

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1

З М І С Т

МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА

- Соловійов О. С., Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Гудзенко О. П., Рухманова О. А.* Проблема науково-обґрунтування технологій екстемпоральної рецептури та шляхи її вирішення. Повідомлення І. Ретроспективний погляд на аспекти уніфікації екстемпоральної рецептури.....3
- Здорик О. А., Георгіяню В. А.* Світовий досвід розроблення монографій на лікарські засоби аптечного виготовлення22
- Давтян Л. Л., Попович В. П., Малецька З. В., Рева Д. В.* Декаметоксин і хлоргексидин на вітчизняному фармацевтичному ринку.....28

ФАРМАЦЕВТИЧНА СПАДЩИНА

- До 90-річчя з дня народження директора Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту (1977–1989 рр.) доктора фармацевтичних наук, професора Федора Андрійовича Конєва.....34

ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ПРАВО

- Шаповалов В. В., Шаповалова В. О., Шаповалов В. В., Рогожнікова О. В.* Безперешкодний доступ осіб з обмеженими фізичними можливостями до закладів аптечної мережі на засадах фармацевтичного права.....37

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

- Савченко Л. П., Вракін В. О., Кухтенко Г. П., Георгіяню В. А.* Дослідження реологічних властивостей комбінованої екстемпоральної мазі з гідрокортизону бутиратом.....44
- Жук О. В., Баранова І. І.* Розроблення технології сучасного антимікробного піномийного засобу.....49
- Манський О. А.* Розроблення складу та технології твердих желатинових капсул гепатопротекторної та імуномодулювальної дії.....56
- Хохлова К. О.* Дослідження з розробки технології настоянки для терапії ішемічної хвороби серця.....61

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

- Ісаєв С. Г., Єр'оміна Г. О., Таран С. Г., Шевельова Н. Ю.* Синтез, будова та фармакологічні властивості 9-(R-бензиліден)гідразино-5-нітроакридинів66
- Саліонов В. О., Авраменко А. І., Каплаушенко А. Г., Панасенко О. І., Книш С. Г.* Визначення констант іонізації солей, похідних 2-(4-R-5(тіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот....74

ФІТОХІМІЯ

- Кузнєцова О. В., Джан Т. В., Клименко С. В.* Дослідження противиразкової активності екстрактів листя айви (*Sudonia Miller*) і розроблення їхніх технологічних параметрів..... 81
- Малюгіна О. О., Мазулін О. В., Смойловська Г. П., Мазулін Г. В., Єренко О. К.* Компонентний склад та протимікробна дія ефірної олії суцвіть чорнобривців пряmostоячих (*Tagetes erecta L.*)... 86

ФАРМАКОЛОГІЯ

- Довгань Р. С.* Ультраструктура лівого шлуночка серця щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією у разі застосування периндоприлу..... 93

РЕЦЕНЗІЇ

- Підручник «Фармакотерапія» – незамінний помічник сучасного фармацевта. За редакцією Б. А. Самури та А. С. Свінцицького..... 103
- Правила для авторів..... 105

До відома авторів! Адреса редакції:

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

Свідоцтво про реєстрацію КВ 16485-4957ПР від 24.03.2010 р.
Журнал включено до переліку видань, визнаних ВАК України.
Постанова президії ВАК України від 30.03.2011 №1-05/3 (Бюлетень ВАК України, № 5, 2011).

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

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 1, січень-лютий, 2014. Науково-практичний журнал. Виходить шість разів на рік. Заснований у 1928 р. Видавець ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03151, м. Київ, вул. Ушинського, 40.
Рекомендовано до друку Науково-експертною радою Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України» 28.11.2013 р., протокол № 10.

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

Здано до набору 26.12.2013 р. Підписано до друку 05.02.2014 р. Формат 70x108/16.
Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 18.2. Обл. вид. арк. 13.0. Ум. фарбо-відб. 13.0.
Наклад 150. Зам. № 11652.

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

Адреса редакції: 03680, Київ-680, вул. Ежена Потьє, 14, кім. 205. Тел./факс. (044) 536-13-37.
Офіційний сайт «Фармацевтичного журналу»: <http://www.pharmjournal.info>

*О. С. СОЛОВІЙОВ*¹, канд. мед. наук, *О. І. ТИХОНОВ*², д-р фарм. наук, проф.,
*Т. Г. ЯРНИХ*², д-р фарм. наук, проф., *О. П. ГУДЗЕНКО*³, д-р фарм. наук, проф.,
*О. А. РУХМАКОВА*², канд. фарм. наук, доцент

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

² Національний фармацевтичний університет, м. Харків

³ Луганський державний медичний університет

ПРОБЛЕМА НАУКОВОГО ОБҐРУНТУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЙ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ РЕЦЕПТУРИ ТА ШЛЯХИ ЇЇ ВИРІШЕННЯ

П О В І Д О М Л Е Н Н Я І

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ ПОГЛЯД НА АСПЕКТИ УНІФІКАЦІЇ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ РЕЦЕПТУРИ

Ключові слова: екстемпоральна рецептура, уніфікація, історичні аспекти

Державне нормування виробництва лікарських препаратів являє собою комплекс вимог, узаконених відповідними документами, до якості лікарських засобів, допоміжних речовин і матеріалів, технологічного процесу і лікарських препаратів як до готового продукту. Неналежний склад лікарського препарату, неправильне його виготовлення чи дозування можуть призвести до зниження або втрати лікувального ефекту чи навіть до появи токсичної дії лікарського препарату [9, 18].

Склад лікарських препаратів визначається відповідними прописами. В аптечній практиці склад прописів екстемпоральних лікарських засобів нормується рецептом лікаря. Рецепт є підставою для відпуску з аптек лікарських препаратів і застосування їх хворими, виходячи з вказівок лікаря щодо дозування і порядку прийому, з урахуванням індивідуального підходу до хворого. Складання кожного рецепта потребує від лікаря серйозного і вдумливого відношення, оскільки недбало або неправильно виписаний рецепт може викликати складнощі та затримку приготування і відпуску лікарського препарату [3, 11].

Отже, екстемпоральна рецептура значною мірою залежить від практичного досвіду медичного спеціаліста і тому потребує постійного аналізу. Різноманіття лікарських прописів, різний рівень підготовки лікарів, стереотипи, що склались в їх практичній діяльності зумовлюють необхідність кваліфікованої оцінки використовуваної екстемпоральної рецептури. Результати такого аналізу мають доводитись до відома усіх медичних і фармацевтичних працівників [15].

Метою роботи є проведення ретроспективного аналізу аспектів уніфікації екстемпоральної рецептури та вивчення сучасного стану нормативної бази, яка регламентує технологію екстемпоральних лікарських засобів.

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

Дослідження виконували з використанням архівних інформаційних матеріалів, даних джерел літератури та матеріалів власних досліджень. Використовували загальноприйняті емпіричні методи досліджень.

Результати дослідження та обговорення

З метою уніфікації екстемпоральної рецептури у багатьох країнах, зокрема й в Україні, видають офіційні збірники найбільш раціональних і перевірених лікарняним досвідом лікарських прописів. При чому номенклатура таких збірників періодично переглядається і поновлюється з урахуванням змін арсеналу лікарських субстанцій і досягнень практичної медицини [6, 8].

Мануали (від лат. *manualis* – ручний, тобто посібник) являють собою збірники прописів лікарських форм, не включених у діючу Фармакопею. Досить часто в мануалах наведено коротку технологію описуваних лікарських препаратів. Вони мають характер офіційних, напівофіційних і неофіційних видань, оскільки можуть видаватися і суспільними (професійними) організаціями, і окремими вченими.

Перший довідник рецептурних екстемпоральних прописів було видано Народним комісаріатом охорони здоров'я РРФСР у 1930 р. під назвою «Список лікарських формул». Список був затверджений Вченою медичною радою НКЗ РРФСР і містив 241 рецептурний пропис [17].

Лікарям було рекомендовано використовувати у своїй роботі саме ці прописи, але одночасно не ущемлялись їх права на творчий підхід до надання лікарняної допомоги, а за необхідності дозволялось виходити за рамки офіційного списку.

Перший радянський «Фармацевтичний мануал» було видано у 1949 р. У ньому містяться найпоширеніші складні лікарські засоби, відомі під визначеними умовними назвами, часто пов'язані з прізвищами лікарів, які вперше запропонували ці прописи.

До них відносяться, наприклад, прописи мікстури Бехтерева, краплі Зеленіна і багато інших. Всього 405 прописів, що виражені в раціональних лікарських формах і у своєму складі містять доступні інгредієнти, переважно вітчизняного походження [4].

Другу частину мануала складає список із 70 прописів, компоненти яких між собою були несумісні у фізичному чи хімічному відношенні, а також прописи, у виготовленні яких були деякі особливості («ускладнені» рецепти).

У 1993 р. НДІ фармації та ДП «Фармімекс» було організовано роботу з підготовки до видання Збірника уніфікованих лікарських прописів. Для цього було створено комісію, до якої увійшли спеціалісти в області медицини і фармації: проф. В. К. Лепяхін (голова), А. Г. Чесноков, канд. фарм. наук, доцент А. Д. Апазов, проф. Е. І. Панченко (замісники), Т. В. Довгополова, академік П. В. Сергєєв, чл.-кор. РАМН В. Г. Кукес, проф. А. А. Кириченко, проф. О. В. Груша, проф. Ю. М. Овчинников, канд. мед. наук І. С. Вахман, проф. В. Н. Мордовцев, канд. мед. наук Н. П. Кірбасова, проф. Г. А. Самсигіна, Л. Ф. Гнатюк, Л. С. Аполонова, канд. фарм. наук А. В. Грибодова, канд. фарм. наук В. М. Сало та ін.

Створення довідника здійснювали за участю територіальних об'єднань «Фармація» і фармацевтичних інститутів, а також фармацевтичних факультетів Азербайджанського державного медичного університету ім. Н. Нариманова, Алтайського державного медичного університету, Вітебського медичного інституту, Запорізького державного медичного інституту, Казанського державного медичного університету ім. С. В. Курашова, Кишинівського державного медичного інституту, Львівського державного медичного інституту, Пермського фармацевтичного інституту, Рязанського державного медичного університету ім. І. П. Павлова, Таджикиського державного медичного інституту ім. Абу Ібн-Сіні, Сибірського державного медичного університету, Туркменського державного медичного університету, Української фармацевтичної академії, Ярославської державної медичної академії [5].

Критерієм для включення пропису до збірника слугувала частота його використання. Всього було відібрано 2 359 прописів, які розподілили за лікарськими формами, а в їх межах – за терапевтичними групами. Весь масив піддали експертній оцінці, в результаті якої кількість прописів, рекомендованих до включення у збірник, скоротилась до 728. Збірник уніфікованих лікарських прописів було рекомендовано Міністерством охорони здоров'я СРСР до практичної роботи як лікарям, так і фармацевтам (наказ Міністерства охорони здоров'я СРСР № 223 від 12 серпня 1991 р. «Про затвердження збірника уніфікованих лікарських прописів»).

Аналогічні мануали видають в інших країнах, зокрема «Pharmaceutical Formulas», виданий у 1944 р. в Англії, в одному його томі більш ніж 10 000 прописів. Серед закордонних видань можна відзначити *Formulaire de Magistrale du Syndicat (FMS, 1992 р.)* – збірник рецептів лікарських засобів, складений комісією французьких фармацевтів, яка забезпечує його видання і поширення.

Цікава структура цього збірника: прописи ліків класифіковано на розділи по лікарських формах, а в кожному розділі прописи лікарських форм класифіковано по захворюваннях. Збірник включає пам'ятку лікарям про правила виписування рецептів з обов'язковим зазначенням назви збірника.

«Formules Magistrales» (APIC, 1994 р.) – виданий асоціацією незалежних фармацевтів із Шарлеруа-Віль. Збірник містить прописи найрозповсюдженіших ліків, які готують за рецептом, із зазначенням їх вартості.

Автори звертають увагу лікарів, що прописують ліки, на дози, які можуть бути змінені в кожному конкретному випадку. Довідник включає відомості про нові правила відпуску лікарських засобів.

Рецептурний довідник нідерландських аптек «Formularium Nederlandse Apothekers» (FNA), який вперше було опубліковано у 1967 р., є, незважаючи на те, що пройшло вже багато років, незамінним посібником для лікарів і фармацевтів. У прописах цього довідника визначається якість виготовлених ліків, чітко вказуються усі етапи процесу їх приготування.

Цей рецептурний довідник для зручності користування видано як у книжковому виді, так і в електронному. Він регулярно поповнюється новими прописами, розробленими на підставі постійного практичного досвіду і фармацевтичного співробітництва між лікарями і фармацевтами. Стандартні прописи FNA складаються на підставі джерел літератури і практичних досліджень, при цьому увага приділяється не лише фармацевтичним і технологічним аспектам, а також й фармакотерапевтичним і токсикологічним факторам [7, 26].

До числа сучасних неофіційних видань України відноситься опублікований у 1999 р. «Справочник экстенпоральной рецептуры. Аллопатия и гомеопатия» авторів Р. В. Богатирьової, О. І. Тихонова, В. П. Черних, Т. Г. Ярних, О. С. Богуцької, В. О. Соболевої, Н. Ф. Орловецької, І. Є. Постольника, Л. А. Христинко, С. О. Тихонової, Л. І. Яковенко, О. С. Данькевич (за редакцією акад. О. І. Тихонова). У ньому вперше узагальнено і систематизовано понад 2 000 прописів екстенпоральної рецептури лікарських засобів. Особливу увагу приділено новим лікарським препаратам, якими збагатилась вітчизняна медицина за останні роки.

Довідник включає сімнадцять розділів, які містять систематизований виклад екстенпоральної рецептури за захворюваннями. У розділах I–XVI наведено рецептурні прописи твердих, рідких і м'яких лікарських форм, лікарських препаратів, що готують в асептичних умовах, включено магістральні прописи, названі за прізвиськом автора або за назвою установи, яка їх запропонувала [12].

У кожному розділі вказано назви захворювань, за яких рекомендується раціональне комбіноване застосування екстемпоральних препаратів. Така система розгляду фармакотерапевтичних властивостей ліків є зручною для проведення сумісних консультацій лікарів і клінічних провізорів з точки зору вибору препаратів для індивідуальної фармакотерапії.

У XVII розділі наведено гомеопатичну екстемпоральну рецептуру для терапії різних захворювань як в гострій, так і у хронічній стадії з урахуванням модальності, морфологічних і фізіологічних особливостей організму, яка є результатом багаторічної практики і перевірена на сумісність компонентів та ефективність терапевтичної дії.

У додатках наведено витяги з наказів МОЗ України, вищі разові та добові дози отруйних і сильнодійних лікарських речовин для дорослих і дітей, номенклатуру гомеопатичних лікарських засобів, предметний покажчик лікарських засобів [12].

З огляду на те, що в Україні в роботу аптек впроваджують вимоги Належної аптечної практики (НАП), які визначають необхідність функціонування системи забезпечення якості екстемпорально виготовлених лікарських форм, а саме умов, технологічного процесу і контролю якості, у 2000 р. вийшло вже друге видання цього довідника «Екстемпоральна рецептура (технологія, застосування)» у 4-х частинах (табл. 1) [14, 16].

Видання «М'які лікарські форми» авторів О. І. Тихонова, Т. Г. Ярних, О. В. Лукієнко, Л. М. Подорожної, Н. В. Живори, Н. Ф. Орловецької, О. С. Данькевич, В. О. Соболевої (за ред. акад. О. І. Тихонова) містить рецептуру найрозповсюдженішої групи м'яких лікарських форм: лініментів, мазей, гелів, паст, які виготовляють в умовах аптек екстемпорально за індивідуальними прописами або як внутрішньоаптечна заготовка.

Т а б л и ц я 1

Методичні рекомендації щодо приготування ліків в умовах аптек

№ з/п	Назва розробки	Нормативний документ	Кількість рецептурних прописів
1	М'які лікарські форми: Екстемпоральна рецептура	затв. МОЗ України (від 5 лютого 2003 р.)	108
2	Тверді лікарські форми: Екстемпоральна рецептура	затв. МОЗ України (від 5 лютого 2003 р.)	173
3	Асептичні лікарські форми: Екстемпоральна рецептура	затв. МОЗ України (від 25 вересня 2004 р.)	58
4	Рідкі лікарські форми: Екстемпоральна рецептура	затв. МОЗ України (від 25 вересня 2004 р.)	123

Прописи екстемпоральних ліків систематизовано за видами лікарських форм і відповідно до дисперсологічної класифікації за типами дисперсних систем. У методичних рекомендаціях на допомогу працівникам аптек наведено для кожного рецепта оптимальний варіант технології (з паспортами письмового контролю), оформлення до відпуску і застосування препаратів.

Видання «Тверді лікарські форми» авторів О. І. Тихонова, Т. Г. Ярних, С. В. Гриценко, Н. Ф. Орловецької, Л. І. Вишневіцької, Л. М. Подорожної, Т. В. Калініченко, В. К. Яковенко, О. С. Данькевич, О. В. Лукієнко, В. А. Якущенко (за ред. акад. О. І. Тихонова) містить екстемпоральні прописи порошків та зборів, наведені з опти-

мальним варіантом технології (з паспортами письмового контролю) і оформленням до відпуску. Екстемпоральні прописи систематизовано за нозологічними групами з указівкою застосування.

Видання «Асептичні лікарські форми» авторів О. І. Тихонова, Л. В. Бондаревої, Т. Г. Ярних, Н. Ф. Орловецької, С. О. Тихонової, О. С. Данькевич, С. С. Нуйкіної, О. В. Лукієнко, Н. М. Омельченко, Л. І. Зінченко (за ред. акад. О. І. Тихонова і проф. Т. Г. Ярних) охоплює найпоширенішу групу лікарських препаратів для ін'єкцій, очних крапель та мазей, які виготовляють екстемпорально або як внутрішньоаптечна заготовка, а також деякі лікарські форми з антибіотиками.

У методичних рекомендаціях наведено оптимальний варіант технології асептичних лікарських препаратів з паспортами письмового контролю, якісний та кількісний аналіз, який відповідає нормативним документам МОЗ України, а також оформлення до відпуску, умови зберігання та їх застосування. Лікарські препарати, наведені в цьому виданні, систематизовано за застосуванням та фармакологічною дією.

Видання «Рідкі лікарські форми» авторів О. І. Тихонова, Т. Г. Ярних, Н. Ф. Орловецької, В. О. Соболевої, Л. І. Вишневської, О. В. Лукієнко, О. С. Смирнової (за ред. акад. О. І. Тихонова і проф. Т. Г. Ярних) містить прописи рідких лікарських форм для зовнішнього і внутрішнього застосування на водних і неводних розчинниках, систематизованих за дисперсологічною класифікацією, які включають істинні розчини, розчини високомолекулярних речовин і гетерогенні дисперсні системи: суспензії, емульсії та водні витяжки.

Оскільки гарантією високої якості екстемпоральних лікарських препаратів є дотримання норм технологічного процесу їх виготовлення, необхідно контролювати всі стадії виготовлення від початкового до кінцевого моменту виконання кожної технологічної операції. Здійснюючи контроль за виробництвом лікарських препаратів, держава встановлює єдині вимоги та специфікації до лікарських засобів, допоміжних речовин і матеріалів [20, 21, 25].

Виготовлення лікарських засобів в аптеках Європейського Союзу здійснюється згідно зі стандартами НАП. Першу настанову щодо НАП «Стандарти якості аптечних послуг» було розроблено у 1991 р. і прийнято Міжнародною фармацевтичною федерацією у 1993 р.

На основі цього документа в 1996 р. Фармацевтичною групою ЄС було розроблено документ щодо НАП (Good pharmacy practice (GPP) in community and hospital pharmacy settings) для Європи, в якому особливу увагу було приділено країнам ЄС. У 1998 р. цей документ було видано під назвою «Належна аптечна практика в комунальних і лікарняних аптеках» (Good pharmacy practice in Europe. Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU), Community pharmacists) [19, 22].

На сьогодні існують два документа, прийнятих PIC/S (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme – Міжнародна система співробітництва фармацевтичних інспекцій). Вимоги, викладені в першому документі «Виробництво лікарських засобів в аптеках», стосуються всіх лікарських препаратів: стерильних і нестерильних, виготовлених екстемпорально чи про запас, які не мають офіційної реєстрації для обігу на ринку.

У ньому відображено поточний стан справ, і він не є бар'єром для технічних інновацій чи іншого вдосконалення. Другий документ містить керівні принципи вимог до процесів виготовлення лікарських засобів в асептичних умовах з використанням закритих методів. Періодично ці документи переглядаються та актуалізуються [23, 24].

В Україні вимоги НАП до виготовлення нестерильних, стерильних і асептич-

них лікарських засобів викладено у двох методичних рекомендаціях за ред. акад. О. І. Тихонова і проф. Т. Г. Ярних, які затверджено Наказом МОЗ України № 391 від 03.08.2005 р. (табл. 2).

Структуру цих методичних рекомендацій наведено на рисунку.

Велику увагу у цих виданнях приділено питанням належної документації, яка у разі виготовлення екстемпоральних ліків становить істотну частину системи забезпечення їхньої якості. Документація допомагає уникнути помилок і дає змогу простежити процес виготовлення лікарських засобів [1, 2].

Задача документації – дати змогу іншому фармацевту у майбутньому приготувати такий самий пропис. Документи мають регламентувати виготовлення ліків, активні інгредієнти у препаратах, та особисту відповідальність фармацевта за активність препарату. Ця документація має зберігатись стільки, скільки зберігаються рецепти, згідно з терміном, встановленим державним законом.

Виробничі записи – це записи про індивідуально виготовлені препарати. Запис має містити назву, фармакологічну активність, дозування препарату, усі інгредієнти та їх кількості, обладнання, необхідне для виготовлення препарату, якщо потрібно. Обов'язково вказують ініціали фармацевта, який приготував препарат та який перевіряв виготовлення, дату виготовлення, номер рецепта, термін придатності [7, 10].

Т а б л и ц я 2

**Методичні рекомендації щодо приготування ліків в умовах аптек,
затверджені МОЗ України**

№ з/п	Назва розробки	Нормативний документ	Автори
1	Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек	Наказ МОЗ України № 391 від 03.08.2005 р.	Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Черних В. П., Пасічник М. Ф., Демченко І. Б., Лукієнко О. В., Орловецька Н. Ф., Азаренко Ю. М., Підпружников Ю. В., Шакіна Т. М., Нікітюк В. Г., Гудзь Н. Я.
2	Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек	Наказ МОЗ України № 391 від 03.08.2005 р.	Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Черних В. П., Пасічник М. Ф., Демченко І. Б., Бондарева Л. В., Орловецька Н. Ф., Руденко В. В., Коритнюк Р. С., Підпружников Ю. В., Шакіна Т. М., Нікітюк В. Г., Гудзь Н. Я.

Технологічні інструкції мають містити порядок змішування, температуру, тривалість та інші аспекти, що впливають на виготовлення препарату. У технологічній інструкції має бути вказано термін придатності, упаковку, умови зберігання, дані контролю якості, назву та фармакологічну активність виготовленого препарату, посилання на виробничі записи та кількості інгредієнтів. Також має бути надано інформацію про загальну кількість виготовлених лікарських форм.

В аспекті підвищення якості екстемпоральних лікарських засобів в Україні дослідженнями з розробки нових складів і технології екстемпоральних прописів ліків займаються такі відомі науковці: Перцев І. М., Дмитрієвський Д. І., Калинюк Т. Г., Гудзенко О. П., Волох Д. С., Сятиня М. Л., Коритнюк Р. С., Христенко Л. А., Шевченко Л. Д., Гудзь Н. І., Руденко В. В. та ін.

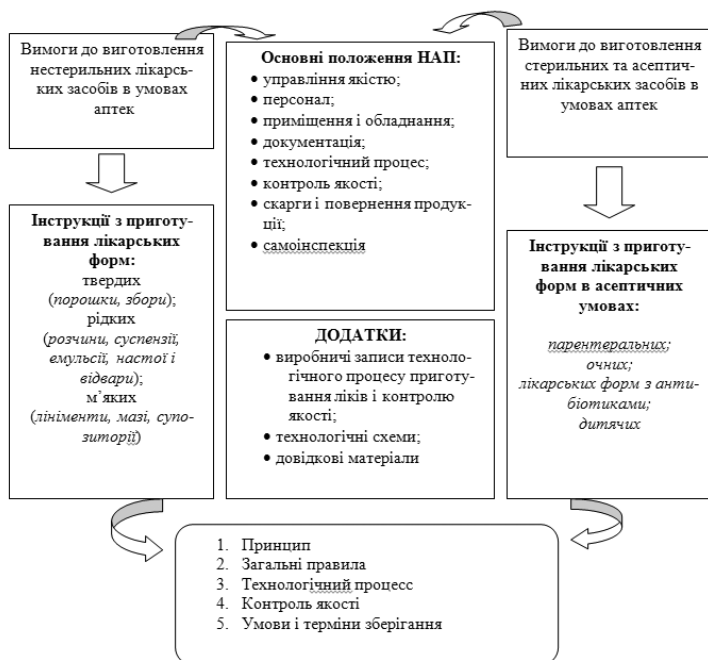


Рис. Структура методичних рекомендацій «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» і «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек»

У Національному фармацевтичному університеті таку роботу здійснюють на кафедрах аптечної технології ліків і технології ліків колективом авторів під ред. акад. О. І. Тихонова і проф. Т. Г. Ярних. На сьогодні створено ряд інформаційних листів, які регламентують технологічний процес нових прописів екстемпоральних ліків (табл. 3). Вказані матеріали затверджено Укрмедпатентінформом МОЗ України.

