИХ ПРЕДСТАВНИКІВ РЯДУ *PRATENSES* ПІДРОДУ *SCLAREA* РОДУ *SALVIA*

Ключові слова: терпеноїди, листя, шавлія лікарська, підрид *Sclarea*, рід *Salvia*

Лікування інфекційних захворювань залишається актуальною проблемою сучасної медицини та фармації. За даними ВООЗ (WHO, 2010), смертність хворих унаслідок інфекційних хвороб займає друге місце у світі. У пошуках ефективних засобів боротьби з інфекціями одним із найбільш перспективних напрямів є впровадження лікарських препаратів, які виявляють поряд з антибактеріальною дією також імуномодельовальну активність, що характерно для рослинних засобів, зокрема представників роду *Salvia*.

Рід шавлія (*Salvia*) налічує близько 600 видів, з них на території України зустрічається 30. Офіційною сировиною в нашій країні є листя шавлії лікарської (*S. officinalis*). Батьківщиною шавлії лікарської є Мала Азія, звідки рослина розповсюдилась узбережжям Середземномор'я. На території України в дикому вигляді вона не зустрічається, але добре культивується [1].

Препарати з листя шавлії виявляють антимікробну та протизапальну активності [2, 3]. Фармацевтична промисловість насамперед використовує листя шавлії лікарської, ефірну олію, настойку, екстракт «Сальвін». Також отримують ефірну олію шавлії мускатної (*S. Sclarea*, підрод *Sclarea*), яка має широкий спектр антимікробної дії.

До цього підроду належать 44 види. Особливу увагу приділяють ряду *Pratenses*, який широко розповсюджений на території України, зокрема *S. pratensis*, *S. stepposa*, *S. sibthorpii* та *S. illuminata*. Тому метою нашої роботи було вивчення терпеноїдного складу деяких представників ряду *Pratenses* підроду *Sclarea* роду *Salvia* для встановлення можливості створення нових антимікробних засобів із цієї сировини.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були листя *S. pratensis*, *S. stepposa*, *S. sibthorpii* та *S. illuminata*, зібрані влітку 2010 року на території автономної республіки Крим (Україна).

Для отримання ефірної олії з досліджуваної сировини застосовували метод, який дозволяє виділити ефірну олію з невеликої кількості рослинної сировини [4]. Для відгону було використано віали «Agilent» на 22 мл (part number 5183-4536) з відкритими кришками і силіконовим ущільненням. Наважку 2,0–3,0 г рослинного матеріалу вміщували у віалу, заливали водою до половини об'єму. Віалу закривали кришкою з повітряним холодильником та кип'ятили впродовж 1 год на піщаній бані. Для запобігання втрат, мікрокількості ефірної олії, які були адсорбовані на внутрішній поверхні холодильника, двічі змивали 1–2 мл петролейного ефіру, змиви збирали у віалу.

Визначення якісного складу та кількісного вмісту терпеноїдів проводили за методом газової хроматографії з мас-детекцією, застосовуючи хроматограф Agilent Technology 6890 (ГХ) з мас-спектрометричним детектором 5973 (МС). Для аналізу використовували колонку HP-5 довжиною 30 м та внутрішнім діаметром 0,25 мм. Аналіз проводили за таких умов: термостат програмували від 50 °C до 250 °C зі швидкістю 4 °C/хв; температура інжектора – 250 °C; газ носій – гелій, швидкість потоку – 1 мл/хв; переніс від ГХ до МС прогрівали до 230 °C; температуру джерела підтримували 200 °C; електронну іонізацію проводили при 70 eV у ранжировці мас m/z 29 до 450. Ідентифікацію здійснювали на основі порівняння отриманих мас-спектрів з даними бібліотеки NIST05-WILEY (близько 500 000 мас-спектрів). Індeksi утри-

мання компонентів розраховували за результатами контрольних аналізів сполук з додаванням суміші нормальних алканів (C₁₀–C₁₈). Кількісний вміст кожного компонента у відсотках визначали методом внутрішньої нормалізації.

Результати дослідження та обговорення

Вихід ефірної олії розраховували за сумою всіх площ на хроматограмі. Вміст ефірної олії в листях *S. pratensis* становив 0,44%, *S. stepposa* – 0,32%, *S. sibthorpii* – 0,38% та в листях *S. illuminata* – 0,58%.