Т а б л и ц я 3

Перелік інформаційних листів на екстемпоральні прописи

Назва інформаційного листа, автори	Склад пропису	Фармакологічна дія
1	2	3
<i>М'які лікарські засоби</i>		
Інформ. лист «Технологія виготовлення стоматологічного гелю з препаратом прополісу в умовах аптек», № 64-2003, Тихонов О. І., Козир Г. Р., Живора Н. В.	Фенольного гідрофобного препарату прополісу 2,5–3,5 г Спирт етиловий 95%-й 5,0–10,0 г Пропіленгліколю 20–30 г Карбополу 0,8–1,2 г Трометамолу 0,25–0,35 г Води очищеної до 100 мл	Протизапальна, антимікробна
Інформ. лист «Технологія та контроль якості мазі Пролідоксид в умовах аптеки», № 152-2004, Ярних Т. Г., Хохленкова Н. В.	Фенольного гідрофобного препарату прополісу у перерахунку на 50% вміст суми фенольних сполук та суху речовину 5,0 г Лідокаїну гідро хлориду 5,0 г Поліетиленоксиду-400 72,0 г Поліетиленоксиду-1500 18,0 г	Протизапальна, ранозагоювальна, місцевоанестезуюча

Інформ. лист «Технологія гомеопатичної мазі в умовах аптек», № 111-2007, Тихонов О. І., Чорна Н. А.	Отрути бджолоїної 0,1 г Олії горіху волоського 14,0 г Ефірні олії 2,0 г Настойки прополісу 10 мл Ланоліну 4,0 г	Протизапальна, антиалергічна
Інформ. лист «Склад та технологія екстемпоральної мазі для лікування atopічного дерматиту», № 160-2007, Ярних Т. Г., Горова О. А.	Трава череди 3,0 г Олія шипшини 10,0 г Ефірна олія ромашки 5 крап. Гліцерин 10,0 г Твін-80 1,5 г ВЖС 8,5 г Вазелін 15,0 г Вода очищена до 100,0 мл	Протизапальна, антиалергічна
Інформ. лист «Удосконалення технології пасти Теймурова», № 161-2007, Орловецька Н. Ф., Ляпунова О. О.	Кислота борна 7 ч Натрію тетраборат 7 ч Кислота саліцилова 1,4 ч Цинку оксид 25 ч Тальк 25 ч Гексаметилентетрамін 3,5 ч Формалін 3,5 ч Свинцю ацетат 0,3 ч Гліцерин 12 ч М'ятна олія 0,3 ч Вода очищена 12 ч Емульгатор 3 ч	Дезінфікуюча, підсушувальна, дезодоруюча
Інформ. лист «Технологія виготовлення комбінованого гелю протизапальної дії з нестероїдним протизапальним засобом та отрутою бджолоїною в умовах аптек», № 181-2007, Тихонов О. І., Михайленко В. В.	Отрути бджолоїної 0,01% Німесулід 1,0% Ефірної олії сосни сибірської 2,0% Гелевої основи (карбопол 974 Р, розчин аміаку 10%, вода очищена, пропіленгліколь) 96,99%	Протизапальна, хондропротекторна
Інформ. лист «Технологія виготовлення комбінованої мазі протизапальної дії з амікацину сульфатом та не стероїдним протизапальним засобом для лікування ран різної етіології в умовах аптек», № 1-2008, Тихонов О. І., Доровський В. О.	Амікацину сульфату 0,5 г Бензалконію хлориду 0,5 г Німесулід 1,0 г Лідокаїну гідрохлориду 4,0 г Поліетиленоксиду-1500 та поліетиленоксиду-400 (3:7) до 100,0 мл	Протизапальна, антимікробна
Інформ. лист «Технологія виготовлення екстемпоральної мазі з мезатоном для лікування аденоїдів у дітей», № 101-2009, Ярних Т. Г., Чушенко В. М., Смирнова О. С., Кривохижа І. Ю.	Мезатон 0,2 г Ментол 0,4 г Цинку оксид 2,4 г Ланолін 40,0 г Вазелін 60,0 г	Місцева судинозвужувальна, анестезувальна, антисептична, в'язуча, підсушувальна
Інформ. лист «Склад і технологія виготовлення екстемпоральної мазі для лікування дерматологічних захворювань», № 102-2009, Ярних Т. Г., Гаркавцева О. А.	Корені солодки 2,0 г Ефірна олія ромашки 0,5 г Ефірна олія чайного дерева 0,5 г Олія кукурудзяна 20,0 г Віск бджолоїний промисловий 1,0 г ОС-20 1,2 г МГД-90 6,8 г 1,2-Пропіленгліколь 30,0 г Вода очищена до 100,0 мл	Протизапальна, антиалергічна, антимікробна

<p>Інформ. лист «Виготовлення мазі Філетол в умовах аптеки», № 141-2009, Ковальов В. В., Чуєшов В. І.</p>	<p>Екстракту хлорофіліпту густого 1,00 г Етакридину лактату 0,30 г Декспантенолу 2,50 г Твін-80 1,00 г Води очищеної 5,00 мл Пропіленгліколю 5,00 г Поліетиленоксиду-400 51,12 г Поліетиленоксиду-1500 34,08 г</p>	<p>Антимікробна, протизапальна, репаративна</p>
<p>Інформ. лист «Технологія виготовлення та контроль якості в умовах аптек екстемпоральної гідрофобної маzewої основи», № 69-2011, Ярних Т. Г., Гаркавцева О. А., Чушенко В. М.</p>	<p>Ланолін безводний 10,0 г Віск бджолиний 4,0 г МГД 6,0 г Вазелін 80,0 г</p>	<p>Напівфабрикат для приготування м'яких лікарських форм</p>
<p>Інформ. лист «Склад і технологія виготовлення нової екстемпоральної мазі з густим екстрактом кори дуба та ефірною олією коріандру», № 163-2011, Ярних Т. Г., Хохленкова Н. В., Буряк М. В.</p>	<p>Густий екстракт кори дуба (в перерахунку на 20% вміст пірогалолу і суху речовину) 3,0 г Коріандру олія ефірна 0,5 г Гліцерин 10,0 г Рицинова олія 5,0 г Гідрогенізована рицинова олія 5,0 г Поліетиленоксид-4000 4,0 г Поліетиленоксид-1500 51,0 г Поліетиленоксид-400 до 100,0 г</p>	<p>Протизапальна, мембраностабілізуюча, антимікробна</p>
<p>Інформ. лист «Склад і технологія виготовлення нової екстемпоральної мазі з соком каланхое і густим екстрактом кори дуба», № 164-2011, Ярних Т. Г., Хохленкова Н. В., Буряк М. В.</p>	<p>Густий екстракт кори дуба (в перерахунку на 20% вміст пірогалолу і суху речовину) 3,0 г Сік каланхое 4,0 г Гліцерин 10,0 г Поліетиленоксид-4000 4,0 г Поліетиленоксид-1500 58,0 г Поліетиленоксид-400 до 100,0 г</p>	<p>Протизапальна, антимікробна, ранозагоювальна</p>
<p>Інформ. лист «Технологія виготовлення комбінованої мазі хондропротекторної дії в умовах аптек», № 18-2012, Тихонов О. І., Міщенко І. О.</p>	<p>Глюкозаміну гідрохлориду 3,0% Ібупрофену 3,0% Алантаїну 1,0% Ментолу (левомекол) 1,0% Етанолу 96%-го 10% N-метилпіролідону 5,0% Ніпагіну 0,1% Ніпазолу 0,03% Натрію метабісульфіту 0,25% Основи емульсійної до 100 мл</p>	<p>Протизапальна</p>
<p>Інформ. лист «Склад та технологія приготування ранозагоювального гелю в умовах аптек», № 119-2012, Хохленкова Н. В., Ярних Т. Г., Купріянова О. М.</p>	<p>Густого екстракту кори дуба 5,0 г Натрію альгінату 2,0 г Поліетиленоксиду-400 2,0 г Води для ін'єкцій 91,0 мл</p>	<p>Регенерувальна, гемостатична, дренажна, протизапальна</p>

<p>Інформ. лист «Розробка технології мазей з розчином анальгіну за утрудненими екстемпоральними прописами», № 120-2012, Орловецька Н. Ф., Данькевич О. С., Хамбатова О. М.</p>	<p><u>Пропис № 1</u> <i>Rp.: Sol. analgini 50% 20 ml</i> <i>Aquae purificatae 60 ml</i> <i>Vaselini</i> <i>Lanolini anhydrici ana 25,0 g</i> <u>Пропис № 2</u> <i>Rp.: Sol. analgini 50% 10 ml</i> <i>Succi Aloes 40 ml</i> <i>Vaselini 10,0 g</i> <i>Lanolini anhydrici 20,0 g</i></p>	<p>Аналгезуюча</p>
<p>Інформ. лист «Технологія виготовлення мазей з нафталаном для лікування діатезу», № 121-2012, Рубан О. А., Орловецька Н. Ф., Орловецька Є. О.</p>	<p><u>Склад № 1</u> <i>Naphthalani 5,0 g</i> <i>Lanolini anhydrici</i> <i>Vaselini ana 10,0 g</i> <u>Склад № 2</u> <i>Naphthalani 20,0 g</i> <i>Zinci oxydi</i> <i>Talci ana 10,0 g</i> <i>Vaselini 30,0 g</i> <u>Склад № 3</u> <i>Ichthyoli 1,0 g</i> <i>Naphthalani 5,0 g</i> <i>Pastae Zinci 25,0 g</i></p>	<p>Протизапальна, антиалергійна</p>
<p>Інформ. лист «Розробка технології екстемпоральних мазей з рициновою олією», № 84-2013, Орловецька Н. Ф., Данькевич О. С., Ніконова С. Г.</p>	<p><u>Склад № 1</u> <i>Rp.: Sulfuris 2,0 g</i> <i>Picis liquidae 1,0 g</i> <i>Olei Ricini 10,0 g</i> <i>Vaselini 5,0 g</i> <u>Склад № 2</u> <i>Rp.: Sulfuris</i> <i>Picis liquidae ana 5,8 g</i> <i>Acidi salicylici 2,0 g</i> <i>Olei Ricini</i> <i>Lanolini anhydrici</i> <i>Vaselini ana 28,8 g</i> <u>Склад № 3</u> <i>Rp.: Sulfuris 11,5 g</i> <i>Acidi salicylici 5,0 g</i> <i>Olei Ricini 33,5 g</i> <i>Vaselini 50,0 g</i></p>	<p>Протизапальна</p>
<p>Супозиторії, несарії</p>		
<p>Інформ. лист «Технологія виготовлення супозиторіїв з ліпофільним екстрактом обніжжя бджолиного в умовах аптек», № 65-2003, Тихонов О. І., Щєбликіна Л. І.</p>	<p>Фенольного гідрофобного препарату прополісу 0,1 г Ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного 0,05 г Бутилоксіанізол 0,005 г Основи саломас:віск бджолиний (95:5) до 3,0 г</p>	<p>Простатопротекторна</p>
<p>Інформ. лист «Технологія виготовлення супозиторіїв з прополісом та олією обліпиховою в умовах аптек», № 109-2007, Тихонов О. І., Черних Ю. В.</p>	<p>Фенольного гідрофобного препарату прополісу 0,05 г Олії обліпихової 0,05 г Твіну-80 0,8 г Основи супозиторної Поліетиленоксид-1500: Поліетиленоксид-400 (9:1) до 3,0 г</p>	<p>Протизапальна, антибактеріальна</p>

Інформ. лист «Технологія виготовлення супозиторіїв з медом ліофілізованим, обніжжям бджолиним та кислотою бурштиною в умовах аптек», № 110-2007, Тихонов О. І., Тимченко А. Ю.	Меду ліофілізованого 0,130 г Обніжжя бджолиного 0,120 г Кислоти бурштинової 0,05 г	Антиатеросклеротична
Інформ. лист «Технологія виготовлення супозиторіїв з фенольним гідрофобним препаратом прополісу та обніжжям бджолиним в умовах аптек», № 215-2008, Тихонов О. І., Біліченко О. В.	Фенольного гідрофобного препарату прополісу 0,1 г Ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного 0,05 г Пропіленгліколю 0,3 г Диметилсульфоксиду 0,04 г Бутилоксіанізолу 0,005 г Супозиторної основи саломас: віск бджолиний (95:5) до 3,0 г	Простатопротекторна
Інформ. лист «Склад та технологія приготування екстемпоральних супозиторіїв з парацетамолом на основі вітепсолу», № 224-2010, Ярних Т. Г., Чушенко В. М., Смирнова О. С., Лисогор Ю. С.	Парацетамол 0,25 або 0,50 г Вітепсол до отримання супозиторіїв масою 1,5 або 3,0 г	Жарознижувальна, знеболювальна
Інформ. лист «Технологія виготовлення в умовах аптек песаріїв із метронідазолом та олією чайного дерева», № 173-2011, Левачкова Ю. В., Ярних Т. Г., Чушенко В. М.	Метронідазол 0,25 г Олія чайного дерева 0,10 г Твін-80 0,09 г Поліетиленоксид-1500 та Поліетиленоксид-400 (9:1) до отримання песарію масою 3,0 г	Антимікробна, протизапальна, репаративна
Інформ. лист «Склад та технологія приготування супозиторіїв з простатопротекторною дією в умовах аптек», № 15-2012, Ярних Т. Г., Толочко К. В.	Екстракт кори осики сух. 0,300 г Цинку сульфат гептагідрат 0,100 г α-Токферолу ацетат 0,100 г Пропіленгліколь 0,300 г Лецитин 0,300 г Твердий жир типу А до отримання супозиторія масою 3,0 г	Простатопротекторна
Інформ. лист «Склад та технологія приготування песаріїв антимікробної, антимікотичної та протизапальної дії в умовах аптек», № 115-2012, Ярних Т. Г., Левачкова Ю. В., Чушенко В. М.	Кліндаміцина фосфат 0,100 г Метронідазол 0,150 г Флуконазол 0,100 г Олія обліпихи 0,200 г Твін-80 0,200 г Поліетиленоксид-1500 та Поліетиленоксид-400 (9:1) до отримання песарію масою 4,0 г	Антимікробна, антимікотична, протизапальна
Інформ. лист «Склад та технологія приготування двошарових песаріїв Фітовагін в умовах аптек», № 118-2012, Ярних Т. Г., Левачкова Ю. В., Чушенко В. М., Гриценко С. В.	<u>Оболонка: 2,44</u> Олія чайного дерева 0,100 г Ефірна олія ромашки 0,100 г Основа: вітепсол 2,04 г Парафін 0,20 г <u>Стрижень 1,56</u> Алое екстракт водний 0,50 мл Основа Поліетиленоксид-1500 та Поліетиленоксид-400 (9:1) 1,06 г	Антимікробна, протизапальна, репаративна

Інформ. лист «Технологія виготовлення антигістамінних супозиторіїв з лоратадину та токоферолу для дітей молодшого віку в умовах аптек», № 6-2013, Тихонов О. І., Білошицька І. В.	Лоратадину гідрохлориду 0,005 г Масляний розчин 30% а-Токоферолу ацетату 1 кр. Супоциру до 1,5 г	Антигістамінна, протизапальна та імуностимулювальна
Інформ. лист «Склад та технологія приготування дитячих супозиторіїв на основі природної сировини в умовах аптек», № 168-2013, Ярних Т. Г., Мельник Г. М.	Сухий екстракт солодкового кореня 0,25 г Олія чайного дерева 0,01 г Ефірна олія ромашки 0,01 г Твін-80 0,05 г Лецитин 0,10 г Вода очищена 0,10 мл Твердий жир до 1,15 г	Протизапальна, імуномодулювальна
Очні лікарські форми		
Інформ. лист «Розробка технології вітамінних очних крапель з консервантами», № 125-2010, Орловецька Н. Ф., Гладух Є. В., Данькевич О. С.	Рибофлавіну 0,002 г Кислоти аскорбінової 0,02 г Глюкози 0,2 г Ніпагіну 0,025 г Ніпазолу 0,075 г Води очищеної 10 мл	Активуюча енергетичні та обмінні процеси, нормалізуюча функції клітинних мембран, антиоксидантна, збільшуюча продукцію та обмін водянистої вологи, регулююча судинну проникність, протизапальна
Назальні лікарські форми		
Інформ. лист «Технологія виготовлення назальних крапель з олійним розчином хлорофіліпту», № 162-2011, Орловецька Н. Ф., Данькевич О. С.	Р-ну хлорофіліпту олійного 2% 10,0–20,0 мл Твіну-80 4,0–10,0 г Води очищеної до 100,0 мл	Антимікробна
Рідкі лікарські форми		
Інформ. лист «Склад і виготовлення пероральної суспензії із силіксом в умовах аптек», № 179-2004, Тихонов О. І., Ходарченко Г. Б., Вишневіська Л. І.	Силіксу 4,0 г Полівінілпіролідону 0,5 г Кислоти сорбінової 0,1 г Кислоти лимонної 0,2 г Натрію сахаринату 0,1 г Ароматизатору барбарисового харчового 0,1 г Води очищеної до 100 мл	Протидіарейна
Інформ. лист «Технологія виготовлення водного витягу прополісу з медом ліофілізованим в умовах аптек», № 180-2007, Тихонов О. І., Унгурян Л. М.	Водного витягу прополісу 100,0 мл Меду ліофілізованого 1,0 г	Протизапальна, дезінтоксикаційна

Інформ. лист «Технологія виготовлення настойки на основі личинок огнівки бджолоїної в умовах аптек», № 116-2012, Тихонов О. І. Богуцька О. Є.	Личинок огнівки бджолоїної 200,0 г 70%-го Етанолу 1 114 мл до отримання 1 000 мл настойки	Протитуберкульозна
Тверді лікарські форми		
Інформ. лист «Склад і технологія приготування гранул з отрутою бджолоїною в умовах аптек», № 83-2006, Тихонов О. І., Пасічник М. Ф., Чорна Н. А.	Аріс С-5 0,1 г Допоміжні речовини: – цукрові гранули 100,0 г – спирт етиловий 70% 0,1 г	Протинабрякова
Інформ. лист «Технологія приготування порошку «Силібор» гепатопротекторної дії в умовах аптек», № 16-2008, Зубченко Т. М., Тихонов О. І.	Силібору 10,0 г Лактози 80 10,0 г	Гепатозахисна
Інформ. лист «Технологія виготовлення в умовах аптек капсул Апінін андрогенної дії», № 148-2010, Тихонов О. І., Ромась К. П.	Л-аргінін 9,75 г Фенольний гідрофобний препарат прополісу 1,5 г Допоміжних речовин (аеросилу, кальцію стеарату, магнію карбонату основного легкого, лактози моногідрату модифікованої) до 12,0 г	Андрогенна
Інформ. лист «Технологія виготовлення гранул Апі-Андрогран в умовах аптек», № 16-2013, Тихонов О. І., Бербек В. Л.	Л-аргініну 15,0 г Перга 7,5 г Настойка прополісу 27 мл Допоміжні речовини: (аеросил, пектин яблуневий, лактоза, ароматизатор харчовий мигдаль) 75,0 г	Андрогенна

Окрім того, технологія препаратів за екстемпоральними прописами наводиться також у статтях, які публікуються науковцями у наукових і науково-популярних журналах, наприклад, доцентами кафедри технології ліків Орловецькою Н. Ф. та Даникевич О. С. (табл. 4).

У статтях наведено загальні правила приготування різноманітних лікарських форм та докладну технологію окремих рецептурних прописів. Технологію кожного препарату подано постадійно окремими кроками, які супроводжуються фотоілюстраціями.

**Статті у науково-практичних виданнях щодо технології екстемпоральної
рецептури**

Назва статті	Журнал	Склад пропису
1	2	3
Авторские прописи в экстемпоральной рецептуре	Современная фармация. – 2012. – № 2. – С. 29–31.	<u>Мікстура Шмідта</u> <i>Rp.: Inf. rad. Valerianae ex 4,0 200 ml</i> <i>Coffeini-natrii benzoatis 0,2 g</i> <i>Natrii bromidi 2,0 g</i> <i>M. D. S.</i> По 1 столовій ложці 2–3 рази на день
Порошки в экстемпоральной рецептуре	Современная фармация. – 2012. – № 4. – С. 69–71.	<u>Порошки Розентула</u> <i>Rp.: Acidi ascorbinici 0,05 g</i> <i>Acidi nicotiniци 0,01 g</i> <i>Riboflavini 0,01 g</i> <i>Tiamini bromidi 0,08 g</i> <i>Sacchari 0,2 g</i> <i>M. f. Pulvis</i> <i>D. t. d. № 50</i> <i>S.</i> По 1 порошку 3 рази на день після їди
Суспензии в современной экстемпоральной рецептуре	Современная фармация. – 2012. – № 5. – С. 56–57.	<i>Rp.: Spiritus aethylici 70% 30 ml</i> <i>Sulfuris praecipitati 5,0 g</i> <i>Glycerini 10,0 g</i> <i>Spiritus camphorati 10 ml</i> <i>M. D. S.</i> Втирати в шкіру голови
Приготовление линиментов в аптеке	Современная фармация. – 2012. – № 8. – С. 53–55.	<u>Лінімент Вишневського</u> <i>Rp.: Xeroformii</i> <i>Picis liquidae Betulae ana 1,5 g</i> <i>Olei Ricini ad 50,0 ml</i> <i>Misce. Da. Signa.</i> Для нанесення на рани
Капли для внутреннего применения	Фармацевт-практик. – 2013. – № 1. – С. 49.	<u>Краплі Зеленіна</u> <i>Rp.: Tincturae Belladonnae 5 ml</i> <i>Tincturae Convallariae</i> <i>Tincturae Valerianae ana 10 ml</i> <i>Kali bromidi 3,0 g</i> <i>Mentholi 0,2 g</i> <i>Misce. Da. Signa.</i> По 25 крапель 3 рази на день
Натуральные средства для лечения ринита: эмульсия хлорофиллипта	Фармацевт-практик. – 2013. – № 2. – С. 46–47.	<i>Rp.: Sol. Chlorophyllipti oleosae 25,0 ml</i> <i>Tweeni-80 5,0 g</i> <i>Aquae purificatae 20 ml</i> <i>M. D. S.</i> По 3–4 краплі в кожную ніздру 3–4 рази на день

1	2	3
Лекарство своими руками: приготовление противопростудного сбора	Фармацевт-практик. – 2013. – № 3. – С. 54–55.	<p><i>Rp: Fol. Salviae</i> <i>Fol. Rubi</i> <i>Fructi Rosae caninae</i> <i>Fructi Ribi nigri ana 20,0 g</i> <i>Ol. Menthae gttis XV</i> <i>M. f. species.</i> <i>D. S.</i> 2 дес. ложки на склянку окропу; настоювати 30 хв в тепломu місці і процідити. Випити за 2 прийоми</p>
Приготовление комбинированных мазей в аптеке	Фармацевт-практик. – 2013. – № 4. – С. 51–52.	<p><u>Мазь Преображенського</u> <i>Rp.: Ephedrini hydrochloridi 0,2 g</i> <i>Streptocidi</i> <i>Sulfadimesini</i> <i>Norsulfasoli ana 1,0 g</i> <i>Camphorae 0,06 g</i> <i>Olei Eucalypti gttis IV</i> <i>Basis emulsionis 20,0 g</i> <i>M. ut fiat unguentum</i> <i>D. S.</i> Мазь для носу</p>
Приготовление гомогенных мазей	Фармацевт-практик. – 2013. – № 7–8. – С. 49–49.	<p><u>Мазь Бом-Бенге</u> <i>Rp.: Mentholi 4,0 g</i> <i>Methylii salicylatis 21,0 g</i> <i>Vaselini 75,0 g</i> <i>Paraffini 4,0 g</i> <i>Misce, fiat unguentum</i> <i>Da. Signa.</i> Мазь втирати у хворий суглоб</p>
Приготовление водных растворов. Раствор Люголя	Фармацевт-практик. – 2013. – № 9. – С. 58–59.	<p><u>Розчин Люголю</u> <i>Rp.: Iodi 1,0 g</i> <i>Kalii iodidi 2,0 g</i> <i>Aquae purificatae 20 ml</i> <i>Misce. Da. Signa.</i> Для змащування слизової оболонки глотки</p>
Экстемпоральная рецептура. Микстура Павлова	Фармацевт-практик. – 2013. – № 10. – С. 56–57.	<p><u>Мікстура Павлова</u> <i>Rp.: Natrii bromidi 0,5 g</i> <i>Coffeini-natrii benzoatis 0,25 g</i> <i>Aquae purificatae 100 ml</i> <i>Misce. Da. Signa.</i> По 1 столовій ложці 3 рази на день</p>
Экстемпоральная рецептура. Пилюли Шерешевского	Фармацевт-практик. – 2013. – № 12. – С. 46–47.	<p><i>Rp.: Iodi 0,01 g</i> <i>Kalii iodidi 0,1 g</i> <i>Extr. et pulv. rad. Glycyrrhizae q.s.</i> <i>ut fiant pilulae № 30</i> <i>Da. Signa.</i> По 1 пілюлі 2 рази на день</p>

За науковим напрямом технологічних кафедр НФаУ «Розробка технології екстемпоральної рецептури» захищено дисертаційні роботи (Гриценко С. В., «Теоретичне обґрунтування та оптимізація аптечного виготовлення ліків в сучасних умовах», 2005 р., керівник – акад. О. І. Тихонов; Лукієнко О. В., «Розробка технології екстемпоральних прописів м'яких лікарських форм та мазі на основі прополісу і янтарної кислоти», 2005 р., керівник – проф. Т. Г. Ярних; Пасічник М. Ф., «Створення гомеопатичного лікарського засобу на основі бджолоїної отрути», 2007 р., керівник – акад. О. І. Тихонов), низка дисертацій виконується в теперішній час.

Таким чином, на підставі проведеного аналізу можна стверджувати, що створення нормативної бази, яка регламентує технологію екстемпоральних лікарських засобів сприяє підвищенню їхньої якості, вдосконаленню виробничої діяльності аптек, а також покращенню лікарського забезпечення населення в плані індивідуального підходу до лікування хворого.

В и с н о в к и

Проведено ретроспективний аналіз аспектів уніфікації екстемпоральної рецептури, яка значною мірою залежить від практичного досвіду медичного спеціаліста і потребує постійного аналізу.

Висвітлено сучасний стан нормативної бази, яка регламентує технологію екстемпоральних лікарських засобів. Показано, що її створення і розширення сприяє підвищенню якості екстемпоральних ліків, вдосконаленню виробничої діяльності аптек, покращенню лікарського забезпечення населення.

Л І Т Е Р А Т У Р А

Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Метод. рек. 2-ге вид. / *За ред. О. І. Тихонова, Т. Г. Ярних.* – К.: МОЗ України, 2005. – 98 с.

Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек: Метод. рек. 2-ге вид. / *За ред. О. І. Тихонова, Т. Г. Ярних.* – К.: МОЗ України, 2005. – 76 с.

Власенко І. О. Екстемпоральне виготовлення – візитна картка класичної аптеки // Фармацевт-практик. – 2007. – № 5. – С. 2–4.

Егорова С. Н. Аптечное изготовление: лекарственные формы, не имеющие промышленных аналогов // Новая аптека. Эффективное управление. – 2007. – № 6. – С. 39–42.

Чекман І. С., Горчакова Н. О., Кава Т. В., Кисельова О. Г. Екстемпоральна рецептура: ефективний напрямок індивідуалізації лікування хворих / *Мат. наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми екстемпоральної рецептури», 27–28 вересня 2007 р.* – Харків: Вид-во НФаУ, 2007. – С. 13–14.

Екстемпоральне виготовлення лікарських засобів в Україні: сучасний стан та перспективи [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://amm.net.ua/ekstemporalne-vigotvorennya-likiv.html>

Сятиня М. Л., Попович В. П., Бабський А. А., Глуценко О. М. Екстемпоральне виготовлення ліків: проблеми та шляхи їх вирішення / *Мат. наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми екстемпоральної рецептури», 27–28 вересня 2007 р.* – Харків: Вид-во НФаУ, 2007. – С. 15–16.

Громовик Б. П., Мокрянин С. М., Терещук С. І., Мірошнікова І. О. Перспективи розвитку аптечної служби України з огляду на можливу Євроінтеграцію // *Фармац. журн.* – 2007. – № 1. – С. 3–9.

Ярных Т. Г., Тихонов А. И., Гаркавцева О. А., Романенко Н. В. Принципы приготовления лекарственных препаратов в условиях аптек // Провизор. – 2009. – № 21. – С. 24–29.

Каленюк Т. Г., Білоус С. Б., Люта М. Л., Чолій Л. Ф. Проблеми виготовлення екстемпоральних лікарських засобів / Мат. наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми екстемпоральної рецептури», 27–28 вересня 2007 р. – Харків: Вид-во НФаУ, 2007. – С. 17–24.

Тихонов А. И., Черных В. П., Будникова Т. Н., Ярных Т. Г. Современные проблемы приготовления экстемпоральных лекарств в аптеках Украины / Там само. – Харків: Вид-во НФаУ, 2007. – С. 6–14.

Справочник экстемпоральной рецептуры / Под ред. *А. И. Тихонова*. – К.: Морион, 1999. – 496 с.

Сучасні проблеми екстемпоральної рецептури: Мат. наук.-практ. конф. (Харків, 27–28 вересня 2007 р.). – Харків: Вид-во НФаУ, 2007. – 236 с.

Тихонов А. И., Ярных Т. Г. Нормативно-технологические аспекты приготовления экстемпоральных лекарственных препаратов / Al. Vi-lea Congres Al Farmacistilor din Republica Moldova. Chisinau. – 2009. – С. 69–71.

Тихонов О. І., Ярных Т. Г. Сучасний стан і перспективи екстемпорального приготування ліків в умовах аптек // Фармац. журн. – 2004. – № 5. – С. 42–46.

Тихонов О. І., Ярных Т. Г., Лукієнко О. В. Удосконалення нормативної бази, що регламентує приготування екстемпоральних ліків / Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. статей. – Запоріжжя, 2006. – Вип. XV, Т. 2. – С. 140–143.

Тихонов О. І., Ярных Т. Г., Лукієнко О. В. Дослідження з удосконалення технології екстемпоральних ліків // Вісник фармації. – 2005. – № 3 (43). – С. 3–8.

Ярных Т. Г., Горова О. А., Романенко Н. В. Вимоги Фармакопей США та ДФУ до виготовлення ліків в умовах аптек // Провизор – 2008. – № 11. – С. 52–56.

British Pharmacopoeia. – London : HMCО, 2009. – V. 1–4. – 10952 p.

Vail J., Naddeo A. M., Kinget R. et al. Compounding Around the World // Inter. J. Pharm. Compounding. – 2008. – N 2. – P. 102–115.

European Pharmacopoeia. – Suppl. 5.8. – Strasbourg: Council of Europe, 2004. – 2570 p.

Good Pharmacy Practice (GPP) in developing countries. Suoolemetary guidelines for stepwise implementation. – FIP Community Pharmacy Section, 1999.

Hinkle A. R., Newton G. D. Compounding in the Pharmacy curriculum: beyond the basics // Inter. J. Pharm. Compounding. – 2004. – May, June. – P. 181.

Miller D. G. Legislative / regulatory update from the International Academy of Compounding Pharmacists // Ibid. – 2012. – V. 16, N 1. – P. 50–52.

United State Pharmacopoeia. – XXIV ed. – Rockville: The United State Pharmacopoeial, 2000. – 2569 p.

Vogler S., Arts D., Habl C. Community pharmacy in Europe: Lessons from deregulation – case studies. – Vienna: Identic, 2006. – 13 p.

Надійшла до редакції 13. 01. 2014.

А. С. Соловьев¹, А. И. Тихонов², Т. Г. Ярных², А. П. Гудзенко³, О. А. Рухмакова²

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

² *Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

³ *Луганский государственный медицинский университет*

ПРОБЛЕМА НАУЧНОГО ОБОСНОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ РЕЦЕПТУРЫ И ПУТИ ЕЕ РЕШЕНИЯ

С О О Б Щ Е Н И Е

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ВЗГЛЯД НА АСПЕКТЫ УНИФИКАЦИИ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ РЕЦЕПТУРЫ

Ключевые слова: экстемпоральная рецептура, унификация, исторические аспекты

А Н Н О Т А Ц И Я

Экстемпоральная рецептура в значительной степени зависит от практического опыта и требует постоянного анализа, результаты которого должны доводиться до сведения всех медицинских и фармацевтических работников.

Цель работы – проведение ретроспективного анализа унификации экстемпоральной рецептуры, изучение современного состояния нормативной базы, регламентирующей технологию экстемпоральных лекарственных средств.

Исследования осуществляли с использованием архивных информационных материалов, данных литературы и материалов собственных исследований авторов, используя общепринятые эмпирические методы.

С целью унификации экстемпоральной рецептуры во многих странах, в том числе и на Украине, издаются официальные сборники лекарственных прописей, номенклатура которых периодически пересматривается и обновляется.

Первый справочник рецептурных экстемпоральных прописей «Список лекарственных формул», содержащий 241 рецептурную пропись, был издан в 1930 г. Первый советский «Фармацевтический мануал» был издан в 1949 г. В нем содержались распространенные лекарственные средства, известные под определенными условными названиями.

В 1993 г. проводилась работа по подготовке «Сборника унифицированных лекарственных прописей», который содержал 728 унифицированных прописей и был рекомендован Министерством здравоохранения СССР к практической работе (приказ № 223 от 12. 08. 91 г.).

Аналогичные мануалы издавались и в других странах: «Pharmaceutical Formulas» (Англия, 1944 г.), «Formulaire de Magistrale du Syndicat» (Франция, 1992 г.), «Formules Magistrales» (APIC, 1994 г.), «Formularium Nederlandse Apothekers» (Нидерланды, 1967 г.) и т. д.

К числу современных неофициальных изданий Украины относится опубликованный в 1999 г. «Справочник экстемпоральной рецептуры. Аллопатии и гомеопатия» под ред. акад. А. И. Тихонова. В нем впервые обобщены и систематизированы более 2 000 прописей рецептуры лекарственных средств.

С учетом внедрения в работу аптек требований Надлежащей аптечной практики (НАП), в 2000 г. вышло уже 2-е издание этого справочника «Экстемпоральная рецептура (технология, применение)» в 4-х частях. Требования НАП к приготовлению нестерильных, стерильных и асептических лекарственных форм изложены в двух методических рекомендациях под ред. акад. А. И. Тихонова и проф. Т. Г. Ярных, утвержденных Приказом МЗ Украины № 391 от 03. 08. 2005 г.

В аспекте повышения качества экстемпоральных лекарств в Украине проводится работа по разработке составов и технологии новых прописей. Создается ряд информационных писем, регламентирующих их технологический процесс, и утвержденных Укрмедпатентинформом МЗ Украины.

Кроме этого, технология экстемпоральных препаратов приводится и в статьях, публикуемых учеными в научных и научно-популярных журналах, а также в диссертационных работах.

Таким образом, на основании проведенного анализа можно утверждать, что создание нормативной базы, регламентирующей технологию экстемпоральных лекарств, способствует повышению их качества, совершенствованию производственной деятельности аптек, а также улучшению лекарственного обеспечения населения в плане индивидуального подхода к лечению больного.

*A. S. Solovyev*¹, *A. I. Tikhonov*², *T. G. Yarnykh*², *O. P. Gudzenko*³, *O. A. Rukhmakova*²

¹ *Shupyk National Medical Academy of Post-graduate Education, Kyiv*

² *National University of Pharmacy, Kharkiv*

³ *Lugansk State Medical University*

PROBLEMS OF SCIENTIFIC SUBSTANTIATION OF EXTEMPORANEOUS FORMULATIONS TECHNOLOGIES AND WAYS OF ITS SOLUTION

PART I

RETROSPECTIVE VIEW ON THE UNIFICATION ASPECTS OF EXTEMPORANEOUS FORMULATIONS

Key words: extemporaneous formulations, unification, historical aspects

ABSTRACT

Extemporaneous formulations largely depend on practical experience and require constant analysis, the results of which should be reported to all the medical and pharmaceutical workers.

The aim of the work is a retrospective analysis of unification of extemporaneous formulations; study the current state of the regulatory framework of extemporaneous preparations technology. Studies were performed using archival information materials, literature data and materials from our studies using conventional empirical methods.

In order to unify the extemporaneous formulations in many countries, including Ukraine, are published official collections of medicinal prescriptions, the range of which is periodically reviewed and updated.

The first guide of extemporaneous formulations «List of medicinal formulas» containing 241 formulations was published in 1930. The first Soviet «Pharmaceutical Manual» was published in 1949; it contained the widely used medicines, known under certain conventional names.

In 1993, was organized a work to prepare the «Compendium of the dosage prescriptions», which contained 728 standardized prescriptions and was recommended by the Ministry of Health to the practical work (order No. 223 from 08. 12. 91).

Similar manuals were issued in other countries: «Pharmaceutical Formulas» (England, 1944), «Formulaire de Magistrale du Syndicat» (France, 1992), «Formules Magistrales» (APIC, 1994), «Formularium Nederlandse Apothekers» (Netherlands, 1967), etc.

Among modern informal publications in Ukraine refers published in 1999 «Handbook of extemporaneous formulations. Allopathy and homeopathy» edited by acad. A. I. Tikhonov. It was first compiled and systematized over 2,000 prescriptions of extemporaneous medicines.

In view of the introduction into the work of pharmacies requirements of Good Pharmaceutical Practice (GPP) in 2000 was published already 2-nd edition of this handbook «Extemporaneous formulations (technology, use)» in 4 parts. GPP requirements to the technology of non-sterile, sterile and aseptic medicines are described in the two methodical recommendations edited by acad. A. I. Tikhonov and prof. T. G. Yarnykh and approved by the Order of the Ministry of Public Health of Ukraine No. 391 from 03. 08. 2005.

In the aspect of improving the quality of extemporaneous drugs in Ukraine is conducted a work on the development of compositions and technologies of new extemporaneous formulations. It creates a series of newsletters, regulating their production process, and approved by the Ministry of Public Health of Ukraine.

Besides, technology of extemporaneous preparations is also contained in articles published by scientists in scientific and popular journals as well as in dissertations.

Thus, on the basis of this analysis it can be argued that the establishment of the regulatory framework of extemporaneous drugs technology enhances their quality, improving production activities of pharmacies, as well as improve the drug supply of the population in terms of individualized treatment of the patient.

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

СВІТОВИЙ ДОСВІД РОЗРОБЛЕННЯ МОНОГРАФІЙ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ

Ключові слова: лікарські засоби аптечного виготовлення, стандартизація, показники якості, Фармакопея

Практика виготовлення та контролю якості лікарських засобів (ЛЗ) в умовах аптеки і ЛЗ промислового виробництва значно відрізняється [1, 2]. Основними відмінностями ЛЗ аптечного виготовлення від ЛЗ промислового виробництва є: об'єм виготовлення, нетривалий термін придатності, різноманітний склад прописів, проведення розрахунків безпосередньо перед виготовленням, використання експрес-методів контролю якості та ін. У зв'язку з чим нагальними проблемами стандартизації та виготовлення ЛЗ аптечного виготовлення є: відмінність стандартів у різних країнах, необхідність мінімізації ризиків для пацієнта, різниця у якості одного і того самого пропису у різних аптеках, прогнозованість результату лікування, періодичний перегляд стандартів виготовлення та контролю якості, удосконалення системи відклику ЛЗ неналежної якості. Створення загального підходу до системи забезпечення якості ЛЗ аптечного виготовлення є дуже важливим етапом розвитку фармації, оскільки впровадження єдиних стандартів могло б гарантувати їх якість, безпеку та ефективність [2]. На семінарах експертів Європейської фармакопеї розглядають питання узгодження термінології, що стосується виготовлення та контролю якості лікарських засобів в умовах аптек [3]. Так під терміном екстемпоральний ЛЗ розуміють продукт, що видається одразу після виготовлення та не зберігається у вигляді аптечної заготовки. Аптечна заготовка – продукт, що виготовляють та зберігають в аптеці та доступний для відпуску. Офіційний пропис – добре відомий пропис на ЛЗ, що виготовляють в умовах аптеки відповідно до пропису, який затверджено Державною Фармакопеею, та відпускають пацієнту за запитом (рецептом). Таким чином, поняття ЛЗ аптечного виготовлення узагальнює всі ЛЗ, що виготовляють в аптеці, як екстемпоральні, так і про запас.

Виходячи з досвіду країн світу, сучасними методами забезпечення якості ЛЗ аптечного виготовлення є впровадження Належної виробничої практики (GMP), Належної аптечної практики (GPP), формування фармакопейної концепції щодо якості екстемпоральних ЛЗ (ЕЛЗ), створення національних формулярів (НФ), гармонізація із загальними фармакопейними статтями, узгодження переліку екстемпоральної рецептури, розроблення монографій на офіційні прописи та їх включення до національної частини Фармакопеї або розроблення окремих формулярів з обов'язковим додержанням вимог Фармакопеї [1, 4]. Під час впровадження систем GMP та GPP у практику виробничих аптек ретельну увагу приділяють таким питанням, як [4]: якість активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та допоміжних матеріалів; відповідальність за забезпечення якості ЛЗ при виготовленні; вимоги

до приміщень, обладнання та персоналу; транспортування продукції та сировини, підготовка транспорту; документація виробничих процесів; упаковка, маркування, термін придатності, зберігання, тощо.

У разі формування фармакопейного підходу до якості ЛЗ аптечного виготовлення, як правило, впроваджують загальні статті, де наводяться вимоги до нестерильних, стерильних ЛЗ, забезпечення якості ЛЗ аптечного виготовлення, розрахунків при виготовленні та фармакопейні статті на офіційні прописи. Наприклад, у Британській Фармакопеї «British Pharmacopoeia» [5] введено поняття ЛЗ, що не підлягають ліцензуванню (*unlicensed medicines*). Неліцензійні ЛЗ виготовляють за прописом лікаря в установах, що мають відповідну ліцензію на виготовлення. Розділ «Екстемпоральні ЛЗ» Британської Фармакопеї (*extemporaneous preparations*) містить інформацію та рекомендації щодо усталених прописів неліцензійних ЛЗ, які широко використовують у практиці. На 2012 р. до Британської фармакопеї було внесено 95 прописів на екстемпоральні ЛЗ для різноманітних лікарських форм (розчини для ін'єкцій, очні краплі, мікстури, рідкі екстракти, гранули, розчини для внутрішнього і зовнішнього застосування, лосьйони, вушні краплі, мазі, присипки тощо).

У США з 2012 р. на основі Фармакопеї США та НФ (USP-NF) [6] створено керівництво «A Guide for the Compounding Practitioner», до якого входять загальні статті на стерильні й нестерильні ЛЗ аптечного виготовлення, забезпечення якості ЛЗ, окремо виділено статтю на аптечні ваги та засоби для виміру об'єму. Сьогодні USP-NF містить 152 монографії для ЛЗ аптечного виготовлення, більшість з яких становлять суспензії для перорального застосування, гелі та пасти для зовнішнього застосування; 5 монографій для ветеринарних препаратів, 30 монографій на субстанції, які використовують для виготовлення ветеринарних препаратів тощо.

Фармакопея Чеської Республіки «Český lékopis» [7] також містить вимоги до ЛЗ аптечного виготовлення (ЛЗАВ), які виготовляють за індивідуальним рецептом лікаря, ветеринарні лікарські препарати у тому числі. На сьогодні Державним інститутом контролю ЛЗ Чехії на базі лікарняних аптек та сертифікованих лабораторій ведеться робота зі створення експертної групи оцінки стабільності та розроблення фармакопейних статей для ЛЗ аптечного виготовлення, які виготовляють невеликими серіями.

У більшості Європейських країн створені НФ, які містять монографії на ЛЗАВ [8, 9]. У Франції монографії на ЕЛЗ публікують у НФ «National Formulary», який гармонізовано з Французькою фармакопеею. Зміст НФ періодично переглядають – останнє доповнення (31 монографія) було опубліковано у 2012 р. та пов'язано з виданням XI Французької фармакопеї. Сербський НФ «Magistral Formularies» було створено Міністерством охорони здоров'я Республіки Сербії в жовтні 2008 р., на сьогодні він має офіційний статус і містить ряд монографій на ЛЗАВ. У Німеччині виготовлення та контроль якості ЕЛЗ регламентує видання формуляру «Neues Rezeptur Formularium», до якого входить 274 монографії на субстанції, що використовують для виготовлення ЛЗАВ. У 2011 р. Міністерство охорони здоров'я Малайзії затвердило формуляр ЕЛЗ «МОН Extemporaneous Formulary», у якому наведено загальні принципи виготовлення ЛЗ в умовах аптек та 41 монографія на ЛЗАВ. НФ, які містять монографії на ЛЗ аптечного виготовлення, також видають в Італії, Бельгії, Нідерландах та інших країнах світу [8].

Метою роботи було порівняння формату викладення та змісту монографій на ЛЗ аптечного виготовлення у фармакопеях та національних формулярах різних країн світу, встановлення найхарактерніших структурних частин монографій на ЛЗ аптечного виготовлення, які в подальшому можуть бути використані під час розроблення вітчизняних монографій Державної Фармакопеї.

Матеріалами дослідження були фармакопеї та національні формуляри країн світу. У роботі використовували такі методи: аналіз, синтез і узагальнення даних.

Результати дослідження та обговорення

Більш детально було проведено порівняння змісту монографій (фармакопейних статей) для ЛЗ аптечного виготовлення, наведених у фармакопеях Британії (BP) [5] та США (USP) [6, 10], НФ Малайзії (MEF) [11], Німеччини (NRF) [12] та Франції (FNF) [13]. Основні структурні елементи монографій на ЛЗ аптечного виготовлення, характерні для розглянутих документів, наведено у табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Структура монографій на лікарські засоби аптечного виготовлення

Структурні частини монографій на ЛЗАВ	BP	USP	MEF	FNF	NRF
Назва	+	+	+	+	+
Фізико-хімічні, фармацевтичні властивості, ризики застосування	-	-	-	-	-
Склад ЛЗ аптечного виготовлення	+	+	+	+	+
Допуски вмісту активних інгредієнтів	+	+	-	-	-
Технологія виготовлення	+	+	+	+	+
Примітка (особливості виготовлення)	-	+	+	-	-
Вимоги загальної статті до лікарської форми	+	+	-	-	-
Ідентифікація	+/-	-	-	-	-
Випробування	+/-	+	-	-	+
Кількісне визначення	+	+	-	-	-
Упаковка	-	+	-	-	+
Умови зберігання	+	+	+	+	+/-
Термін придатності/стабільність	-	+	+	+	+
Термін придатності після розкриття упаковки	-	-	-	+	-
Маркування	+	+	-	-	+
Показання до застосування	+	-	+	+	+
Протипоказання/побічна дія	-	-	-	+	+/-
Дозування/правила використання	-	-	-	+	+/-
Мікробіологічна стабільність, сумісність з іншими АФІ, фармацевтична взаємодія	-	-	-	-	+
Посилання на стандарт	-	+	-	-	-
Список літератури	-	-	+	-	+

За результатами аналізу складу монографій були встановлені відмінності у змісті та структурі. Так, особливістю монографій Британської фармакопеї є посилання на загальну статтю для конкретної лікарської форми, методики ідентифікації та випробування (наприклад, важкі метали, сульфати, сульфатна зола, вміст етанолу та ін.). Відмінностями монографій Фармакопеї США є наведення допусків вмісту АФІ відносно номінального вмісту у прописі, які найчастіше становлять 90–110%, опис методу кількісного визначення та посилання на стандарт Фармакопеї США. Викладення змісту монографій у НФ Малайзії є досить стислим, технологія виготовлення описана поетапно, з примітками у кінці стосовно особливостей технологічного процесу, а також наведено список літератури з посиланнями на наукові джерела, що підтверджують інформацію у монографії. У НФ Франції навпаки – технологія виготовлення, як правило, викладена детально, додатково вказано протипоказання ЛЗ, побічна дія, дозування (як в сигнатурі) та запобіжні заходи під час виготовлення і використання. Особливостями викладення монографій НФ Німеччини є опис субстанцій, які використовують для виготовлення певних ЛЗ аптечного виготовлення та наведення інформації, що необхідна під час виготовлення, контролю якості, зберігання, визначення терміну придатності та ін. Так у монографіях описане призначення даного АФІ; його фізико-хімічні, фармацевтичні властивості, що можуть вплинути на технологію та якість кінцевого продукту; можливі ризики у разі застосування цього ЛЗ; фармакологічна взаємодія; склад декількох прописів, що містять цей АФІ та технологія виготовлення різних лікарських форм; список літератури тощо.

Таким чином, можна виділити найхарактерніші складові частини монографій на ЛЗ аптечного виготовлення: склад, технологія виготовлення, посилання на відповідність вимогам загальної статті фармакопеї, допуски вмісту інгредієнтів, властивості (опис), випробування рН, кількісне визначення, термін придатності, маркування, умови зберігання, показання до застосування.

На сьогодні в Україні існує необхідність формування підходу до розробки структури та змісту фармакопейних статей для офіційних прописів ЛЗ аптечного виготовлення. Актуальним залишаються питання щодо вдосконалення, розроблення та впровадження загальних статей до ДФУ на ЛЗ аптечного виготовлення [14]. Враховуючи національні особливості практики виготовлення та контролю якості ЛЗ в умовах аптек та відмінності від ЛЗ промислового виробництва, має бути розглянуто питання створення Національного формуляру ЛЗ аптечного виготовлення та внесення до його складу загальних вимог забезпечення якості ЛЗ та окремих монографій на концентровані розчини, ЛЗ виготовлені про запас та екстемпоральні ЛЗ, що призначають найчастіше.