Результати дослідження хімічного складу леткої фракції листа *S. pratensis*, *S. stepposa*, *S. sibthorpii* та *S. illuminata* наведено в таблиці.

Таблиця

Хімічний склад леткої фракції листа деяких видів ряду *Pratenses* підроду *Sclarea* роду *Salvia*

№ з/п	Речовина	Час утримання, хв	Кількісний вміст, %			
			<i>S. pratensis</i>	<i>S. stepposa</i>	<i>S. sibthorpii</i>	<i>S. illuminata</i>
1	2	3	4	5	6	7
1	α-пінен	4,62	0,09	0,03	0,10	
2	камфен	4,80			0,16	
3	β-пінен	5,40			0,05	
4	етилкапронат	5,84			0,03	
5	декан	6,18	0,25	0,19	0,10	0,12
6	пара-цимен	6,42			2,20	
7	1,8-цинеол	6,60	0,32	0,06	0,03	
8	лімонен	6,65		0,10	0,03	
9	цис-2-гексен-1-ол ацетат	7,13			0,18	
10	октен-1-іл ацетат	7,17		0,13		
11	транс-гексен-1-ол ацетат	7,74			0,13	
12	дегідро-пара-цимен	8,12			0,13	
13	нонаналь	8,44	0,16		0,16	
14	β-туйон	8,76			0,05	
15	ундекан	8,95	0,45	0,70	0,21	0,46
16	пара-цимен-8-ол	10,86			0,50	
17	миртенол	11,28			0,05	
18	деканаль	11,57	0,07		0,08	
19	додекан	12,07	0,38	0,63	0,24	0,48
20	транс-2-деценаль	13,27	0,27	1,20	0,71	
21	тетрадекан	18,33	1,47	3,07	0,92	1,70
22	*	19,90	0,23	0,25	0,29	
23	пентадекан	20,65	0,38	0,48	0,29	0,29
24	гексадекан	22,53		0,41	0,26	
25	гептадекан	24,14		0,73	0,45	
26	пристан	24,29			0,42	
27	нор-фітан	24,48		0,57		
28	тетрадеканова кислота	25,09			0,60	
29	октадекан	25,58		0,51		0,29
30	фітан	25,76		0,95	0,63	
31	*	25,81				0,96
32	гексагідрофарнезиллацетон	25,98	2,28	2,25	1,60	2,12
33	цис-неофітадієн	26,06	0,61	0,98	1,97	0,62
34	транс-неофітадієн	26,61			0,58	
35	нонадекан	26,91		0,38		
36	ейкозен-3	26,98	1,01	0,86		
37	пальмітинова кислота	27,87	5,19	3,96	3,51	
38	етилпальмітат	27,92			0,42	
39	епі-маноліксид	28,01	0,47	0,54		

Продовження таблиці.

1	2	3	4	5	6	7
40	ейкозан	28,15	0,52	0,67	0,60	
41	лінолева кислота	28,32			0,94	
42	хенейкозан	29,31	1,15	1,43		
43	*	30,26	1,60			
44	докозан	30,43	1,40	0,95	0,52	0,48
45	*	30,63			1,55	
46	дегідроабієтинова кислота	31,45		0,19		
47	трикозан	31,50	1,56	0,86	0,52	
48	4,8,12,16-тетрамети- лгептадекан-4-олід	31,73		0,44		1,12
49	*	31,83	1,40			
50	тетракозан	32,52	1,17	0,67	0,50	0,41
51	пентакозан	33,50	1,29	0,98	0,55	0,45
52	гексакозан	34,45	1,01			0,48
53	гептакозан	35,38	3,50	2,41	1,26	1,24
54	*	36,25	1,11			
55	октакозан	36,26		0,41		
56	*	36,45		1,39		
57	*	36,54				4,17
58	*	36,65		1,20		
59	*	36,74				3,82
60	нонакозан	37,13	8,64	5,39	4,51	5,25
61	*	37,73	1,06			
62	*	37,94	1,78	1,33	0,84	
63	*	38,02				1,91
64	*	38,24	1,11	1,74		
65	*	38,32			2,25	2,10
66	5-окси-6,7-диметокси-3- (4-метоксифеніл)-4Н-1- бензопіран-4-он	38,44	3,43	7,10	3,41	9,68
67	стигмастан-3,5-дієн	38,53				3,67
68	гентріаконтан	38,75	10,28	15,50	10,49	18,53
69	дотріаконтан	39,51	4,33	3,61	2,86	4,96
70	*	39,54	1,38			
71	*	39,73		1,52	1,91	
72	*	40,06	3,09			
73	γ-сітостерол	40,09		4,09		3,05
74	*	40,13				2,63
75	*	40,16	1,89			
76	*	40,21			2,54	
77	тритріаконтан	40,28	16,73	13,12	11,62	22,93
78	*	40,34	4,22			
79	*	40,44	2,35			
80	олеан-18-єн	40,60			17,02	
81	*	40,68		4,37		
82	*	40,78				3,55
83	ізоолеан-18-єн	40,83			10,09	
84	*	41,04			2,44	
85	*	41,65			1,81	
86	*	41,86				2,51
87	*	42,09	1,01			
88	*	42,26	2,26			
89	*	42,46	1,60		1,13	
90	*	42,58	3,20	8,18		
91	*	42,68	1,24			
92	*	42,79			2,44	
93	*	43,00	1,08			
94	*	43,07		3,45		
95	*	44,86			1,13	

П р и м і т к а. * Речовину не ідентифіковано.

У листях *S. pratensis* виявлено 46 речовин, з яких 29 було ідентифіковано, у листях *S. stepposa* – 46 речовин, 37 з яких ідентифіковано; у листях *S. sibthorpii* – 56 речовин, 45 з яких ідентифіковано; у листях *S. silluminata* – 29 речовин, з яких ідентифіковано 21.

В и с н о в о к

Вивчено хімічний склад летких фракцій листя чотирьох видів ряду *Pratenses* підроду *Sclarea* роду *Salvia*. В досліджуваних об'єктах було виявлено 95 речовин, 58 з яких ідентифіковано.

Л И Т Е Р А Т У Р А :

1. Комарова В. Л. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. – Санкт-Петербург: Наука, 1991. – С. 72–83.

2. Кошовий О. М., Передерій Є. О., Гудзенко О. П. та ін. // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2010. – № 1. – С. 33–35.

3. Кошовий О. М., Передерій Є. О., Осолодченко Т. П. та ін. // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15, № 1. — С. 26–29.

4. Черногород Л. Б., Виноградов Б. А. // Растит. ресурсы. – 2006. – Т. 42, Вып. 2. – С. 61–68.

Надійшла до редакції 01. 02. 2012.

О. Н. Кошевой, Н. А. Комисаренко, А. М. Ковалева, Б. А. Виноградов

ТЕРПЕНОИДНЫЙ СОСТАВ ЛИСТЬЕВ НЕКОТОРЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РЯДА PRATENSES ПОДРОДА SCLAREA РОДА SALVIA

Ключевые слова: терпеноиды, листья, шалфей лекарственный, подрод *Sclarea*, род *Salvia*

Р Е З Ю М Е

Изучен качественный состав и количественное содержание летучей фракции листьев четырех видов ряда *Pratenses* подрода *Sclarea* рода *Salvia*. В листьях *S. pratensis* обнаружено 46 веществ, из которых 29 было идентифицировано, в листьях *S. stepposa* – 46 веществ, из которых идентифицировано 37; в листьях *S. sibthorpii* – 56 веществ, 45 из которых идентифицировано; в листьях *S. illuminata* – 29, из которых идентифицировано 21.

О. М. Koshoviy, М. А. Komisarenko, А. М. Kovaleva, В. А. Vinogradov

TERPENOIDS COMPOSITION OF LEAVES OF SOME REPRESENTATIVES OF PRATENSES OF SCLAREA OF GENUS SALVIA

Key words: terpenoids, leaves, *Sclarea*, genus *Salvia*

S U M M A R Y

The qualitative composition and quantitative contents of terpenoids from four species *Pratenses* of *Sclarea* leaves of genus *Salvia*. In *S. pratensis* leaves were discovered 46 substances, from which 29 were identified, in *S. stepposa* leaves – 46 substances, from which 37 were identified; in *S. Sibthorpii* leaves – 56 substances, 45 were identified; in *S. illuminata* leaves – 29, from which 21 were identified.