В и с н о в о к

Проведено порівняльний аналіз монографій на ЛЗ аптечного виготовлення, які наведено у фармакопеях Британії та США, національних формулярах Німеччини, Малайзії та Франції. Виділено найбільш характерні структурні частини монографій на ЛЗ аптечного виготовлення, які у подальшому можуть бути використані під час розроблення вітчизняних монографій та підходу до створення монографій на ЛЗ аптечного виготовлення в Україні, а саме: склад, технологія виготовлення, посилання на відповідність вимогам загальної статті фармакопеї, допуски вмісту інгредієнтів, властивості (опис), випробування рН, кількісне визначення, термін придатності, маркування, умови зберігання, показання до застосування.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Carvalho M., Tuleu C., Taylor K.* Current Compounding Practices in Europe // *Inter. J. Pharmac. Compounding.* – 2008. – N 2. – P. 94–99.
2. *Vail J., Naddeo A. M., Kinget R. et al.* Compounding Around the World // *Ibid.* – 2008. – N 2. – P. 102–115.
3. Expert workshop «Promoting standards for the quality and safety assurance of pharmacy-prepared medicinal products for the needs of patients» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.edqm.eu/site/proceedings_expert_workshop_pharmaceutical_carepdf-en-30628-2.html
4. *Краснюк И. И., Сбоев Г. А.* Проблемы гармонизации аптечной практики с международной системой фармацевтической помощи // *Ремедиум.* – 2006. – № 8. – С. 38–40.
5. *British Pharmacopoeia 2012* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://bp2012.infostar.com.cn/Bp2012.aspx?a=display&id=8173>
6. *USP Compounding Standards & Resources. The U.S. Pharmacopeial Convention* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.usp.org/usp-healthcare-professionals/compounding>
7. *Czech pharmacopoeia. State Institute for Drug Control* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.sukl.eu/pharmaceutical-industry/informace-o-historii-a-soucasnosti-ceskeho-lekopisu>
8. *Єфтіфєєва О. А.* Аналітичний огляд системи забезпечення якості екстемпоральних лікарських засобів у розвинутих країнах світу // *Вісник фармації.* – 2013. – № 1. – С. 9–18.
9. *World Health Organization. First International Meeting of World Pharmacopoeias* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/resources/world_pharm_1st/en/
10. *USP Pharmacists' Pharmacopoeia second edition* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/products/usp2008p2supplement3.pdf
11. *МОН Extemporaneous Formulary 2011* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharmacy.gov.my/v2/sites/default/files/document-upload/moh-extemporaneous-formulary-2011.pdf>
12. *DAC/NRF-Rezepturhinweise* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=35>
13. *Le FTM – Edition 2010 (2ème édition) pour Médecins existe en format imprimable, PDF. Pour le télécharger, cliquez le lien suivant : FTM Edition 2010 pour Médecins (PDF, 1023.97 Kb)* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/FTM_Pharmaciens_Edition_2010_tcm291-121380.pdf
14. *Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр».* – 1-е вид., доп. 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.

Надійшла до редакції 02.11.2013.

МИРОВОЙ ОПЫТ РАЗРАБОТКИ МОНОГРАФИЙ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Ключевые слова: лекарственные средства аптечного изготовления, стандартизация, показатели качества, Фармакопея

А Н Н О Т А Ц И Я

Практика изготовления и контроля качества лекарственных средств аптечного изготовления отлична во всем мире. Отсутствует и общий подход к созданию систем обеспечения качества лекарственных средств, изготавливаемых в условиях аптеки, что обуславливает существование ряда рисков и проблем, связанных с их качеством и безопасностью. Исходя из опыта стран мира, современными подходами к обеспечению качества лекарственных средств аптечного изготовления являются внедрение надлежащих практик, формирование фармакопейной концепции, создание национальных формуляров и разработка монографий для экстенпоральных лекарственных средств.

Целью данной статьи было проведение сравнительного анализа монографий на лекарственные средства аптечного изготовления, приведенных в фармакопеях и национальных формулярах стран мира.

Детально было проведено сравнение структуры монографий для лекарственных средств аптечного изготовления, которые приведены в Британской фармакопее, фармакопее США, Национальных формулярах Франции, Германии и Малайзии.

В результате проведенного анализа были выделены наиболее характерные структурные части монографий для лекарственных средств аптечного изготовления, такие как: состав, технология изготовления, требования общей статьи фармакопеи, допуски содержания ингредиентов, свойства, испытания, количественное определение, срок годности, маркировка, условия хранения, показания к применению. На сегодняшний день в Украине остаются открытыми вопросы формирования монографий на лекарственные средства аптечного изготовления.

В Украине, необходимо рассмотреть возможность создания Национального формуляра, который бы включал все особенности изготовления и контроля качества лекарственных средств в условиях аптеки.

O. A. Zdoryk, V. A. Georgiyants
National University of Pharmacy, Kharkiv

WORLD EXPERIENCE OF THE MONOGRAPH DEVELOPMENT FOR COMPOUNDING PREPARATIONS

Key words: compounding preparations, standardization, specifications, Pharmacopoeia

А B S T R A C T

The practice of compounding and quality control of compounding preparations are different all over the world. There is no common approach of quality assurance system creating for compounding preparations that leads to the existence of a number of risks and problems associated with their quality and safety. Based on the world experience, modern approaches of compounding preparation quality assurance are the implementation of good practices, pharmacopoeia concept formation, national formulary creation and development of monographs for extemporaneous preparations.

The aim of this article was a comparative analysis conduction of compounding preparation monographs which are given in pharmacopoeias and national formularies in different countries of the world.

The more detailed comparison was made for monographs structure of compounding preparation which are given in the British Pharmacopoeia, the US Pharmacopoeia, National formularies of France, Germany and Malaysia.

In the result of the analysis the most specific parts of compounding preparation monographs were identified, such as: composition, technology, common pharmacopoeial requirements, range of ingredients content, properties, tests, assay, expiration date, labeling, storage, and indications. Today in Ukraine questions of compounding preparation monographs creating remain under discussion.

It is necessary to consider establishing a National formulary in Ukraine, which would include all the features of technology and quality control of compounding preparations.

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

ДЕКАМЕТОКСИН І ХЛОРГЕКСИДИН НА ВІТЧИЗНЯНОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ

Ключові слова: антисептичні лікарські засоби, антибактеріальні лікарські засоби, асортимент, фармакотерапевтична група, країни-виробники

Антисептики використовують у всіх галузях практичної медицини. Вважається, що антисептики це лікарські речовини, що впливають на мікроорганізми, які знаходяться в шкіряних покривах та слизових оболонках. Порівняно з антибіотиками антисептики мають широкий спектр дії (у тому числі фунгіцидні, віруліцидні властивості), до них повільно розвиваються стійкість мікроорганізмів. Необхідно підкреслити, що інфекційні захворювання шкіри, носоглотки, жіночих статевих органів тощо добре піддаються лікуванню антисептичними зовнішніми засобами без використання антибіотиків [1, 2].

Антисептики залежно від мети застосування розподіляють на профілактичні (гігієнічна антисептика рук, передопераційна антисептика тощо), терапевтичні (знищення та пригнічення патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів), дезінфекційні (знищення мікроорганізмів у зовнішньому середовищі).

До антисептичних засобів висуваються такі вимоги [3]: висока протимікробна активність відносно всіх збудників інфекційних, вірусних і паразитарних захворювань; невисока токсичність для людей і тварин; відсутність подразнювальної дії на шкіру і слизові оболонки; економічна доступність. Однак жоден із існуючих дезінфікувальних і антисептичних засобів повністю не відповідає цим вимогам (їхня протимікробна активність визначається так званим феноловим коефіцієнтом).

В основу класифікації антисептиків покладена їхня хімічна будова: група галогенів та галогеновмісних сполук (хлорне вапно, хлорамін Б, хлоргексидин, розчин йоду спиртовий, розчин Люголя, іодонат), антисептики ароматичного ряду (фенол, крезол, резорцин, іхтіол), антисептики аліфатичного ряду (спирт етиловий, формальдегід), група барвників (діамантовий зелений, етакридину лактат, метиленовий синій), окисники (перекис водню, калію перманганат), похідні нітрофурану (фурацилін), детергенти (мило, церигель, етоній, декаметоксин), кислоти і луги (кислота борна, розчин аміаку), солі важких металів (ртуті дихлорид, срібла нітрат, протаргол, цинку сульфат тощо).

На сьогодні найефективнішими антисептичними засобами вважають поверхнево-активні речовини, механізм дії яких ґрунтується на дифільній структурі молекули і здатності до руйнівного впливу на оболонки прокариот. Препарати цього класу мають широкий спектр протимікробної дії, що охоплює грампозитивні й грамнегативні бактерії, гриби-дерматофіти, дріжджоподібні гриби, найпростіші, хламідії та навіть складні віруси (збудники гепатиту, ВІЛ). Резистентність до цих

препаратів у мікроорганізмів формується повільно. Вони мають властивість у суббактеріостатичних концентраціях підвищувати чутливість мікроорганізмів до інших протимікробних засобів [3, 4].

Типовими представниками іоногенних поверхнево-активних речовин є декаметоксин і хлоргексидину біглоконат. Вони мають широкий спектр протимікробної дії та вважаються сьогодні найефективнішими антисептичними засобами, і тому в сучасній медицині препарати цієї групи використовують частіше за інші антисептики.

Хлоргексидину біглоконат – бісдигуанідиновий дезінфікувальний і антисептичний засіб. Він здатен пошкоджувати плазматичну мембрану мікроорганізмів, особливо грамнегативних. Має бактерицидні властивості відносно грампозитивних і грамнегативних штамів патогенних мікроорганізмів, найпростіших, грибів. Не впливає на мікобактерії і спори.

Застосовується для оброблення рук оперуючого медичного персоналу, операційного поля, післяопераційних ран, опікових поверхонь, а також за гнійно-септичних процесів (0,5%-й спиртовий розчин), для індивідуальної профілактики венеричних захворювань (0,05%-й розчин), 0,2%-й розчин хлоргексидину біглоконату гальмує утворення зубного нальоту і виявився ефективним в лікуванні гінгівітів. Може входити до складу комбінованих препаратів.

Декаметоксин – 1,10 (декаметилен-біо N, N-диметил-метоксикарбонілметил)-алюмінію дихлорид – ефективний протимікробний і протигрибковий засіб; стимулює репаративні процеси. Використовують для лікування мікозних уражень шкіри (0,01–0,05%-й розчин), запальних процесів слизових оболонок – циститів, отитів, кон'юнктивітів, парадонтозу, стоматиту, гінгівіту, виразкового коліту, проктиту тощо (0,025–0,03%-й розчин), оброблення рук і операційного поля (0,025%-й розчин), шовного матеріалу і інструментів (0,1%-й спиртовий розчин).

Метою дослідження є вивчення асортименту лікарських засобів (ЛЗ), що вміщують хлоргексидин та декаметоксин на фармацевтичному ринку України.

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

В дослідженні застосовано маркетингові методи та довідкова література. Аналіз було спрямовано на детальне вивчення асортименту ЛЗ, що вміщують хлоргексидин та декаметоксин усіх фармакотерапевтичних груп.

Р е з у л ь т а т и д о с л і д ж е н н я т а о б г о в о р е н н я

Першим етапом маркетингових досліджень стало вивчення асортименту препаратів, що містять хлоргексидин, на вітчизняному фармацевтичному ринку.

Згідно з «Державним реєстром лікарських засобів України» на вітчизняному фармацевтичному ринку зареєстровано 44 ЛЗ, що містять хлоргексидин. Вивчали приналежність цього активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) до лікарських форм (ЛФ) [5].

Як випливає з рис. 1, тверді ЛФ становлять 28%, м'які ЛФ – 42%, та рідкі ЛФ – 30%. Тверді ЛЗ із хлоргексидином представлено таблетками (18%), пастилками (6%) та зборами (4%).

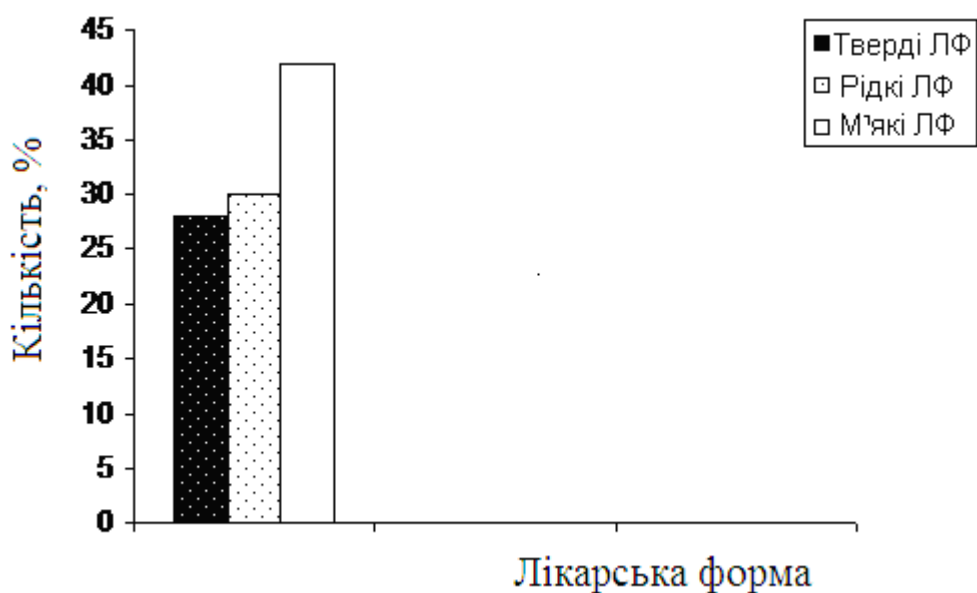


Рис. 1. Наявність хлоргексидину у лікарських формах

У групі м'яких ЛФ гелі становлять 20%, креми та супозиторії – по 7%, а решта – пеларії (3%).

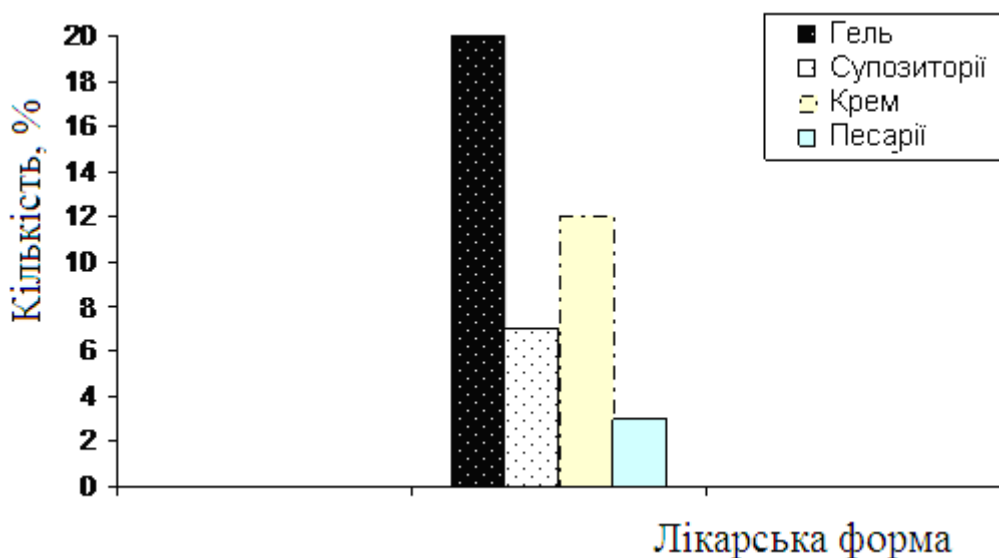


Рис. 2. Асортимент хлоргексидину у вигляді м'яких лікарських форм

Наступним етапом дослідження було вивчення країн-виробників ЛЗ, що містять хлоргексидин, які представлено на українському фармацевтичному ринку.

Лідером по виробництву є Україна та Індія – 36% та 28%, Іспанія, Нідерланди, Німеччина та Франція – по 6%, Туреччина та Австрія – по 2%.

Серед вітчизняних фірм-виробників лідером є Київмедпрепарат – 22%, а всі інші фірми – по 11% (Тернофарм, Київський вітамінний завод, Здоров'я, Віола, Фітофарм, Фармекс Груп, Лекхім).

Встановлено, що у фармакотерапевтичній групі А01 «ЛЗ для застосування у стоматології» хлоргексидин представлено у формі розчинів для зовнішнього застосування, у формі таблеток у комбінації з кислотою аскорбіною та у формі гелю у комбінації із метронідазолом.

У фармакотерапевтичній групі G01 «ЛЗ для застосування у гінекології» хлоргексидин представлено у формі супозиторіїв вагінальних (3 найменування) та песаріїв (1 найменування).

Хлоргексидин у формі пінного розчину у комбінації з гексамідіном діізетіонатом та хлоркрезолем, що призначений для антисептичного оброблення шкіри та слизових оболонок за бактеріальних та грибкових інфекцій, знайшов широкого застосування у гінекологічній та дерматологічній практиці.

Встановлено, що найбільшу асортиментну групу ЛЗ із хлоргексидином становлять ЛФ для лікування дерматологічних та оторинологічних захворювань.

Наступним етапом дослідження стало вивчення асортименту ЛЗ із декаметоксином. На вітчизняному фармацевтичному ринку згідно з «Державним реєстром лікарських засобів України» зареєстровано 12 ЛЗ, що вміщують як АФІ декаметоксин. З них 33% представлено у твердій ЛФ, 58% – у рідкій ЛФ та 9% – ЛЗ із газоподібним дисперсійним середовищем.

На рис. 3 наведено асортимент декаметоксину, що представлений на вітчизняному фармацевтичному ринку у рідкій ЛФ.

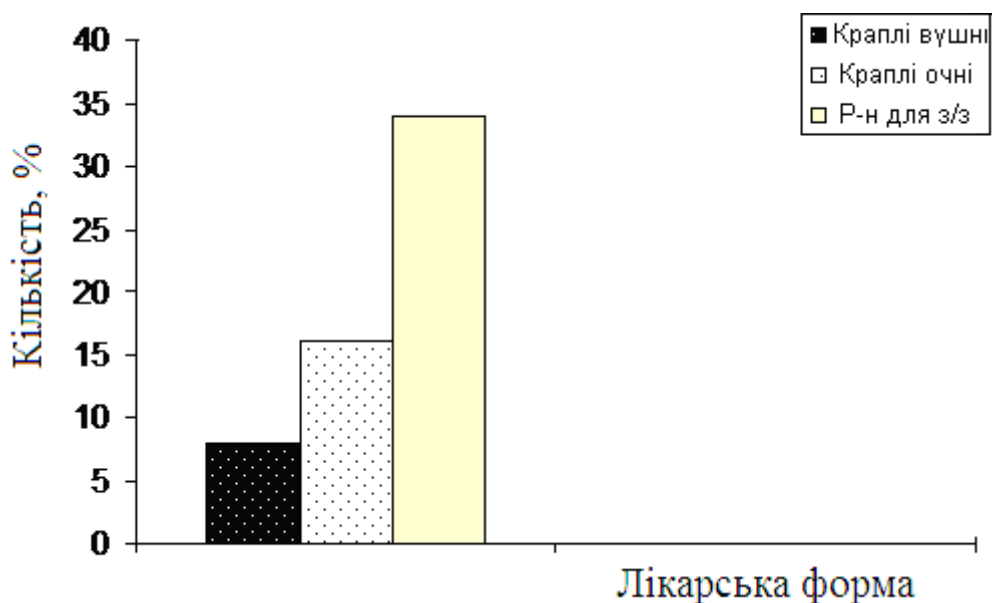


Рис. 3. Рідкі лікарські форми із декаметоксином

Отже, 8% становлять ЛЗ, що застосовуються у оторинології, 16% – ЛЗ, які застосовують у офтальмології, 34% припадає на засоби, які знайшли своє застосування у дерматологічній практиці.

У групі твердих ЛФ порошки та таблетки займають практично однакову кількість та становлять 17% та 16% відповідно, таблетки широко використовують у разі захворювань горла.

Асортимент ЛЗ із вмістом декаметоксину широко представлений у групах дерматологічних та оторинологічних ЛЗ.

У групі ЛЗ, що призначені для застосування у стоматології, ЛФ із декаметоксином не зареєстровано. У фармакотерапевтичній групі ЛЗ для застосування у гінекології – декаметоксин представлений тільки у формі аерозолю.

Подальше дослідження асортименту декаметоксину було спрямовано на вивчення його приналежності до фармакотерапевтичних груп (рис.4).

Встановлено, що найбільшу частку займає асортиментна група D08AS10 «Засоби, що застосовують у дерматології».

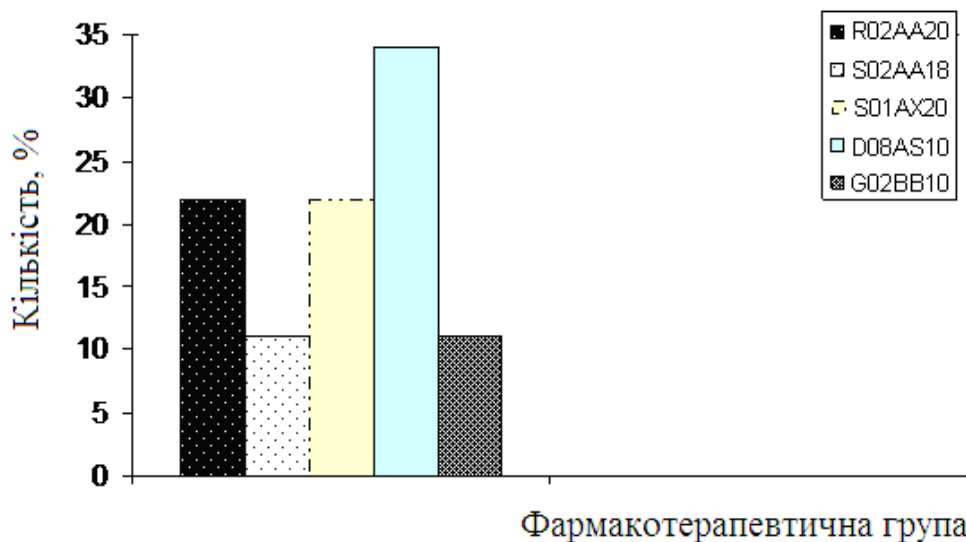


Рис. 4. Належність декаметоксину відносно фармакотерапевтичних груп

Дослідженнями встановлено, що 92% ЛЗ із декаметоксином виготовляють вітчизняні виробники.

Вітчизняними лідерами по виготовленню ЛЗ із декаметоксином є фірми ТОВ «Дослідний завод «ДНЦЛЗ»», м. Харків та ТОВ «Юрія-Фарм», м. Київ.

В и с н о в к и

1. Проведений аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку на наявність ЛЗ, що містять хлоргексидин та декаметоксин, дав змогу виявити вільні ніші для створення ЛЗ із цими АФІ.

2. Враховуючи широкий спектр антимікробної дії декаметоксину та хлоргексидину актуальним є створення нових ЛЗ для застосування саме у стоматологічній та гінекологічній практиці, оскільки їх кількість у цих групах є обмеженою.

Л І Т Е Р А Т У Р А

Чекман І. С., Горчакова Н. О., Казак Л. І. Фармакологія. Підручник для студентів мед. факультетів. Вид. 2-ге. – Вінниця: Нова книга, 2011. – 784 с.

Довідник лікарських засобів. Випуск 5 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.pharma-center.kiev.ua/view/dov_lik_zas

Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://pharmbase.com.ua>

Компендіум [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua>

Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua>

Надійшла до редакції 13. 01. 2014.

ДЕКАМЕТОКСИН И ХЛОРГЕКСИДИН НА ОТЕЧЕСТВЕННОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

Ключевые слова: антисептические лекарственные средства, антибактериальные лекарственные средства, ассортимент, фармакотерапевтическая группа, страны-производители

АННОТАЦИЯ

Проведение маркетинговых исследований отечественного фармацевтического рынка на наличие лекарственных средств фармакотерапевтических групп всегда является актуальным, поскольку они позволяют обнаружить наполненность рынка лекарственными средствами. Целью этого анализа было изучение ассортимента лекарственных средств, содержащих декаметоксин и хлоргексидин.

Способность декаметоксина и хлоргексидина проявлять выраженное бактерицидное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, микробных спор, вирусов, простейших, грибов, активность в отношении трепонем, гонококков, трихомонад подтверждают целесообразность проведения анализа наполненности фармацевтического рынка лекарственными средствами с содержанием этих активных фармацевтических ингредиентов.

Согласно Государственному реестру лекарственных средств Украины, на отечественном рынке зарегистрировано 44 лекарственных средства, содержащих хлоргексидин. Из них 28 – комбинированные, таблетки с аскорбиновой кислотой, пастилки с бензокаином, гели с метронидазолом.

Ассортимент декаметоксина несколько уступает. Большую часть всех лекарственных средств с декаметоксином составляют лекарственные средства для применения в оториноларингологии (капли глазные и ушные, таблетки) и дерматологии. Для применения в гинекологической практике декаметоксин представлен в форме аэрозоля.

Учитывая высокую активность хлоргексидина и декаметоксина в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжеподобных грибов и выраженное бактерицидное действие актуальным является разработка новых лекарственных средств для применения в стоматологической и гинекологической практике, так как именно в этих фармакотерапевтических группах количество их ограничено.

L. L. Davtyan, V. P. Popovich, Z. V. Malecka, D. V. Reva
P. L. Shupik National Academy of Post-graduate Education, Kyiv

DECAMETOXIN AND CHLORHEXIDIN AT THE DOMESTIC PHARMACEUTICAL MARKET

Key words: antiseptic medications, anti-infectives medications, assortment, farmakotherapeutic group, countries-producers

ABSTRACT

Realization of marketing researches of home pharmaceutical market in the presence of drugs farmakotherapeutic group always is actual, as he allows to find out gap-fillingness of market of medications. The aim of this analysis was a study of assortment of drugs wich maintenance of decametoxine and chlorhexidine.

Ability to show the expressed bactericidal action in regard to gram-positive and gram-negative bacteria, viruses the simplest, mushrooms, activity in regard to gonococci, trichomonads confirm expediency of realization of analysis of gap-fillingness of pharmaceutical market in the presence of drugs with maintenance of these actively pharmaceutical ingredients .

According to the State register of medicinal facilities of Ukraine, at the home market 44 drugs are registered with maintenance of chlorhexidine. From them 28 drugs are – combined, pills with ascorbic acid, pastilas with benzocaini, gels with metronidazole. The assortment of decametoxine some yields by comparison to a chlorhexidine.

Taking into account high activity of chlorhexidine and decametoxine in regard to gram-positive and gram-negative bacteria, yeast-like mushrooms and by the expressed bactericidal action actual is development of new drugs for application in stomatological and gynaecological practice, because exactly in these farmakotherapeutic group the amount of them limits.

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

ДО 90-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ДИРЕКТОРА ХАРКІВСЬКОГО НАУКОВО-ДОСЛІДНОГО ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ІНСТИТУТУ (1977–1989 РР.), ДОКТОРА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ НАУК, ПРОФЕСОРА ФЕДОРА АНДРІЙОВИЧА КОНЄВА



8 березня 2014 р. виповнилося би 90 років відомому вченому в області фармації, доктору фармацевтичних наук, професору, який був директором Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту (1977–1989 рр.), нині Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів» (ДП «ДНЦЛЗ») Федору Андрійовичу Конєву.

Ф. А. Конєв народився в 1924 р. в с. Сирцево Івнянського району Белгородської області. У 1949 р. закінчив Харківський фармацевтичний інститут. З 1949 р. працював в Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті (ХНДХФІ) Міністерства охорони здоров'я СРСР. Він пройшов великий шлях становлення вченого, обіймаючи послідовно посади лаборанта, молодшого і старшого наукового співробітника.

У цей період в інституті формуються нові наукові напрями, одним з яких було створення нових готових лікарських форм і технологій їх виробництва. Федір Андрійович працював в області створення нових технологій ін'єкційного виробництва. Ним створено нові технологічні принципи фільтрації ін'єкційних розчинів, досліджено багато фільтруючих матеріалів, та створено знаменитий фільтр «ХНДХФІ», який нині увійшов до історії підручників з фармацевтичної технології.

За безпосередньої участі Конєва Ф. А. створено технології ін'єкційних препаратів серцевих глікозидів, папаверину, глюкози з аскорбіновою кислотою, сібазону та ін. лікарських засобів з використанням стабілізуючих прийомів в технологічному процесі, а саме запайки ампул з ін'єкційними розчинами в інертному середовищі.

У 1960 р. було створено лабораторію фармацевтичної хімії, на базі якої потім створено два відділи: відділ таблетованих лікарських засобів (ТЛЗ) і відділ ін'єкційних лікарських засобів (ІЛЗ). З 1973 по 1990 рр. відділ ІЛЗ очолював Конєв Ф. А., одночасно до 1977 р. він зобіймав посаду заступника директора з наукової роботи.

Великим досягненням лабораторії і особисто Федора Андрійовича було створення вперше у світовій практиці пароконденсаційного способу очищення первинної упаковки зі скла із застосуванням автоматизованої схеми виробництва.

У ці роки з'явився новий напрям в роботі технологічних лабораторій – створення устаткування для заводів фармацевтичної галузі. Такі роботи проводили спільно із СПКБ Медпром (м. Ленінград) і ОЗ ХНДХФІ. В результаті було створено автоматизовану фільтраційну систему, установка для одноразового термічного і багатократного пароконденсаційного миття ампул і флаконів, машина для різання капілярів спарених ампул.

Спільно з ОЗ ХНДХФІ розроблено промисловий зразок установки для отримання дистильованої води, напівавтомат для укупорки флаконів на 5 мл (очні краплі), прилад для контролю частинок в ін'єкційних розчинах (спільно із СПКБ Медпром, м. Ленінград).

Федір Андрійович в 1955 р. успішно захистив кандидатську дисертацію на тему «Дослідження процесу фільтрації у виробництві ін'єкційних розчинів», а в 1970 р. – докторську дисертацію на тему «Дослідження в області технології виробництва розчинів для ін'єкцій», потім став професором.

Разом з успішною науковою і виробничою діяльністю Конєв Ф. А. приділяв багато уваги партійно-політичній і громадській роботі, будучи секретарем партійної організації інституту, членом партбюро, головою місцевого комітету.

Період з 1965 по 1985 рр. був періодом подальшого кількісного і якісного росту інституту. Було створено нові лабораторії, збільшилася кількість наукових співробітників.

Розширення матеріальної бази інституту, оснащення його новим сучасним устаткуванням, розширення штату позитивно позначилися на результатах його діяльності і забезпечили виконання ним функції головного інституту галузі в СРСР. У цей період з 1977 р. директором інституту було призначено Федіра Андрійовича Конєва. Великий організаторський досвід і невичерпна енергія багато в чому сприяли перетворенню інституту на провідну науково-дослідну установу нашої галузі.

За успішну діяльність ХНДХФІ як головному інституту підгалузі, Мінмедпром СРСР в 1978 р. присвоїв першу категорію і нову назву – Всесоюзний науково-дослідний інститут хімії і технології лікарських засобів (ВНДІХТЛЗ). У цьому була велика заслуга директора інституту Федора Андрійовича Конєва.

Виконуючи функції головного інституту, ВНДІХТЛЗ під керівництвом Конєва Ф. А. систематично проводив координаційні наради за участю представників заводів галузі, інститутів АМН СРСР, а також деяких учбових інститутів, на яких обговорювалися результати наукових розробок, намічалися перспективні напрями робіт зі створення лікарських засобів.

Велику увагу Федір Андрійович приділяв підготовці наукових кадрів. У 1978 р. при ВНДІХТЛЗ було створено спеціалізовану Раду із захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата і доктора фармацевтичних наук. Вчену Раду очолював Конєв Ф. А.

За ініціативою ВНДІХТЛЗ під керівництвом Конєва Ф. А. в 1986 р. було створено перше в Україні науково-виробниче об'єднання «НВО «Здоров'я»», до якого увійшли ХФЗ «Здоров'я трудящим», «Червона зірка», Луганський і Дніпропетровський ХФЗ, а також Харківський завод медичних пластмас і стоматологічних матеріалів. Але таке об'єднання себе не виправдало та проіснувало тільки до 1988 р.

Перший крок застосування світового досвіду з об'єднання в великі національні корпорації не дуже вдався, тоді як у світі, незважаючи на наукову і виробничу потужність окремих компаній, відбувався процес злиття багатьох з них. правонаступником НВО «Здоров'я» стало НВО «Укрмедпром», а потім Комітет з медичної і мікробіологічної промисловості.

Посаду директора ВНДІХТЛЗ Федір Андрійович обіймав до 1989р. Потім працював в лабораторії ін'єкційних лікарських засобів головним науковим співробітником, передаючи свій багатий досвід вченого та новатора молодим співробітникам.

Під його керівництвом розроблено і впроваджено у виробництво низку оригінальних ін'єкційних препаратів: дитилін, вітаміни групи В, аскорбінова кислота,

глюкоза, дібазол, целанід, папаверину гідрохлорид, амніоцен, баралгін, сібазон і багато інших, зокрема препарати спецпризначення. До теперішнього часу цінують наукові розробки Конєва Ф. А., які внесли істотний вклад в підвищення технічного рівня виробництва ін'єкційних препаратів.

Наукове дарування і прагнення бути корисним суспільству дали змогу професору Ф. А. Конєву не лише опублікувати більш ніж 140 наукових робіт, у тому числі дві монографії, одержати 35 авторських свідоцтв на винаходи, 8 патентів на лікарські препарати, підготувати 3-х докторів і 12 кандидатів наук, але й активно займатися громадською роботою. Упродовж багатьох років він був у складі редакцій фармацевтичних журналів і фармацевтичних суспільств в колишньому СРСР і Україні. Результати його наукових досліджень публікувалися в провідних журналах СРСР.

Батьківщина належним чином оцінила ратні подвиги і працю Ф. А. Конєва, нагородивши його Орденом Вітчизняної війни і багатьма бойовими медалями, а також Орденом Трудового Червоного Прапора, Орденом «Знак Пошани» і медалями ВДНГ.

Більш ніж 50 років професор Ф. А. Конєв працював в ДП «Державний науковий центр лікарських засобів» (ДП «ДНЦЛЗ»), раніше ХНДХФІ, ВНДІХТЛЗ. Колектив центру високо цінував і поважав його як уважного, чуйного співробітника, здібного організатора, що втілює в життя свої ідеї і наукові задуми. За працьовитість і цілеспрямованість, скромність і порядність він мав заслужений авторитет серед фахівців і вчених України і країн СНД.

Ми завжди пам'ятатимемо Федора Андрійовича як видатного і талановитого вченого, організатора і керівника вітчизняної фармацевтичної науки, організатора практичної фармації, вихователя і вчителя фармацевтичних кадрів, чуйного і уважного по відношенню до підлеглих і навколишніх людей.

*Фармацевтична спільнота України,
Редакція «Фармацевтичного журналу»,
Колектив Національного фармацевтичного університету*

УДК 615.21

В. В. ШАПОВАЛОВ¹, канд. фарм. наук, доцент,

В. О. ШАПОВАЛОВА¹, д-р фарм. наук, проф.,

В. В. ШАПОВАЛОВ², д-р фарм. наук, проф., О. В. РОГОЖНИКОВА²

¹ *Харківська медична академія післядипломної освіти*

² *Департамент охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації*

БЕЗПЕРЕШКОДНИЙ ДОСТУП ОСІБ З ОБМЕЖЕНИМИ ФІЗИЧНИМИ МОЖЛИВОСТЯМИ ДО ЗАКЛАДІВ АПТЕЧНОЇ МЕРЕЖІ НА ЗАСАДАХ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПРАВА

Ключові слова: фармацевтичне право, особи з обмеженими фізичними можливостями, вільний доступ, аптеки, пандус

В сучасних умовах реформування галузі охорони здоров'я та модернізації фармацевтичного сектору України із приведенням засад до стандартів країн Європейського Союзу (ЄС) особливого значення набуває захист прав, життя і здоров'я пацієнтів в частині забезпечення вільного доступу осіб з обмеженими фізичними можливостями та інших маломобільних груп населення до об'єктів соціальної інфраструктури, зокрема аптек. За даними на 01.01.2013 р. в Україні функціонує близько 20 тис. аптечних закладів (з них близько 15 тис. аптек і 5 тис. аптечних пунктів), причому кількість аптек за 2012 р. збільшилася на 3,5% [1].

Треба відмітити, що не всі аптечні заклади України обладнано пандусами, що завдає незручності для інвалідів-візочників, які прагнуть вести повноцінний спосіб життя і самостійно намагаються відвідувати аптеки для придбання лікарських засобів (ЛЗ) та виробів медичного призначення. Так, за оглядом використаних джерел [2] відмічено, що «...кілька років тому підписано документ про приєднання України до Конвенції Організації Об'єднаних Націй (ООН) про права інвалідів, проте відсутність пандусів стає непереборною перешкодою для візочників, хоча Закон про захист прав споживачів гарантує рівний доступ для всіх громадян...». За даними В. Мардіяна [3], пандуси встановлюють в Європейських країнах майже в кожному громадському закладі для під'їзду інвалідів-візочників і для візків з дітьми. Проблемна ситуація з пандусами склалася і в м. Київ [4], де пандусів встановлено багато, проте не по всіх візочним з'їздах можна пересуватися без ризику отримати травми. Зокрема, в підземних переходах дуже великий нахил пандуса, часто відсутні заїзд і перила, а урни для сміття або кіоски розташовано біля в'їзду на пандус; в окремих київських аптеках стоїть пандус, що впирається у вітрину, або у кіоск; також візочні з'їзди і перила відсутні на сходах практично всіх київських багатоповерхівок, за винятком новобудов.

Мета роботи – вивчення причин, що заважають безперешкодному доступу осіб з обмеженими фізичними можливостями до закладів аптечної мережі для придбання ЛЗ та виробів медичного призначення на засадах фармацевтичного права.

Матеріали та методи дослідження

Опрацьовано документальну інформацію щодо 51 закладу аптечної мережі комунальної форми власності, які знаходяться в м. Харкові та Харківській області, за період 2012–2013 рр. Під час виконання дослідження використано методи

документального, математичного, логістичного, порівняльного, нормативно-правового, графічного та судово-фармацевтичного аналізу.

Результати дослідження та обговорення

В основі нормативно-правових актів України, які регламентують безперешкодний доступ осіб з обмеженими фізичними можливостями до придбання ЛЗ та виробів медичного призначення в аптечних закладах комунальної та іншої форми власності, знаходяться норми міжнародного фармацевтичного права (Конвенції ООН, рішення і рекомендації ВООЗ) та фармацевтичне законодавство (директиви) країн ЄС, що регламентують організацію роботи аптечних закладів і забезпечують демократичний підхід для захисту прав хворих-інвалідів щодо вільного доступу до приміщень аптек і придбання ЛЗ. До таких міжнародних правових норм віднесено:

– Конвенцію про права інвалідів (прийняту резолюцією 61/106 Генеральної Асамблеї від 13.12.2006 р.), яка визнає, що інвалідність – це еволюціонуюче поняття; інвалідність є результатом взаємодії, що відбувається між людьми з інвалідністю та перешкодами у стосунках і середовищі, яка заважає їхній повноцінній і дієвій участі в житті суспільства на рівні з іншими [5];

– Копенгагенську декларацію (прийняту 3-ю щорічною нарадою Європейського Форуму фармацевтичних асоціацій та ВООЗ, Копенгаген, Данія, 30.05.1994 р.), яка має безпосереднє відношення до проекту «Здоров'я для всіх», що здійснює ВООЗ в країнах ЄС з метою підвищення ефективності систем охорони здоров'я [6].

Окрім того, в Україні захист прав пацієнтів та доступність інвалідів до приміщень аптек базується на принципах, що закладено в Конституції України [7] та відповідних нормативно-правових документах, зокрема (рис. 1):



Рис. 1. Захист прав пацієнтів з обмеженими фізичними можливостями

– Законі України «Про ратифікацію Конвенції про права інвалідів і Факультативного протоколу до неї» від 16.12.2009 р. № 1767-VI, що діє у всіх регіонах України та є обов'язковим для виконання всіма посадовими особами [8];

– Законі України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19.11.1992 р. № 2801-XII, де в статті 5 наголошено, що державні, громадські або інші органи, підприємства, установи, організації, посадові особи та громадяни зобов'язані забезпечити пріоритетність охорони здоров'я у власній діяльності, не завдавати шкоди здоров'ю населення та окремим особам, у межах своєї компетенції

надавати допомогу хворим, інвалідам та потерпілим від нещасних випадків, сприяти працівникам органів і закладів охорони здоров'я в їх діяльності, а також виконувати інші обов'язки, передбачені законодавством про охорону здоров'я [9];

– Законі України «Про прокуратуру» від 05.11.1991 р. № 1790-ХІІ, де статтею 1 «Прокурорський нагляд за додержанням законів в Україні» встановлено, що в Україні здійснюється прокурорський нагляд за додержанням законності в Україні [10].

Для реалізації прав інвалідів в країнах ЄС в закладах аптечної мережі в обов'язковому порядку встановлюються пандуси. Пандус (від франц. pente douce – пологий схил) – похила площадка, що слугує для в'їзду до входу, розташованого над цоколем будівлі. Пандус для інвалідів зазвичай використовується для одностороннього руху колісних транспортних засобів і його підйом на 5–8 градусів; ширина не перевищує 900–1 000 мм; зовнішні краї пандуса для інвалідів обмежують бортами заввишки близько 50 мм, що виключає зісковзування візка [11].

Подальші дослідження судово-фармацевтичної практики свідчать про те, що порушуються права пацієнтів із обмеженими фізичними можливостями на вільний доступ до приміщення аптек, типові приклади із якої приведено нижче.

Приклад 1. У суді м. Д. розглянуто адміністративну справу [12] інваліда-візочника гр. Ж., який звернувся до суду з позовом на декілька державних установ за те, що вони не проконтролювали кут нахилу пандуса, який згідно з експертизою, становив більш ніж 50 градусів [13]. За допомогою пандуса гр. Ж. намагався подолати сходинки, що ведуть в аптеку ТОВ «Ф», де йому було потрібно купити таблетки від кашлю. Суд постановив зобов'язати Державну службу України з лікарських засобів розглянути питання про анулювання ліцензії на роздрібну торгівлю лікарськими засобами аптеки ТОВ «Ф» згідно з вимогами [14]. Власник аптеки ТОВ «Ф» подав апеляцію, судовий процес триває.

Приклад 2. Прокуратура м. Б. провела перевірку виконання законодавства про соціальний захист інвалідів в частині створення інвалідам умов для безперешкодного доступу до об'єктів соціальної інфраструктури [15]. У ході перевірки було встановлено, що дві аптеки Державного унітарного підприємства «Б» не обладнані спеціальними пристосуваннями (пандусами з поручнями) для безперешкодного доступу в аптеки маломобільних груп населення, зокрема інвалідів з ураженням опорно-рухового апарату, які використовують крісла-коляски. З метою усунення виявлених порушень прокуратурою в суд направлено позовні заяви на захист невизначеного кола осіб до ДУП «Б» про спонукання до вчинення дій по обладнанню пандусами будівлі аптек. Судом позовні вимоги прокуратури задоволені у повному обсязі. Керівництво зобов'язалося виправити порушення.

Тому питання вільного доступу до приміщень аптек пацієнтів з обмеженими фізичними можливостями знаходяться на контролі у керівництва Кабінету Міністрів України [16] і Міністерства охорони здоров'я України, для чого дано доручення Міністерству охорони здоров'я України сумісно з Міністерством регіонального розвитку, будівництва та житлово-комунального господарства України розробити зміни до умов ліцензування аптек, а також медичних закладів, які б гарантували вільний доступ в приміщення людям з обмеженими фізичними можливостями [17].

На сьогодні відповідно до п. 3.5.7 розділу III Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва ЛЗ, оптової, роздрібною торгівлі ЛЗ, ліцензіат має створити необхідні умови для доступності осіб з обмеженими фізичними можливостями до аптек [14]. Зазначена норма ліцензійних умов виконується суб'єктами господарювання, в разі необхідності, шляхом облаштування закладу

пандусом або кнопкою виклику (за неможливості встановлення пандусу).

Зазначену норму згідно з Законом України «Про прокуратуру» [10] перевіряють органи прокуратури, яким надано право:

– захищати у межах своєї компетенції права і свободи громадян, інвалідів-візочників та провізорів на засадах їх рівності перед законом, незалежно від національного чи соціального походження, мови, освіти, ставлення до релігії, політичних переконань, службового чи майнового стану та інших ознак;

– вживати заходів до керівників аптек, які порушують законодавство щодо прав інвалідів-візочників, а також сприяти в межах своїх повноважень і компетенції щодо усунення порушень закону, від кого б вони не виходили, поновлення порушених прав і притягнення у встановленому законом порядку до відповідальності осіб, які допустили ці порушення;

– діяти гласно, інформувати державні органи влади, громадськість, керівників аптек про стан законності та заходи щодо її зміцнення.

Так, за результатами аналізу щодо створення необхідних умов для доступності осіб з обмеженими фізичними можливостями нами було встановлено, що станом на березень 2013 р. на регіональному рівні в м. Харкові та Харківській області 62,7% закладів аптечної мережі комунальної форми власності обладнано пандусами. Проте існують проблеми, пов'язані із їх встановленням, що наведено на рис. 2.

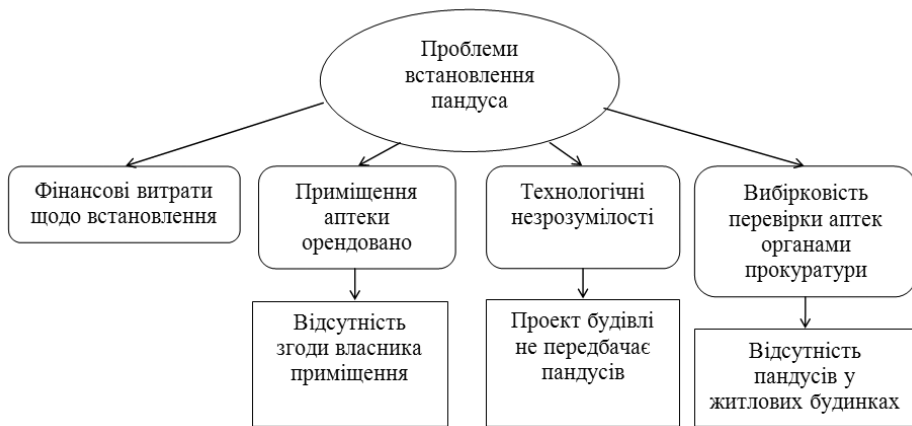


Рис. 2. Проблеми щодо встановлення пандуса [18]

Слід зазначити, що на громадське обговорення винесено проект змін до ліцензійних умов щодо облаштування аптек пандусами. Проектом наказу МОЗ України пропонується доповнити розділ III «Спеціальні вимоги» Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами п. 3.5.25, згідно з яким умови для вільного доступу осіб з обмеженими фізичними можливостями до аптек забезпечуватимуться шляхом облаштування пандуса або обладнання підйомниками (нахиленими або вертикальними піднімальними платформами тощо). Максимальна висота одного підйому (маршу) пандуса не має перевищувати 0,8 м за нахилу не більш ніж 8%. За перепаду висот підлоги на шляхах руху 0,2 м і менше допускається збільшення нахилу пандуса до 10%. У виняткових випадках допускаються гвинтові пандуси. Пандус має бути завширшки не менш ніж 1 м. Уздовж обох боків усіх пандусів, а також біля всіх перепадів висот більше 0,45 м необхідно встановлювати огорожу з поручнями. Поручні пандусів слід розташовувати на висоті 0,7 і 0,9 м.

На наш погляд, вирішення цього питання знаходиться в площині внесення нормотворчої ініціативи з доповнення необхідних умов для доступності осіб з обмеженими фізичними можливостями (інваліди-візочники) до аптек такого змісту: «Створити необхідні умови для доступності осіб з обмеженими фізичними можливостями до аптек, обладнавши засобами безперешкодного доступу (пандусами, підйомниками тощо), що відповідають ДБН В.2.2.-9-99».

Вказане призведе до зміни редакції таких нормативно-правових документів:

Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі ЛЗ, п. 3.5.7 розділу III [14];

Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», ст. 6. «Право на охорону здоров'я» розділу II [9];

Закону України «Про лікарські засоби», ст. 3 «Державна політика у сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів» [20];

Постанови Кабінету Міністрів України від 17.08.1998 р. № 1303 «Про впорядкування безоплатного та пільгового відпуску лікарських засобів за рецептами лікарів у разі амбулаторного лікування окремих груп населення та за певними категоріями захворювань», п. 2 [19].

Таким чином, на засадах фармацевтичного права досліджено питання безперешкодного доступу осіб з обмеженими фізичними можливостями до закладів аптечної мережі.

В и с н о в к и

1. Встановлено, що основною причиною низької доступності осіб з обмеженими фізичними можливостями (інвалідів-візочників) до закладів аптечної мережі є відсутність пандуса або його неналежне встановлення, у зв'язку з чим виникає необхідність внесення змін і доповнень до чинних нормативно-правових актів України.

2. З опрацьованих аптек комунальної форми власності на регіональному рівні пандусами забезпечено тільки 62,7%, тому питання їх встановлення в закладах аптечної мережі залишається актуальним заходом соціального захисту громадян з обмеженими фізичними можливостями.

3. Запропоновані на принципах фармацевтичного права зміни до чинних нормативно-правових актів забезпечать безперешкодний доступ осіб з обмеженими фізичними можливостями до закладів аптечної мережі для придбання ЛЗ та виробів медичного призначення.

Л І Т Е Р А Т У Р А

Соловьев А. Требования к работе аптечных учреждений будут изменены [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://pharmacy.lg.ua/news-otdelnoe/aleksei-solovev-trebovaniya-k-rabote-aptechnyh-uchrezhdenii-budut-izmeneny.html>

Дидаш А. В Европу? Хоть бы в аптеку попасть! [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://mariupol-life.com.ua.html>

Мардян В. Пандусы для... каскадеров // События. – 2013. – № 25 (936) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://sobitiya.com.ua/news_full.php?nid=1181

Киевские пандусы: бессмысленные и беспощадные [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://vuppi.at.ua/publ/statti_pro_vgo_vppi/kievskie_pandusy_bessmyslennye_i_besposhadnye/2-1-0-2

Конвенция о правах инвалидов. Принята резолюцией 61/106 Генеральной Ассамблеи от 13 декабря 2006 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/disability.shtml/

Копенгагенська декларація [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.healthrights.am/rus/more/706/>

Конституція України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/254%D0%BA/96-%D0%B2%D1%80>

Закон України «Про ратифікацію Конвенції про права інвалідів і Факультативного протоколу до неї» // Відомості Верховної Ради України. – 2010. – № 9. – Ст. 77.

Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/2801-12/page>

Закон України «Про прокуратуру» // Відомості Верховної Ради України. – 1991. – № 53. – Ст. 793.

Харківська громадська організація незрячих юристів. Що таке «пандус» і які документи потрібні для дозволу на його будівництво? [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://jurist.org.ua/content/36-shcho-takie-%C2%ABpandus%C2%BB-i-iaki-dokumenty-potribni-dlia-dozvolu-na-iogho-budivnitstvo>

Матюшкіна М. Инвалид-колясочник добился лишения лицензии аптеки // Комсомольская правда в Украине [Электронный ресурс]. – Режим доступу: <http://kr.ua/daily/281212/373439/>

Днепропетровский инвалид-колясочник судится с государством за крутые пандусы [Электронный ресурс]. – Режим доступу: http://pavlonews.info/news/categ_21/107222.html.

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 31.10.2011 р. № 723 «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами», зареєстровано в Міністерстві юстиції України 7 грудня 2011 р. за № 1420/20158 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z1420-11>

Бердянские чиновники предложили инвалиду купить землю под строительство пандуса [Электронный ресурс]. – Режим доступу: <http://www.vv.com.ua/news/14835>

В Украине изменят условия лицензирования аптек и медицинских учреждений под потребности инвалидов [Электронный ресурс]. – Режим доступу: <http://korrespondent.net/tech/health/1475391-v-ukraine-izmenyat-usloviya-licenzirovaniya-aptek-i-medicinskih-uchrezhdenij-pod-potrebnosti-invalidov>

Департамент информации и коммуникаций с общественностью секретариата КМУ. Николай Азаров поручил изменить условия лицензирования аптек и медицинских учреждений под потребности инвалидов [Электронный ресурс]. – Режим доступу: http://www.kmu.gov.ua/control/ru/publish/article?art_id=245955443&cat_id=244845045

Пандус или пропал [Электронный ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/pandus-ili-propal.html#.UnoEb1NFmU0>

Постанова Кабінету Міністрів України від 17.08.1998 р. № 1303 «Про впорядкування безоплатного та пільгового відпуску лікарських засобів за рецептами лікарів у разі амбулаторного лікування окремих груп населення та за певними категоріями захворювань» // Офіційний вісник України. – 1998. – № 33. – Ст. 61.

Закон України «Про лікарські засоби» // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – № 28. – Ст. 86.

Надійшла до редакції 03. 12. 2013.

В. В. Шаповалов¹, В. А. Шаповалова¹, В. В. Шаповалов², О. В. Рогожникова²

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования

² Департамент здравоохранения Харьковской областной государственной администрации

БЕСПРЕПЯТСТВЕННЫЙ ДОСТУП ЛИЦ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ФИЗИЧЕСКИМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ К УЧРЕЖДЕНИЯМ АПТЕЧНОЙ СЕТИ НА ПРИНЦИПАХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРАВА

Ключевые слова: фармацевтическое право, лица с ограниченными физическими возможностями, свободный доступ, аптеки, пандус

АННОТАЦИЯ

Проблема обеспечения доступа граждан и пациентов с ограниченными физическими возможностями (инвалидов-колясочников) в учреждения аптечной сети является актуальной.

Целью работы было изучение причин, которые мешают беспрепятственному доступу лиц с ограниченными возможностями в аптечные учреждения для приобретения лекарственных средств и изделий медицинского назначения на основании фармацевтического права.

Обработана документальная информация по 51 аптечному учреждению коммунальной формы собственности на региональном уровне в г. Харькове и Харьковской области за период 2012–2013 гг. При проведении исследования использованы методы документального, математического, сравнительного, нормативно-правового, графического и судебно-фармацевтического анализа.

По результатам проведенного анализа было установлено, что на региональном уровне 62,7% учреждений аптечной сети оборудованы пандусами. Показано, что среди причин низкой доступности лиц с ограниченными физическими возможностями (инвалидов-колясочников) к аптекам является отсутствие пандуса или его неправильное расположение. В качестве нормотворческих инициатив предложена редакция дополнения и изменения в нормативно-правовой акт следующего содержания: «Создать необходимые условия для доступности лиц с ограниченными физическими возможностями в аптеки, обустроивши средствами беспрепятственного доступа (пандусами, подъемниками др.), которые соответствуют ГСН В.2.2.-9-99». Разработаны изменения в действующие нормативно-правовые акты, которые обеспечат беспрепятственный доступ лиц с ограниченными физическими возможностями в аптечные учреждения для приобретения лекарственных средств и изделий медицинского назначения.

V. V. Shapovalov¹, V. A. Shapovalova¹, V. V. Shapovalov², O. V. Rogozhnikova²

¹ Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education

² Department of Healthcare of Kharkiv Regional State Administration

SEAMLESS ACCESS FOR THE HANDICAPPED PERSONS TO PHARMACY CHAIN ON PRINCIPLES OF PHARMACEUTICAL LAW

Key words: pharmaceutical law, handicapped persons, free access, pharmacy, ramp

ABSTRACT

The problem of access of citizens and patients with disabilities (wheelchair users) to the establishments of the pharmacy chain is relevant.

The aim of the work was to examine the causes which prevent unimpeded access of persons with disabilities to pharmacies for the purchase of medicines and medical products based on pharmaceutical law.

Documental information was processed on 51 pharmacy institutions of communal ownership at the regional level in Kharkov and Kharkov region for the period of 2012–2013. The study used the methods of documentary, mathematical, comparative, legal, graphic and forensic & pharmaceutical analysis.

Based on the conducted analysis it was found that at the regional level, 62.7% of the institutions of pharmacy network are equipped with ramps. It is shown that among the reasons for the low availability for persons with disabilities (wheelchair users) to pharmacies is the lack of a ramp or its wrong location. As a normative initiatives proposed additions and changes to the normative and legal act as follows: «Create the necessary conditions for accessibility of persons with disabilities to the pharmacies, friendly means unhindered access (ramps, lifts, etc.) that correspond to the SBN V.2.2.-9-99». Changes were developed to existing regulations which would ensure access by persons with disabilities to pharmacies for the purchase of drugs and medical devices.

Електронна адреса для листування з авторами: krisa83@bk.ru

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КОМБІНОВАНОЇ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ МАЗІ З ГІДРОКОРТИЗОНУ БУТИРАТОМ

Ключові слова: м'які лікарські засоби аптечного виготовлення, реологія, структурна в'язкість

М'які лікарські засоби (МЛЗ) з давніх часів використовують в медицині для лікування різноманітних захворювань та становлять основу лікування дерматологічних захворювань. Хоч асортимент МЛЗ промислового виробництва постійно розширюється, основна частина цих препаратів є монокомпонентними [1].

Згідно з Наказом МОЗ України № 812 від 17. 10. 2012 р. [4] у разі виробництва ліків в умовах аптеки не забороняється використовувати ліки промислового виробництва, що дає змогу об'єднати різні за направленістю дії компоненти в одному лікарському засобі.

Одними з показників якості мазей за ДФУ є реологічні параметри [2, 3, 5]. Відомо, що реологічні властивості мазі залежать від багатьох факторів: від природи та кількісного співвідношення компонентів, ступеня її механічної обробки, зміни технологічного процесу виробництва, часу обробки, температури та ін. Оскільки структурно-механічні властивості впливають на споживчі та лікувальні властивості МЛЗ, під час розроблення складу мазі для зовнішнього застосування мають бути вжиті заходи, що гарантують стабільність реологічних параметрів [3, 5, 6].

Метою роботи стало вивчення структурно-механічних властивостей

комбінованої екстемпоральної мазі, виготовленої на основі мазі гідрокортизонової 1%-ї промислового виробництва, а також порівняння реологічних характеристик обох лікарських препаратів.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження стали мазь гідрокортизонова 1%-на (Нижфарм, Росія, серія 220813) та мазь аптечного виготовлення на її основі, яка містить фурациліну 0,02 г; новокаїну 0,1 г; мазі гідрокортизонової 1%-ї до 10,0 г.

Реологічні властивості зразків визначали за допомогою ротаційного віскозиметра Rheolab QC (Anton Paar, Австрія) з коаксіальними циліндрами С-СС27/SS. Визначення реологічних параметрів здійснювали за температури $20 \pm 0,5$ °С. Термостатування зразків виконували за допомогою термостата MLM U15°. Наважку крему близько 17,0 г ($\pm 0,5$ г) вміщували в ємність зовнішнього нерухомого циліндра, встановлювали необхідну температуру дослідів. Час термостатування становив 20 хв. За допомогою програмного забезпечення, яким оснащений прилад, встановлювали умови дослідів.

Результати дослідження та обговорення

Першим етапом досліджень стало вивчення реологічних параметрів мазі гідрокортизонової 1%-ї промислового виробництва. Було визначено тип плинну

зразків мазі та залежність структурної в'язкості від градієнта швидкості (рис. 1).

Мазь гідрокортизонова 1%-на має високі показники структурної в'язкості (рис. 1, табл. 1). Так, за мінімальної початкової швидкості зсуву Dr $0,01 \text{ c}^{-1}$ структурна в'язкість наближається до в'язкості у стані спокою і становить $3\,540 \text{ Па}\cdot\text{с}$. Поступове збільшення швидкості зсуву до 350 c^{-1} призводить до часткового руйнування системи, знижуючи структурну в'язкість до $13,8 \text{ Па}\cdot\text{с}$. Цей процес відображає висхідна крива петлі гістерезису та верхня крива залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву. Під час зменшення швидкості зсуву у зворотному напрямку (від 350 c^{-1} до $0,01 \text{ c}^{-1}$) відбувається часткове відновлення структури мазі на $47,74\%$ (рис. 1, крива 2), що характеризує цю систему як псевдопластичну з добре відновлюваною структурою.

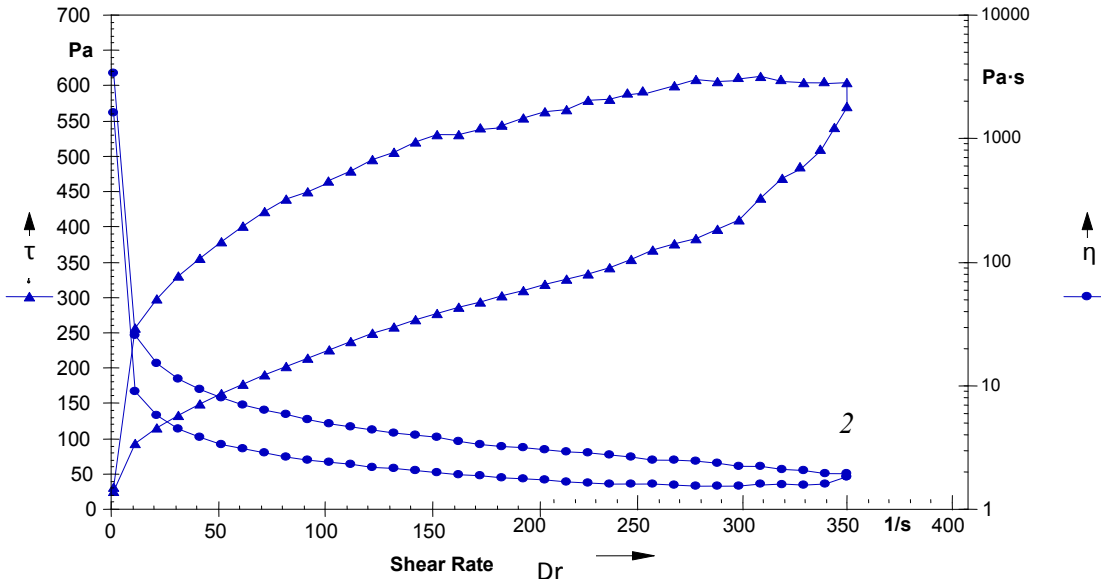


Рис. 1. Реограма плин у мазі гідрокортизонової 1%-ї (1) та графік залежності структурної в'язкості мазі від градієнта швидкості зсуву (2)

Т а б л и ц я 1
Показники структурної в'язкості досліджуваних мазей залежно від градієнта швидкості зсуву

Градiєнт швидкості зсуву Dr , c^{-1}	Структурна в'язкість, $\text{Па}\cdot\text{с}$	
	мазь аптечного виробництва	мазь гідрокортизонова, серія 220813
0,01	3210	3540
41,2	8,25	8,6
92,7	4,37	4,85
144	3,22	3,63
196	2,5	2,85
247	2,11	2,37
299	1,79	2,0
350	1,5	1,74

П р и м і т к а: $n = 5$, $P \leq 0,05$ – відхилення показника достовiрно порiвняно з контролем.

Введення до складу гідрокортизонової мазі субстанцій фурациліну та новокаїну у кількості 0,02 г та 0,1 г відповідно зменшує її структурну в'язкість (рис. 2, табл. 1) на 9,3% за $D\dot{\gamma}$ 0,01 s^{-1} та на 13,8% за $D\dot{\gamma}$ 350 s^{-1} . Таке зниження структурної в'язкості не чинить істотного впливу на споживчі властивості мазі.

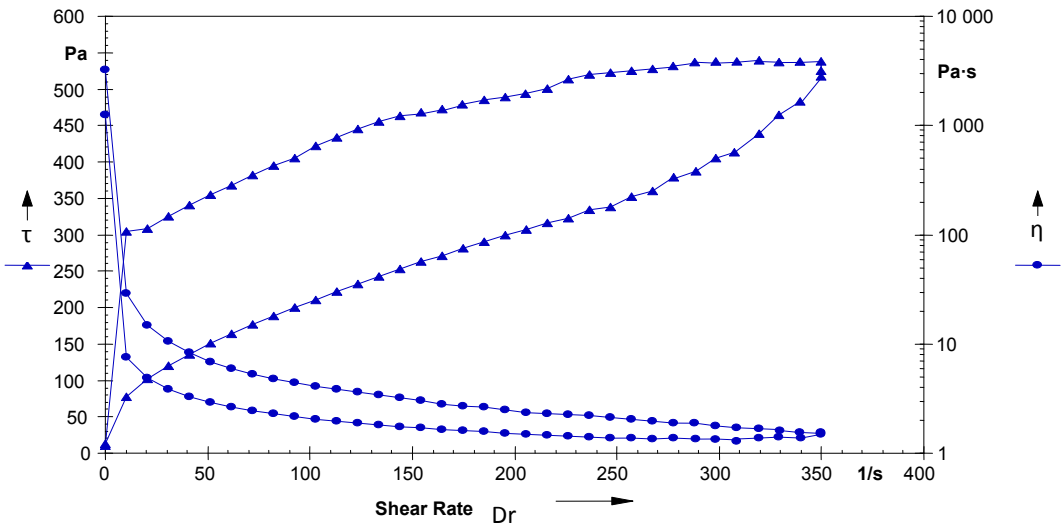


Рис. 2. Реограма плинущо мазі аптечного виготовлення (1) та графік залежності структурної в'язкості мазі від градієнта швидкості зсуву (2)

Значна площа гістерезису (A) для мазі гідрокортизонової 1%-ї (75 108,27 Па/с) та для мазі аптечного виготовлення (60 692,49 Па·с) свідчить про виражені пластично-в'язкі та тиксотропні властивості мазей (табл. 2).

Т а б л и ц я 2
Реологічні показники досліджуваних мазей

Назва зразків	Площа гістерезису (A), Па/с	Гранична напруга зсуву (τ_0), Па	Структурна в'язкість (η) при τ_0 , Па·с
Мазь аптечного виробництва	60692,5	17,3	1,2
Мазь гідрокортизонова, серія 220813	75108,3	28,3	1,1

П р и м і т к а: $n=5$, $P \leq 0,05$ – відхилення показника достовірно порівняно з контролем.

Особливістю ньютонівських рідин або псевдопластичних систем є те, що їх в'язкість залежить від величини напруги зсуву, тобто система до певного часу чинить опір прикладеній нарузі зсуву. Значення величини напруги зсуву, що необхідне для початку течії системи є мінімальним, після чого починається період псевдопластичного типу течії. Далі за поступового збільшення напруги зсуву наступає пластичний тип течії (ділянка кривої, що наближається до прямої лінії (рис. 1, 2)). Перехід систем від псевдопластичної течії до пластичної характеризується граничною напругою зсуву (τ_0), яка свідчить про те, що структурна в'язкість в системі прямо пропорційна нарузі зсуву. Гранична напруга зсуву для мазі гідрокортизонової 1%-ї промислового виробництва та для мазі аптечного виробництва становить

17,3 Па та 28,3 Па, структурна в'язкість – 1,2 Па·с та 1,1 Па·с відповідно (табл. 2). Низьке значення граничної напруги зсуву обох мазей свідчить про легкість їх нанесення та рівномірний розподіл на поверхні шкіри.

В и с н о в к и

1. Досліджено структурно-механічні показники мазі гідрокортизонової 1%-ї промислового виробництва та комбінованої екстемпоральної мазі, виготовленої на її основі.

2. Встановлено, що введення додаткових діючих речовин до складу мазі гідрокортизонової 1%-ї знижує її структурну в'язкість на 13,8%. Таке зниження в'язкості не впливає на споживчі властивості мазі. Екстемпоральна мазь не має значних відхилень від параметрів мазі промислового виробництва.

В подальшій роботі планується вивчення інших показників якості досліджуваної мазі аптечного виготовлення.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Давтян Л. Л., Ткачук К. М.* Дерматологічні м'які лікарські засоби на фармацевтичному ринку України // Фармац. журн. – 2010. – № 4. – С. 6–10.

2. Державна Фармакопея України. 1-ше вид. / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – Харків: ТОВ «РІРЕГ», 2001. – 556 с.; Доп. 1. – 2004. – 494 с.

3. *Корытнюк Р. С., Загорий Г. В., Тарасенко В. А., Чинамере У.* Некоторые вопросы реологии мягких лекарственных форм // Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2012. – Вип. 21, Кн. 4. – С. 430–438.

4. Наказ МОЗ України № 812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках» від 17.10.2012 р. // Офіційний вісник України. – 2012. – № 87. – С. 166.

5. *Перцев И. М., Котенко А. М., Чуешов О. В., Халева Е. Л.* Фармацевтические и биологические аспекты мазей. – Харьков: Золотые страницы, 2003. – 288 с.

6. *Thomas G. Mezger.* The Rheology Handbook. 2-nd ed. [Електронний ресурс]. – Vincentz: Hannover (Germany), 2006. – 299 p.

Надійшла до редакції 03. 12. 2013.

Л. П. Савченко, В. О. Вракин, Г. П. Кухтенко, В. А. Георгиянц
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КОМБИНИРОВАННОЙ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ
МАЗИ С ГИДРОКОРТИЗОНА БУТИРАТОМ

Ключевые слова: мягкие лекарственные средства аптечного приготовления, реология, структурная вязкость

А Н Н О Т А Ц И Я

Несмотря на то, что ассортимент мазей промышленного производства является довольно широким, именно аптечное производство позволяет объединить в одном лекарственном средстве различные по фармакологическому действию вещества, что обеспечивает разносторонний подход к терапии заболевания. В соответствии с Приказом МЗУ № 812 от 17.10.2012 г. в состав экстемпоральных мазей разрешено вводить лекарственные средства промышленного производства.

Поскольку все лекарственные средства, независимо от места приготовления, должны отвечать требованиям по качеству ГФУ, целью нашей работы стало изучение структурно-механических свойств комбинированной экстемпоральной мази, приготовленной на основе мази гидрокортизоновой 1%-й промышленного производства, а также сравнение реологических характеристик обоих лекарственных препаратов.

Объекты исследования – мазь гидрокортизоновая 1%-я и мазь аптечного приготовления на ее основе, содержащая фурацилина 0,02 г; новокаина 0,1 г; мази гидрокортизоновой 1%-й до 10,0 г.

Реологические свойства образцов изучали с помощью ротационного вискозиметра Rheolab QC. Термостатирование образцов осуществляли с помощью термостата MLM U15°.

Введение в состав мази гидрокортизоновой фурацилина и новокаина уменьшает ее структурную вязкость на 9,3% при $D\dot{\gamma}$ 0,01 s^{-1} и на 13,8 % при $D\dot{\gamma}$ 350 s^{-1} , что не оказывает значительного влияния на потребительские свойства мази. Полученные кривые текучести свидетельствуют о том, что экстемпоральная мазь имеет псевдопластический тип течения, характеризуется высокой пластической вязкостью (3 210 Па·с) и низким пределом текучести (17,3 Па). Значительная площадь гистерезиса – 60 692,49 Па·с для экстемпоральной мази свидетельствует о выраженных пластично-вязких и тиксотропных свойствах.

Проведено исследование реологических параметров комбинированной экстемпоральной мази с фурацилином, новокаином и мазью гидрокортизоновой 1%-й. Установлено, что приготовленная экстемпоральная мазь не имеет значительных отклонений по структурно-механическим свойствам от мази гидрокортизоновой 1%-й промышленного производства, которая использовалась для ее приготовления.

L. P. Savchenko, V. O. Vraikin, G. P. Kukhtenko, V. A. Georgiyants
National University of Pharmacy, Kharkiv

RESEARCH OF THE RHEOLOGICAL PARAMETERS OF THE COMBINE COMPOUNDING OINTMENT WITH HYDROCORTISONE BUTYRATE

Key words: compounding ointments, rheology and structural viscosity

ABSTRACT

Though the range of the industrial semi-solid preparations are quite wide, just compounding ointments allow to combine differences in pharmacological activity of the components in one preparation which provides versatile approach to the therapy. The Order № 812 of the Ministry of Health of Ukraine from 17. 10. 2012 allows to input industrial preparations to the compounding ointments.

As all preparations irrespective of the preparation place have to meet the requirements on quality of the State Pharmacopoeia of Ukraine, the purpose of our study was to determine structural and mechanical properties of the combine compounding ointment prepared on the basis of industrial 1% hydrocortisone ointment and comparison of the rheological characteristics of both medicines.

Objects of study were industrial 1% hydrocortisone ointment and compounding ointment on its basis: nitrofurazone 0,02; procaine hydrochloride 0,1; hydrocortisone ointment 1% to 10,0 g.

Rheological properties of the samples were research with rotational viscometer Rheolab QC. Thermostatting of samples was done with help of thermostat MLM U15°.

Inputment to the industrial 1% hydrocortisone ointment of nitrofurazone and procaine hydrochloride reduce its structural viscosity to 9,3% ($D\dot{\gamma}$ 0,01 s^{-1}) and to 13,8% ($D\dot{\gamma}$ 350 s^{-1}). This process doesn't render a significant influence to the consumer properties of the ointment. The curves of fluidity testify that compounding ointment has pseudo-plastic type of a current, characterized by high plastic viscosity (3 210 Pa·s) and low limit of fluidity (17,3 Pa). Big hysteresis square – 60 692,49 Pa·s for the compounding ointment testifies to the its expressed plastic, viscous and thixotropic properties.

The research of the rheological parameters of the combine compounding ointment with nitrofurazone, procaine hydrochloride, hydrocortisone ointment 1% was carried out. Compounding ointment has no significant deviations in structural and mechanical properties comparing with the industrial hydrocortisone ointment 1% which was used for its preparation.

Електронна адреса для листування з авторами: lesja_2384@mail.ru

РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ СУЧАСНОГО АНТИМІКРОБНОГО ПІНОМІЙНОГО ЗАСОБУ

Ключові слова: поверхнево-активні речовини, піномийний засіб, технологія, промислове виробництво

Під час розроблення піномийного дитячого засобу м'якої дії необхідно враховувати медико-біологічні вимоги до препарату. Відомо, що шкіра дитини більш вразлива, ніж шкіра дорослої людини. Цей факт зумовлено фізіологічними особливостями будови та функціонування шкіри; наприклад, значення рН шкіри дитини до 3-х років – 6,5–7,2, у віці 7–10 років – 5,0–6,0, в 14 років рН може знижуватись до 4,3. Гідроліпідна плівка дитячої шкіри тонша, зчеплення між корнеоцитами менше, роговий шар більш крихкий, дерма завтовшки в 3 рази менша, ніж у дорослої людини. Ці факти зумовлюють те, що шкіра дитини більш чутлива, суха, схильна до atopії і потребує спеціального догляду, зокрема необхідно звернути увагу на піномийні засоби (шампуні, мила, пінки тощо). Тобто сучасний засіб для очищення дитячої шкіри має, у першу чергу, не порушувати, а навпаки – сприяти відновленню ліпідного балансу, забезпечувати помірну очищувальну дію, бути гіпоалергенним, не викликати подразнення шкіри [1, 2].

Виходячи з вищенаведеного, нами розроблено піномийний засіб на основі амфотерних та інших поверхнево-активних речовин (ПАР) для дітей у віці від трьох років.

Оскільки діти у віці від трьох років дуже активні, починають досліджувати довкілля, саме в цей час вони схильні до інфекційних захворювань, механізм передачі більшості з яких – контактний, тому ретельне очищення поверхні шкіри від патогенних збудників є важливою частиною гігієни. Саме для цього було обрано найбільш безпечний, природного походження антибактеріальний компонент на основі йонів срібла – «JM Acti Care» (Silver Chloride (and) Titanium Dioxide (and) Diethylhexyl Sodium Sulfosuccinate (and) Propylene Glycol, Clariant, Німеччина) та молочна кислота.

Мета роботи – розроблення раціональної технології нового піномийного засобу з комплексом біологічно активних речовин, ПАР та інших допоміжних речовин.

Матеріали та методи дослідження

Під час розроблення дитячого піномийного засобу була створена рецептура з такими компонентами. Як основні ПАР, що забезпечують безпечне очищення шкіри обрано: «Lamesoft PO 65» (Coco-Glucoside (and) Glyceryl Oleate), BASF, Німеччина; кокамідопропилбетаїн 35%-й (Cocamidopropyl Betaine), КАО, Японія; «Eurana» LS 3 (Disodium Laureth Sulfosuccinate), ЕОС, Бельгія. Як пережирювач обрано «Levenol H&B» (Glycereth-2 Cocomate), КАО, Японія. Загусником обрано неіногенний ПАР «Neopal LIS 80» (PEG-7 Glyceryl Cocomate, PEG-200 Glyceryl Palmate), Industria Chimica Panzeri, Італія. Як зволожувачі – «Hydrovance» (Hydroxyethyl Urea), Akzo Nobel, США та гліцерол (Glycerine), Evyap Sabun Yag Glicerin Sanayi Ve Ticaret A.S, Туреччина. Стабілізатор піни (сприяє утворенню дрібнозернистої довготривалої піни) та гелеутворювач (сприяє загущенню системи) – «METHOCEL 40-0100» (Hydroxypropyl Methylcellulose), Dow, Німеччина. Регулятор рН – молочна кислота (Lactic acid), Galactic, Бельгія. Модифікатор

в'язкості – натрію хлорид (Sodium Chloride), Мозырьсоль, Білорусія. Гіпоалергенна запашка – «Baby Fantasy Fruit Floral 1-93662GB», BELMAY, Англія [3–5].

За допомогою біологічних та мікробіологічних досліджень було обґрунтовано введення як активних речовин таких компонентів: Д-пантенол (Panthenol), BASF, Німеччина – компонент, який сприяє зменшенню подразнюючої дії ПАР; алантоїн (Allantoin), Clariant, Німеччина – репаративний, протизапальний компонент. Антибактеріальна добавка – «JM Acti Care» (Silver Chloride (and) Titanium Dioxide (and) Diethylhexyl Sodium Sulfosuccinate (and) Propylene Glycol), Clariant, Німеччина. Консервант – «Roconsal ND» (Phenoxyethanol/ Benzoic Acid/ Dehydroacetic Acid), ISP, Німеччина [6]. Використовували воду очищену, яку отримували за допомогою чотириступінчастої системи очищення – фізичний фільтр та іонообмінні смоли (установка механічної фільтрації та знезалізнення HT-FS.2469/WS1.5, США, установка пом'якшення безперервної дії HT-ST.1354/900 MR, США); осмотична мембрана (зворотно осмотична машина RO/HT 8,0 BW 1,0, згідно з ТУ У 29.2-30095510-001-2004, Україна – США); УФ-опромінювання (установка для знезараження води серії «PR-UV 12 GPMHV, США).

Результати дослідження та обговорення

На першому етапі було виготовлено піномийну основу за класичною схемою: у всій кількості води очищеної розчиняли послідовно ПАР – натрію сульфосукцинат, кокамідопропилбетаїн, ПЕГ-7 гліцерил кокоат, ПЕГ-200 гідрогенізований гліцерил пальмат, кокоглюкозид (і) гліцерил олеат, гліцерет-2-кокоат (температура 35–40 °С, перемішування протягом 20 хв, швидкість мішалки 40 об/хв). Температуру води контролювали за допомогою рідинного термометра, який вставляли у термогілзу апарата. Паралельно диспергували гліцерол з порошком гідроксипропілметилцелюлози за кімнатної температури протягом 10 хв (шляхом механічного ручного змішування в окремій ємкості за допомогою пластикової лопатки). Потім за температури 25–35 °С послідовно вводили в реактор Д-пантенол, запашку, алантоїн, гідроксид сечовину, «JM Acti Care». Компоненти гомогенізували за допомогою якірної мішалки протягом 35 хв до одержання однорідного прозорого розчину. Потім відбирали пробу з апарата за допомогою пробовідбірника для визначення рівня рН [7, 8].

Попереджаючи утворення піни [4], в реакторі знижували оберти мішалки до 30 об/хв та вводили розчин молочної кислоти до необхідного рівня рН (5,2–5,8). Потім додавали комплексний консервант «Roconsal ND» за обертів мішалки до 30 об/хв, перемішували протягом 2–3 хв. Цей консервант необхідно вводити тільки після регулювання рівня рН, тому що за рН нижче 6,2 цей консервант може інактивуватися. Під час введення консерванта за тих же параметрів вводили запашку. У результаті отримали прозору гелеву основу, до якої додавали частинами натрію хлорид як модифікатор в'язкості. У готовому продукті відбирали проби для перевірки показників якості (рН, в'язкість тощо). Ці показників відповідали визначеним у специфікації.

Технологічний процес одержання засобу складається з:

- стадії допоміжних робіт;
- стадії основного технологічного процесу;
- стадії упаковки, маркування і відвантаження на склад готової продукції.

Технологічний процес виробництва засобу проводиться з дотриманням необхідних санітарних правил і вимог, викладених у стандарті підприємства санітарних вимог з виробництва «Санітарна підготовка виробництва піномийних засобів».

Результати експериментальних досліджень використано під час розроблення технологічних карт та акту введення у виробництво.

Виробництво розробленого засобу складається з семи стадій основного технологічного процесу та трьох стадій упаковки, стислий опис яких наведено далі.

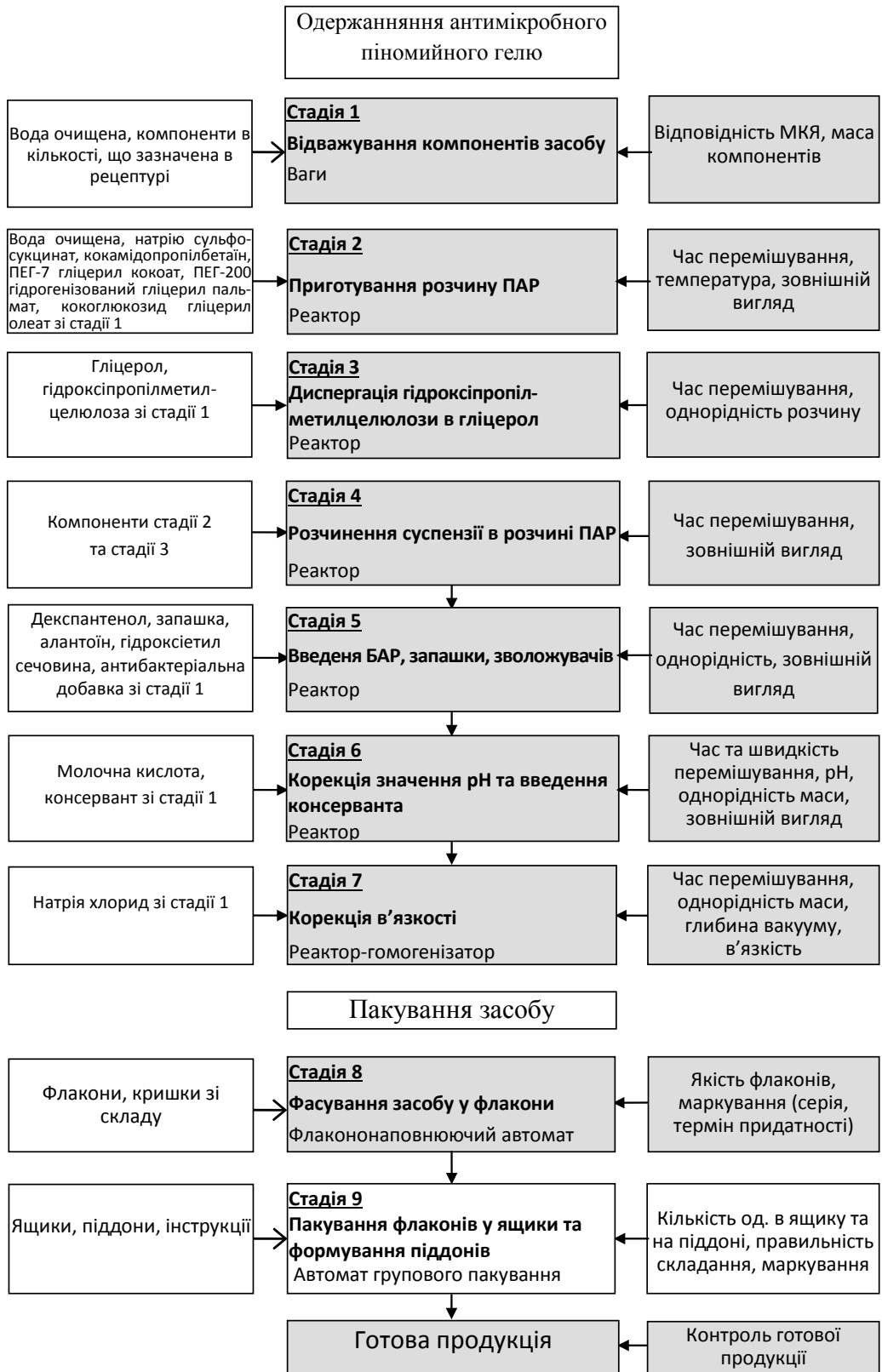


Рис. Блок-схема виробництва розробленого піномийного засобу

На рисунку наведено критичні параметри та критичні стадії, параметри, які безпосередньо контролюються та стосуються контролю виробництва розробленого засобу.

Підготовка виробництва (на схемі не показана). Складається з підготовки приміщень, обладнання та устаткування, персоналу, сировини і матеріалів, перевірки необхідної документації.

Стадія 1. Відважування компонентів засобу

Сировина для приготування засобу підлягає вхідному контролю. Після проходження вхідного контролю сировини на вагах в окремих промаркованих чистих ємкостях відважують необхідну кількість компонентів, зазначених у рецептурі, які доставляють на дільницю за допомогою транспортних візків на стадії 2–7.

Стадія 2. Приготування розчину ПАР

З мірника відміряють необхідну кількість води очищеної (35–40 °С) у реактор. Вручну завантажують компоненти (натрію сульфосукцинат, кокамідопропілбетаїн, ПЕГ-7 гліцерил кокоат, ПЕГ-200 гідрогенізований гліцерил пальмат, кокоглюкозид (і) гліцерил олеат) у реактор. Перемішують до повного розчинення протягом 20 хв, швидкість рамної мішалки 40 об/хв.

Стадія 3. Диспергація гідроксіпропілметилцелюлози (ГПЦ) у гліцеролі

Відважену кількість ГПЦ в окремій ємкості змішують з відваженою кількістю гліцеролу. Змішування відбувається вручну упродовж 2–5 хв до одержання однорідної напівпрозорої суспензійної маси без видимих згустків.

Стадія 4. Розчинення суспензії в розчині ПАР

В одержаний розчин ПАР за працюючої рамної мішалки (30–40 об/хв) дуже повільно вводять гліцеролову суспензію ГПЦ упродовж 15–20 хв. Ретельно перемішують до одержання однорідного прозорого розчину.

Стадія 5. Введення БАД, запашки, зволожувачів

За температури 25–35 °С послідовно відважені (стадія 1) компоненти вводимо в реактор через завантажувальний люк: Д-пантенол, запашку, алантоїн, гідроксіетил сечовину, «JM Acti Care». Компоненти гомогенізують за допомогою якірної мішалки упродовж 35 хв до одержання однорідного прозорого розчину.

Стадія 6. Корекція значення рН та введення консерванта

Відбирають зразки розчину з двох місць реактора (верх та низ) по 50 мл з метою перевірки необхідних фізико-хімічних показників якості, в тому числі рН [7–12].

Після одержання результатів лабораторного дослідження зразків основи, рівень рН корегують молочною кислотою. Молочну кислоту вводять в необхідній кількості безпосередньо в реактор та розмішують за допомогою рамної мішалки (35–40 об/хв) протягом 5–7 хв. Додатково відбирають зразки для повторної перевірки значення рН. В випадку одержання необхідного значення рН від 5,2 до 5,7 вводимо консервант, що розмішуємо за допомогою рамної мішалки (35–40 об/хв) протягом 5–7 хв. Контролюють однорідність одержаного розчину. Розчин має бути прозорим, однорідним, без сторонніх включень.

Стадія 7. Корекція в'язкості

Корекцію реологічних показників якості здійснюють додаванням натрію хлориду. Необхідну кількість натрію хлориду відбирають за допомогою вагів в чисту суху ємкість. В реактор вводять через загрузочну воронку, вмикають рамну мішалку (40–45 об/хв), ретельно перемішують до отримання однорідного гелю упродовж 25–30 хв. Відбирають контрольні проби з різних зон реактора та

проводять аналіз проміжного продукту – готового мила. Однорідна напівпрозора маса без кольору із запахом, властивим використаній запашці, має відповідати всім вимогам ТУ У 24.5-31240335-002:2007 «Засоби косметичні для догляду та очищення поверхні шкіри». Після повного розчинення та однорідного розподілу всіх компонентів в об'ємі апарата, піномийний засіб вважають підготовленим до фасування у споживчу тару. Виготовлений засіб відстоюють протягом 2 год. Відбирають пробу виготовленої продукції для контролювання якості відповідно до вимог нормативною документа. За умов відповідності засобу вимогам нормативного документа технолог підписує рецептуру (останнє є дозволом на передачу піномийного мила на фасування).

Стадія 8. Фасування засобу у флакони

Одержаний засіб фасують у ПЄГ-флакони «ФАРМА» ф. 250/24-410/ арт.01 (білий) по 250 мл, з дозатором (білий ИС СG-07-2А 24|410), використовуючи дозатор напівавтоматичний (ТБ-016-05 ТУ У29.2-19490202-001-2003 ТОВ Технологія-Бизнес, Україна) та установку таропакувальну (НВП Інтермаш, Україна, ИСУ ТУУ30264313-01-2000). Контролюють точність дозування, продуктивність автомата та маркування (номер серії і термін придатності).

Стадія 9. Пакування флаконів у ящики та формування піддонів

Флакони з засобом вручну складають у ящики, за допомогою ваг перевіряють комплектність кожного ящика. Кожен ящик проходить автоматичне стрейчування на лінії (пакувальник коробів SIAT FAMSБ-S 53345 -180W, Італія). Заклеєні ящики вручну складають по 5 рядів на піддони для групового транспортування.

Критичні параметри: кількість сировини, швидкість обертання мішалки, час змішування.

Критичні операції: відважування сировини, розчинення компонентів водної фази, регуляція рН.

Параметри, які контролюють: вага сировини, швидкість обертання мішалки, розчинення компонентів засобу, рівень рН, зовнішній вигляд засобу, відповідність засобу показникам ТУ У 24.5-31240335-002:2007 «Засоби косметичні для догляду та очищення поверхні шкіри».

Методи вимірювання: вагові, фізичні, органолептичні, фізико-хімічні.

Цю технологію було апробовано за допомогою такого обладнання:

- лінія № 1 з виробництва косметичної продукції (НВП Інтермаш, Україна);
- водонагрівач № 1 (НВП Інтермаш, Україна);
- ваги для статичного зважування електроні (SW5 № 1, Китай);
- ручний візок (КТ-20ВН, Польща);
- тепловодолічильник (СВТУ-10М № 15609, Німеччина).

В и с н о в о к

За допомогою проведених технологічних досліджень обґрунтовано технологічні параметри виготовлення піномийного засобу на основі комплексу сучасних ПАР з антибактеріальною дією. Експериментальним шляхом визначено раціональні умови приготування, послідовність змішування, температурний режим розробленого засобу. На підставі досліджень розроблено блок-схему виробництва. Цю технологію впроваджено у промислових умовах – «Фармацевтичний науково-дослідний центр “Альянс краси”» (м. Київ).

ЛІТЕРАТУРА

1. Монахов К. Н., Очеленко С. А. Применение современных увлажняющих средств при нарушении кожного барьера // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 1. – С. 72–75.
2. Студеникин В. М., Студеникина Н. И. Уход за кожей детей первых лет жизни: нейрорпедиатрические аспекты // Лечащий врач. – 2008. – № 3. – С. 2–7.
3. Поверхностно-активные вещества и композиции / Под ред. Плетнева М. Ю. – 2004. – М.: Косметика и медицина. – 780 с.
4. Тихомиров В. К. Пены. Теория и практика их получения и разрушения. – 2-е изд., перераб. – М.: Химия, 1983. – 264 с.
5. Шампуни для ухода за волосами и для ванн. Метод определения содержания хлоридов: ГОСТ 26878-96. – Введ. 24.04.1986. – М.: Издательство стандартов, 1986. – 3 с.
6. Гудзь О. В. Сучасні вимоги до споживчих властивостей та безпеки консервантів для косметичної продукції // Вісн. Вінницького нац. ун-ту. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 409–413.
7. Вироби парфумерно-косметичні. Правила приймання, відбирання проб, методи органолептичних випробувань: ДСТУ 5009:2008. – (Взамен ГОСТ 29188.0-91). – Введ. с 2009.01.01. – 7 с.
8. Изделия косметические. Метод определения водородного показателя pH: ГОСТ 29188.2-91. – Введ. 01.01.98. – М.: Издательство стандартов, 1992. – 3 с.
9. Вещества поверхностно-активные и средства моющие. Определение содержания анионоактивного вещества методом прямого двухфазного титрования вручную или механическим путем: ГОСТ 28954-91. – Введ. 01.01.92. – М.: Издательство стандартов, 1991. – 3 с.
10. Засоби косметичні для очищення шкіри та волосся. Загальні технічні умови: ДСТУ 4315:2004 – Вперше. (Чинний від 2005-07-01). – К.: Держспоживстандарт України, 2005. – 8 с.
11. Нефтепродукты. Методы определения кинематической и расчёт динамической вязкости: ГОСТ 33-82. (Взамен ГОСТ 33-82). – Введ. 01.05.94. – М.: Издательство стандартов, 1994. – 17 с.
12. Средства моющие синтетические. Метод определения пенообразующей способности: ГОСТ 22567.1-77 (СТ СЭВ 4155-83). (Взамен ГОСТ 22567.1-77). – Введ. 01.05.86. – М.: Изд-во стандартов, 1986. – С. 1–6.

Надійшла до редакції 10. 12. 2013.

Е. В. Жук, И. И. Баранова

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ СОВРЕМЕННОГО АНТИМИКРОБНОГО ПЕНОМОЮЩЕГО СРЕДСТВА

Ключевые слова: поверхностно-активные вещества, пеномоющее средство, технология, промышленное производство

АННОТАЦИЯ

Кожа ребенка более чувствительная, сухая, склонна к атопии и требует специального ухода, особенно необходимо обратить внимание на пеномоющие средства (шампуни, мыла, пенки и др.). При разработке пеномоющего детского средства мягкой формы выпуска учитывают медико-

биологические требования к препарату. Современное средство для очищения детской кожи должно способствовать восстановлению липидного баланса, обеспечивать умеренное очищающее действие, быть гипоаллергенным, не вызывать раздражения кожи.

Целью работы была разработка рациональной технологии нового пеномоющего средства с комплексом биологически активных веществ на основе современных веществ.

При разработке детского пеномоющего средства были использованы фармакотехнологические методы исследования.

С помощью проведенных технологических исследований обоснована рациональная технология нового современного детского пеномоющего средства. Отработана рациональная технология этого пеномоющего средства, которая включает семь стадий, а именно: отвешивание компонентов, приготовление раствора поверхностно-активных веществ («Euraanat LS3», «Lamesoft PO65», «Neopal LIS 80», кокамидопропилбетаин), диспергация гидроксипропилметилцеллюлозы в глицероле, смешивание суспензии гидроксипропилметилцеллюлозы в растворе поверхностно-активных веществ, введение активных веществ (Д-пантенол, аллантоин, «JM Acti Care»), отдушки, увлажнителей (глицерол, гидроксиэтил мочевины), коррекция значения pH (молочная кислота) и введение консерванта («Roconsal ND»), коррекция вязкости (натрия хлорид).

Для каждой стадии определены необходимые температурный режим, скорость и время перемешивания. Разработана блок-схема производства детского пеномоющего средства.

Данная технология была апробирована и внедрена на производстве «Фармацевтический научно-исследовательский центр “Альянс красоты”» (г. Киев) на линии № 1 по производству косметической продукции (НПП Интермаш, Украина).

E. Zhuk, I. Baranova
National University of Pharmacy, Kharkiv

DEVELOPMENT OF MODERN ANTIMICROBIAL FOAM CLEANING PRODUCT TECHNOLOGY

Key words: surfactants, foam cleaning product, technology, industrial production

ABSTRACT

Baby's skin is more sensitive and dry, prone to atopy and needs special care, particularly attention should be paid to foam cleaning tools (shampoos, soaps, gels, etc.). Developing mild foam cleaning product for children medical and biological requirements for it must be taken into account. Modern tools for children's skin treatment should facilitate the resumption of lipid balance, provide moderate cleaning action, be hypoallergenic and not irritate the skin.

The aim of the study was to develop a new efficient technologies of foam cleaning product with complex biologically active substances based on modern excipients. In developing baby foam cleaning product pharmacological and technological methods have been used.

With the help of technological research was proved efficient technology of a new modern children detergent.

The efficient technology of this detergent was perfected and includes seven stages, that are: weighing components, preparing a solution of surfactants («Euraanat LS3», «Lamesoft PO65», «Neopal LIS 80», kokamidopropilbetain) dispersion of hydroxypropylmethylcellulose (HPC) glycerol, mixing a suspension in a solution of HPC surfactants, injection of the active substances (D-panthenol, allantoin, «JM Acti Care»), perfumes, humectants (glycerin, hydroxyethyl urea), the correction values of pH (lactic acid) and the injection of a preservative («Roconsal ND»), viscosity adjustment (sodium chloride).

For each stage was determined the necessary temperature, speed and time of mixing. The flowchart of child detergent was developed. This technology has been tested and implemented in the production of «Scientific Research Centre of Pharmacy “Alliance of Beauty”» (Kyiv) on line N 1 for the production of cosmetic products «Intermash», Ukraine.

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

РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ТА ІМУНОМОДУЛЮВАЛЬНОЇ ДІЇ

Ключові слова: імунітет, гепатопротектори, рослинний білок, технологічні властивості, капсули

На сьогодні більша частина населення страждає від захворювань внаслідок слабкого або послабленого імунітету.

Разом з тим, сучасною клінічною медициною доведено, що при захворюваннях печінки спостерігається порушення її функцій, зокрема білковоутворювальної (синтез імунoglobulinів), що призводить до порушення гуморального ланцюга імунітету.

Тому проблема створення лікарського засобу комбінованої дії, імуномодулювальної та гепатопротекторної, є актуальною для практичної фармації.

Мета роботи - вибір раціональної лікарської форми і розроблення оптимальної технології препарату імуностимулювальної та гепатопротекторної дії.

Матеріали та методи дослідження

Як матеріал обрано природні сполуки - рослинний білок соняшнику та імуномодулятор (мікс-фактор), який являє собою глікопротеїновий олігопептидний композитний засіб та виявляє імуностимулювальні та гепатопротекторні властивості [1] (імуномодулятор розроблено та одержано в Науково-дослідному інституті біології (НДІ біології) Харківського національного університету ім. Каразіна під керівництвом проф. Божкова А. І.).

Під час виконання експерименту застосовували фізико-хімічні та технологічні методи згідно з ДФУ, які забезпечують одержання відтворюваних та достовірних даних. Були використані такі технологічні методи досліджень [2-5]: для грануляту - гранулометричний склад (ДФУ 1.2, п. 2.9.38), визначення параметрів плинності та кута природного укосу (ДФУ 1.3, п. 2.9.36), насипного об'єму та насипної густини (ДФУ 1.3, п. 2.9.34); для капсул - середня маса (ДФУ 1.1, п. 2.9.5), час розпадання (ДФУ 1.2, п. 2.9.1).

Результати дослідження та обговорення

Як раціональну лікарську форму (ЛФ) обрано тверді желатинові капсули, що зумовлено відносною простотою технологічного процесу перед іншими твердими ЛФ.

Для одержання грануляту використовували порошок рослинного білка соняшнику як компонент з імуностимулювальним ефектом та мікс-фактор як зволожувач і компонент з імуномодулювальною і гепатопротекторною дією.

Гранулят було одержано методом вологої грануляції. Як зволожувач використовували мікс-фактор. Співвідношення мікс-фактора та білка становило 1,1:1 відповідно. Ця пропорція зумовлена тим, що за більшої кількості рідкого інгредієнта маса втрачає свою структуру та починає розтікаться.

Результати проведених експериментальних досліджень наведено в табл. 1-4.

Результати визначення гранулометричного складу грануляту подано в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Результати визначення гранулометричного складу грануляту

Розмір отворів сита, мкм	Кількість порошку, що пройшла через сито, %		
	Серія № 1	Серія № 2	Серія № 3
100	91,8	96,3	97,8
90	2,3	1,4	0,9
80	2,4	0,9	0,7
71	1,5	0,8	0,4
63	2,0	0,6	0,2

Як випливає з наведених даних, близько 95% займає фракція з розміром частинок 100 мкм. Для подальших досліджень використовували фракцію грануляту з розміром частинок 100 мкм.

Результати визначення плинності грануляту подано в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Результати визначення плинності грануляту

Маса грануляту, г	Плинність, с/100 г			Середнє значення
	1 вимір	2 вимір	3 вимір	
20,00	1,45	1,56	1,52	1,51
100,00	9,15	10,07	9,33	9,25

Як видно з даних, наведених в табл. 2, гранулят має достатню плинність – 9 с/100 г, що дає змогу уникнути додавання допоміжних речовин.

Кут природного укосу становив 30°, що також опосередковано свідчить про достатній рівень плинності грануляту.

Результати визначення насипного об'єму грануляту до та після усадки, здатності грануляту до усадки наведено в табл. 3.

Т а б л и ц я 3

Результати визначення насипного об'єму

Найменування сировини	V_0 , мл	V_{10} , мл	V_{500} , мл	V_{1250} , мл	V_{2500} , мл	Здатність до усадки
Гранулят	50	45	43	43	–	2

Здатність матеріалу до усадки, розрахована як різниця між V_{10} та V_{500} , становить 2 мл. При подальшому проведенні експерименту, як видно з даних табл. 3, насипний об'єм грануляту не змінюється, що свідчить про максимальний ступінь ущільнення. Таким чином, гранулят практично не виявляє здатності до усадки.

Розрахунок значення насипної густини грануляту здійснювали за формулою:

$$\rho_i = \frac{m}{V_0},$$

де ρ_n – насипна густина, г/мл;
 m – маса наважки грануляту, г;
 V_0 – об'єм до усадки, мл.

Розрахунок значення густини грануляту після усадки здійснювали за формулою:

$$\rho_{yc} = \frac{m}{V_{1250}},$$

де ρ_{yc} – густина після усадки, г/мл;

m – маса наважки грануляту, г;

V_{1250} - об'єм після усадки, мл.

В результаті розрахунків величина насипної густини грануляту дорівнює 0,657 г/мл; величина густини грануляту після усадки дорівнює 0,764 г/мл.

Одержаний гранулят перевіряли на залишкову вологість на вологомірі Sartorius MA 150 (Німеччина). Рівень залишкової вологості становив 5,35%. Гранулят досушували; після охолодження вимірювали остаточну вологість, яка становила 3,67%, що відповідає вимогам для забезпечення безперешкодного інкапсулювання.

Таким чином, на підставі одержаних результатів було встановлено, що гранулят за технологічними характеристикам підлягає інкапсулюванню без додавання допоміжних речовин.

Терапевтична доза мікс-фактора становить 0,14 г на дорослу людину вагою 70 кг [1]. Тоді, з урахуванням насипної густини, об'єм порошку, який мають інкапсулювати, становить 0,18 мл. За розрахованим об'ємом найбільше підходить капсула № 4 (середня місткість капсули № 4 – 0,21 мл). Наповнення капсул здійснювали за допомогою напівавтоматичної лабораторної капсульної машини.

Результати визначення однорідності маси вмісту капсул наведено в табл. 4.

Т а б л и ц я 4

Результати визначення маси вмісту капсули

№ капсули з/п	Досліджувані параметри		
	Маса нерозпакованої капсули, г	Маса оболонки, г	Маса вмісту капсули, г
1	0,15	0,05	0,10
2	0,16	0,05	0,11
3	0,15	0,05	0,10
4	0,15	0,05	0,10
5	0,15	0,05	0,10
6	0,16	0,05	0,11
7	0,15	0,05	0,10
8	0,14	0,05	0,09
9	0,15	0,05	0,10
10	0,14	0,05	0,09
11	0,15	0,05	0,10
12	0,15	0,05	0,10
13	0,15	0,05	0,10
14	0,16	0,05	0,11
15	0,15	0,05	0,10
16	0,15	0,05	0,10
17	0,14	0,05	0,09
18	0,16	0,05	0,11
19	0,15	0,05	0,10
20	0,14	0,05	0,09

Як свідчать дані, наведені в табл. 4, середня маса вмісту досліджуваних капсул становить 0,10 г. Максимальне відхилення становить $0,11 - 0,10 = 0,01$ г, або 9%, що не перевищує допустиме значення. Отже, капсули витримали випробування на однорідність маси одиниці дозованого лікарського засобу.

Визначення часу розпадання капсул здійснювали за допомогою приладу «кошик, що хитається» за стандартною методикою ДФУ.

Час розпадання капсул становив $7 + 0,1$ хв, що відповідає вимогам нормативної документації.

В и с н о в к и

Розроблено технологію одержання грануляту методом вологої грануляції з рослинного білка соняшнику та імуномодулятора.

Обрано лікарську форму препарату гепатопротекторної та імуномодулювальної дії – тверді желатинові капсули.

Розроблено технологію твердих желатинових капсул гепатопротекторної та імуномодулювальної дії. На підставі експериментальних досліджень встановлено, що гранулят за технологічними характеристикам підлягає інкапсулюванню без додавання допоміжних речовин.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Звягинцева О. В.* Характеристика неспецифических низкомолекулярных и специфических высокомолекулярных факторов резистентности после действия стрессовых нагрузок у животных разного возраста: Дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13. – Харьков, 2012. – 115 с.

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

3. Державна Фармакопея України, доп. 1. – Харків: 2004. – 520 с.

4. Державна Фармакопея України, доп. 2. – Харків: 2008. – 620 с.

5. Державна Фармакопея. України, доп. 3. – Харків: 2009. – 280 с.

Надійшла до редакції 05. 12. 2013.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТВЕРДЫХ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

Ключевые слова: иммунитет, гепатопротекторы, растительный белок, технологические свойства, капсулы

А Н Н О Т А Ц И Я

Современной клинической медициной доказано, что при заболеваниях печени наблюдается нарушение ее функций, в частности синтеза иммуноглобулинов, что приводит к нарушению гуморальной цепи иммунитета.

Поэтому проблема создания лекарственного средства комбинированного действия, иммуномодулирующего и гепатопротекторного, является актуальной для практической фармации.

В работе осуществлен выбор лекарственной формы и разработка технологии препарата иммуностимулирующего и гепатопротекторного действия.

В качестве объектов исследования выступали природные соединения: растительный белок подсолнуха и иммуномодулятор (микс-фактор).

Как рациональная лекарственная форма были выбраны твердые желатиновые капсулы.

При получении гранулята методом влажной грануляции использовали порошок растительного белка подсолнуха в качестве компонента с иммуностимулирующим эффектом и микс-фактор как увлажнитель и компонент с иммуномодулирующим и гепатопротекторным действием.

При исследовании полученного гранулята в соответствии с методиками ДФУ было установлено, что по технологическим характеристикам гранулят подлежит инкапсулированию без добавления вспомогательных веществ.

Инкапсулирование гранулята осуществляли в капсулу № 4 средней вместимостью 0,21 мл с помощью полуавтоматической лабораторной капсульной машины.

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF HARD GELATINOUS CAPSULES OF HEPATOPROTECTIVE AND IMMUNOMODULATING ACTION

Key words: immune system, hepatoprotectors, plant protein, technological properties, capsules

ABSTRACT

It is proven by modern clinical medicine, that there is violation of one from liver functions at it's diseases, in particular synthesis of immunoproteins, that results in violation of humoral chain of immunity.

Therefore a problem of creation of medication of the combined action, hepatoprotective and immunomodulating, is actual for practical pharmacy.

The choice of medicinal form and technology development of medicine of hepatoprotective and immunomodulating action have been carried out in this work.

Natural compounds were as objects of research: plant protein of sunflower and immunomodulator (mix-factor).

Hard gelatinous capsules have been chosen as a rational medicinal form.

Powder of sunflower plant protein as a component with a immunomodulating effect and MIX-factor as the wetting agent and immunomodulating and hepatoprotective component have been used at the obtaining of granulate by the method of wet granulation.

It has been educed in accordance with methods of SPhU at the obtained granulate research, that on technological descriptions a granulate is subject to the encapsulation without addition of auxiliary substances.

The granulate encapsulation have been carried out in a capsule N 4 with a middle capacity 0.21 ml by means of semi-automatic laboratory capsule machine.

ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ ТЕХНОЛОГІЇ НАСТОЙКИ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Ключові слова: настойка, технологія, лікарська рослинна сировина, серцево-судинні захворювання

Серцево-судинні хвороби є найпоширенішою патологією у структурі загальної захворюваності населення України. На сучасному етапі спостерігають зростання поширеності таких серцево-судинних захворювань як атеросклероз, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця (ІХС) та спричиненої ними первинної інвалідизації високого рівня, а також зростання смертності, особливо осіб працездатного віку [1].

Відомо, що поряд з основною терапією синтетичними лікарськими засобами (ЛЗ) для профілактики та комплексної терапії ІХС та атеросклерозу широко застосовують лікарські рослини. Слід зазначити, що асортимент лікарських рослинних засобів (ЛРЗ) для лікування цієї патології з комплексною дією на фармацевтичному ринку України є недостатнім [2, 3].

Отже розроблення нових оригінальних багатокомпонентних ЛРЗ для профілактики та лікування ІХС і атеросклерозу з використанням лікарських рослин, які вирощують в Україні, є актуальним завданням фармацевтичної науки.

У попередніх дослідженнях було визначено необхідні напрями фітотерапії ІХС і атеросклерозу та відібрано перспективну лікарську рослинну сировину (ЛРС), якій притаманні певні ефекти для їх застосування [4]. Такою рослинною сировиною є плоди глоду, листя та квітки глоду, суцвіття конюшини лучної, трава сухоцвіту багнового. Цю ЛРС традиційно застосовують в народній і офіційній медицині в терапії ІХС і атеросклерозу [5]. Дані про несумісність обраної ЛРС одна з одною невідомі [6].

Під час вибору кількості кожного компонента фітокомпозиції враховували їхні рекомендовані добові дози, але знижуючи їх [7]. Співвідношення (ваг. част.) компонентів фітокомпозиції, що розробляється, визначали теоретично з урахуванням внеску кожного компонента у кінцевий лікувальний ефект відповідно до умов складання лікарських зборів [4]. У результаті проведених досліджень запропоновано фітокомпозицію під умовною назвою «Атерофіт-норма» такого складу: плоди глоду, суцвіття конюшини лучної, листя та квітки глоду, трава сухоцвіту багнового – 30:30:20:20 відповідно [3, 4].

Метою цієї роботи було розроблення технології ЛРЗ для терапії ІХС та атеросклерозу.

Об'єкти та методи дослідження

Під час дослідження було використано таку ЛРС: плоди глоду (*Crataegus monogyna*, *C. sanguinea* Pall., *C. laevigata* (Poir.)), листя та квітки глоду (*Crataegus monogyna*, *C. sanguinea* Pall., *C. laevigata* (Poir.)), суцвіття конюшини лучної (*Trifolium pratense* L.), трава сухоцвіту багнового (*Gnaphalium uliginosum* L.). Плоди глоду – постачальники ЗАТ Фармацевтична фабрика «Віола»,

м. Запоріжжя (сер. 010112), ТОВ Аптека «Лікарські рослини», м. Харків (сер. 480512, сер. 100111). Листя та квітки глоду заготовляли на початку цвітіння рослини (травень–червень) у Вінницькій і Харківській областях (сер. 640512). Суцвіття конюшини заготовляли у Харківській, Луганській, Житомирській областях (травень–серпень). Траву сухоцвіту багнового заготовляли у період цвітіння (червень–серпень) у Закарпатській (с. 130012), Харківській, Волинській, Сумській, Вінницькій (с. 109512) областях і Криму. Досліджувану ЛРС було стандартизовано до фармакопейних вимог якості [8–10]. Як допоміжні речовини використовували воду очищену, етанол різної концентрації.

Згідно з Державною Фармакопеєю України (ДФУ) настойки готують, використовуючи одну частину ЛРС і десять частин екстрагента або одну частину ЛРС і п'ять частин екстрагента. Згідно з національною частиною ДФУ у разі виготовлення настоек з однієї частини ЛРС одержують п'ять або десять частин готового продукту [9]. Одержували настойку «Атерофіт-норма» методом дробної мацерації з примусовим перемішуванням за співвідношення сировина : готовий продукт 1 : 10.

Результати дослідження та обговорення

Під час вибору лікарської форми ЛРЗ, що розробляється, нашу увагу привернула настойка. Препарати у формі настоек становлять близько 60% ринку всіх рідких вітчизняних ЛРЗ [3].

У разі одержання настоек як розчинник частіше за все використовують етанол, який є універсальним екстрагентом, стабілізатором і консервантом біологічно активних речовин (БАР). Відомо, що індивідуальні етанольні витяги вихідної ЛРС «Атерофіт-норма» одержують з використанням етанолу різної концентрації і різних співвідношень сировини і готового продукту. Так, як екстрагент для плодів глоду частіше за все використовують 70%-й етанол у співвідношенні 1:10 і 45%-й етанол у співвідношенні 1:5, для суцвіть конюшини – 45%-й етанол у співвідношенні 1:10, для трави сухоцвіту – 40%-й етанол у співвідношенні 1:10, з листя та квіток глоду готують екстракти з різним вмістом етанолу – 40–70% [3, 5].

Тому ми у своїх дослідженнях здійснювали екстрагування фітокомпозиції «Атерофіт-норма» етанолом різної концентрації за співвідношення сировина : готовий продукт 1:10.

Під час вибору екстрагента та вивчення процесу екстрагування БАР одержували лабораторні зразки настойки методом дробної мацерації з примусовим перемішуванням. Екстрагування виконували за співвідношення сировина : готовий продукт 1:10 за кімнатної температури. Як екстрагент використовували спиртоводні розчини із вмістом етанолу 40%, 50% і 70%.

Кількісну оцінку плодів глоду здійснюють за сумою проціанідинів (кардіотонічна, гіпотензивна дія); для листя та квіток глоду, а також для плодів глоду визначають суму флавоноідів (антиатеросклеротична, антиоксидантна, спазмолітична, протизапальна дія та ін.) [5–7, 9, 10]. Суцвіття конюшини лучної і траву сухоцвіту багнового стандартизують за показником «екстрактивні речовини», який також характеризує фармакологічну активність ЛРС [10]. Повним аналогом визначення екстрактивних речовин для готових ЛЗ у формі настойки є показник сухого залишку. Тому для кількісної оцінки ефективності процесу екстракції і стандартизації ЛРЗ було обрано суму флавоноідів, суму проціанідинів і сухий залишок.

Залежність виходу сухого залишку, суми флавоноїдів і суми проціанідинів із досліджуваних зразків настоек від вмісту етанолу наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Вміст сухого залишку і біологічно активних речовин за екстрагування фітокомпозиції «Атерофіт-норма» залежно від вмісту етанолу в екстрагенті

Вміст етанолу в екстрагенті, %	Сухий залишок, %	Сума флавоноїдів, %	Сума проціанідинів, %
40	1,36±0,01	0,05±0,02	0,022±0,01
50	1,41±0,01	0,06±0,01	0,018±0,05
70	1,29±0,06	0,06±0,02	0,011±0,03

Як впливає з даних табл. 1, за співвідношення 1:10 вихід сухого залишку і суми флавоноїдів з фітокомпозиції «Атерофіт-норма» більший при вмісті етанолу 50%, а суми проціанідинів – при 40%. До того ж, за даними порівняльних фармакологічних досліджень зразків настоек, приготованих з використанням етанолу різної концентрації, зразок настоек, виготовлений з використанням 50%-го етанолу, виявляє більш виражену антиоксидантну, протизапальну, гіпохолестеринемічну, гепатопротекторну активність [4].

Тому, за результатами визначення кількісних показників, що характеризують ефективність екстракції фітокомпозиції «Атерофіт-норма», як оптимальний екстрагент було обрано 50%-й етанол.

Для підтвердження правильності вибору екстрагента визначали склад БАР вихідної ЛРС, що екстрагується 50%-м етанолом, і закономірності їх переходу у готовий продукт. З цією метою раніше нами було проведено хроматографічне дослідження індивідуальних етанольних витягів вихідної ЛРС і настоек «Атерофіт-норма» за методом тонкошарової хроматографії [3]. Отримані результати підтвердили, що у разі сумісного екстрагування з усіх видів ЛРС вилучаються всі БАР, як і з кожної рослини, екстрагованої окремо.

Отже, нами розроблено настоек під умовною назвою «Атерофіт-норма» такого складу, при співвідношенні компонентів (г на 1 000 мл):

суцвіття конюшини лучної	30,0
плоди глоду	30,0
листя та квітки глоду	20,0
трава сухоцвіту багнового	20,0
етанол 50%-й до одержання 1 000 мл готової настоек.	

В и с н о в о к

Теоретично з урахуванням внеску кожного компонента у кінцевий лікувальний ефект запропоновано склад фітокомпозиції «Атерофіт-норма» з метою створення ЛЗ для профілактики і лікування ІХС і атеросклерозу. Для препарату «Атерофіт-норма» обрано оптимальну лікарську форму – настоек. Вивчено кінетичні закономірності процесу екстракції фітокомпозиції «Атерофіт-норма». Встановлено, що за методом дробної мацерації з поділом екстрагента на 2 частини, за співвідношення сировина : готовий продукт 1:10 оптимальним екстрагентом для вилучення сухого залишку і біологічно активних речовин є 50%-й етанол.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горбась І. М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика // Здоров'я України. – 2009. – № 3/1. – С. 3–35.
2. Державний реєстр лікарських засобів України станом на 01.01.2012 р. – Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua>
3. Хохлова К. О. Розробка та стандартизація настойки «Атерофіт-норма» для терапії ішемічної хвороби серця: Дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.03. – Харків, 2013. – 216 с.
4. Патент України на корисну модель № 76156. МПК (2012.01) А61К 36/734, А61Р 9/00. Фітотерапевтичний засіб у формі настойки для лікування і профілактики серцево-судинних захворювань / Вишневецька Л. І., Хохлова К. О., Гарна С. В.; заявник і власник патенту Національний фармацевтичний університет. – №u201206983; Заявл. 07.06.2012; Опубл. 25.12.2012, Бюл. № 24.
5. Barnes J., Anderson L., Phillipson D. Herbal Medicines – 3-rd ed. – London: PhP, 2007. – 710 p.
6. Stockley's Herbal Medicines Interactions / Ed. by E. Williamson, S. Driver, K. Baxter. – London : PhP, 2009. – 423 p.
7. Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://cms.herbalgram.org/commission/index.html>
8. Государственная Фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – 400 с.
9. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., доп. 1. – Харків: РІПЕГ, 2004. – 520 с.; доп. 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.; доп. 3. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с.
10. USP Dietary Supplements Compendium. – Rockville, 2012. – V. 1. – 1935 p.

Надійшла до редакції 02. 12. 2013.

Е. А. Хохлова

Національний фармацевтичний університет, г. Харків

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ ТЕХНОЛОГИИ НАСТОЙКИ ДЛЯ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Ключевые слова: настойка, технология, лекарственное растительное сырье, сердечно-сосудистые заболевания

А Н Н О Т А Ц И Я

Разработка новых оригинальных многокомпонентных лекарственных растительных средств для профилактики и лечения ишемической болезни сердца и атеросклероза с использованием лекарственных растений, произрастающих на территории Украины, является актуальным заданием фармацевтической науки.

Целью работы была разработка технологии лекарственного растительного средства для терапии ишемической болезни сердца и атеросклероза.

Теоретически с учетом вклада каждого компонента в конечный лечебный эффект предложен состав фитокомпозиции «Атерофит-норма» для создания препарата: плоды боярышника, соцветия клевера лугового, листья и цветки боярышника, трава сушеницы болотной в соотношении 30:30:20:20.

Для препарата «Атерофит-норма» выбрана оптимальная лекарственная форма – настойка. При выборе экстрагента и изучении процесса экстракции биологически активных веществ получали лабораторные образцы настойки методом дробной мацерации с принудительным перемешиванием. Экстрагирование проводили при соотношении сырье : готовый продукт 1:10 при комнатной температуре. Как экстрагент использовали спиртоводные растворы с содержанием спирта 40%, 50% и 70%.

Для количественной оценки эффективности процесса экстракции и стандартизации препарата была выбрана сумма флавоноидов, сумма процианидинов и сухой остаток.

Изучены кинетические закономерности процесса экстракции фитокомпозиции «Атерофит-норма». Установлено, что методом дробной мацерации с делением экстрагента на 2 части, при соотношении сырье : готовый продукт 1:10 оптимальным экстрагентом для извлечения сухого остатка и биологически активных веществ является 50%-й этанол.

K. O. Khokhlova
National University of Pharmacy, Kharkiv

INVESTIGATION BY DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF TINCTURE FOR THERAPY OF CARDIOVASCULAR DISEASE

Key words: tincture, technology, herbal raw material, cardiovascular disease

ABSTRACT

Development of new original multicomponent herbal medicinal products for prevention and treatment of cardiovascular disease and atherosclerosis, with the use of medicinal plants growing on the territory of Ukraine, are of current importance of pharmaceutical science.

The aim of this work was the development of technology of herbal medicinal product for treatment of cardiovascular disease and atherosclerosis.

Theoretically, taking into account the influence of each component into the final therapeutic effect of drug, such herbal composition «Atherophyt-norma» were chosen: Hawthorn fruit, Red Clover inflorescence, Hawthorn leaves with flowers, Low Cudweed grass in the ratio of 30:30:20:20.

As the optimal dosage form for the drug «Atherophyt-norma» the tincture was selected. The laboratory samples of tincture were obtained by the method of subdivided maceration with the forced mixing. They were used for selection a solvent and study of the extraction process of bioactive substances. The extraction was carried out at the room temperature in the ratio of herbal drug to finished product 1:10. As the extraction solvent the ethanol with content of 40%, 50% and 70% was used.

For quantitative evaluation of the efficiency of the extraction process and standardization of the drug the sum of flavonoids, the sum of procyanidins and dry residue were chosen.

The kinetic regularities of the extraction process of herbal composition «Atherophyt-norma» were studied. It was established, that the best solvent for extraction of dry residue and bioactive substances by the method of subdivided maceration with dividing of solvent in 2 parts, with the ratio of herbal drug to finished product 1:10, was ethanol 50%.

Електронна адреса для листування з авторами: katushka2106@mail.ru

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 547:835.5.546 / 547.07

С. Г. ІСАЄВ, *д-р фарм. наук, проф.*, Г. О. ЄРЬОМІНА, *магістрант,*

С. Г. ТАРАН, *д-р фарм. наук, проф.*, Н. Ю. ШЕВЕЛЬОВА, *канд. біол. наук, доцент*
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

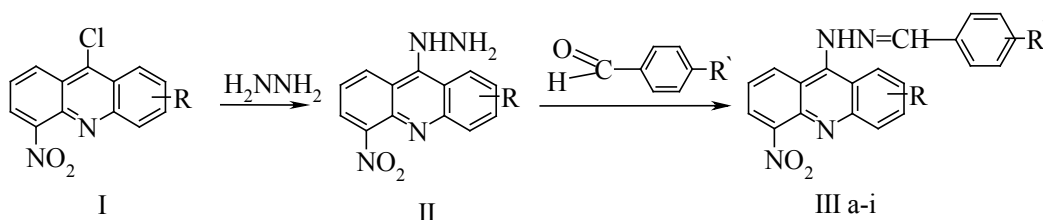
СИНТЕЗ, БУДОВА ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 9-(R-БЕНЗИЛІДЕН)ГІДРАЗИНО-5-НІТРОАКРИДИНІВ

Ключові слова: синтез, 9-(R-бензиліден)гідразино-5-нітроакридини, фармакологічна активність

Похідні акридину широко використовують в медицині як високоефективні протимікробні, протипухлинні, протималярійні, антисептичні та інші засоби [1, 2]. Похідні акридину застосовують як аналітичні реагенти, флуоресцентні барвники для гістологічних досліджень та як барвники трикотажних текстильних виробів з лікувальним ефектом [1, 3–5]. Зацікавленість до глибшого вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних акридину зростає в останній час у зв'язку з тим, що 9-гідразінопохідні акридину є доступними, реакційноспроможними і досить перспективними у фармакологічному аспекті [1, 6, 7].

Матеріали та методи дослідження

Вихідні 9-гідразіно-5-нітроакридини (II) синтезовано взаємодією відповідних 9-хлоракридинів (I) з гідразин-гідратом у середовищі діоксану за способом [7]. На основі 9-гідразіно-5-нітроакридинів (II) з ароматичними альдегідами у середовищі диметилформаміду (ДМФА) синтезовано 9-(R-бензиліден)гідразіно-5-нітроакридини (III a-i) за схемою:



Будову одержаних речовин (III a-i) підтверджено даними елементного аналізу, інфрачервоних (ІЧ-), протонно-магнітних резонансних спектрів (ПМР-спектрів), а індивідуальність – за допомогою тонкошарової хроматографії (табл. 1).

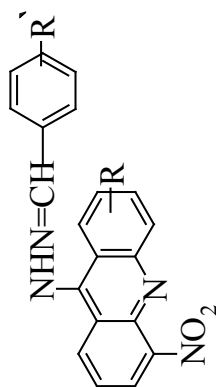
Елементний аналіз синтезованих сполук проводили на автоматичному аналізаторі М-185 фірми «Hewlett Packard» (США). ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі «Specord M-80» (Німеччина) у таблетках калію броміду. ПМР-спектри реєстрували на спектрометрі «Varian Mercury VX-200» (США), розчинник – диметилсульфоксид D⁶. Значення R_f визначали на пластинках «Silufol-254» фірми «Avalier» (Чехія)

Методика одержання 9-N-(4'-диметиламінобензиліден)гідразіно-4-метокси-5-нітроакридину (III i).

Суміш 2,84 г (0,01 моль) 9-гідразіно-4-метокси-5-нітроакридину та 1,49 г (0,01 моль) п-диметиламінобензальдегіду в 15 мл ДМФА нагрівають упродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджують та виливають у воду. Осад відфільтровують, сушать. Вихід 3,77 г (91%).

© Колектив авторів, 2014

Фізико-хімічні характеристики 9-(R-бензиліден)гідразино-5-нітроакридинів



Сполу-ка	R	R'	Ви-хід, %	T _{пл} , °C*	Знайдено, %			Брутто-формула	Розраховано, %			R _f **	
					C	N	H		C	N	H	1	2
III а	H	H	88	201–203	70,59	16,42	4,05	C ₂₀ H ₁₄ N ₄ O ₂	70,71	16,36	4,12	0,55	0,45
III б	H	2'-NO ₂	90	189–191	61,99	18,18	3,32	C ₂₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	62,02	18,08	3,38	0,45	0,35
III в	H	3'-NO ₂	87	220–223	62,08	18,15	3,35	C ₂₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	62,02	18,08	3,38	0,47	0,37
III г	H	4'-NO ₂	89	195–197	61,95	18,20	3,39	C ₂₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	62,02	18,08	3,38	0,51	0,38
III д	H	2'-OCH ₃	92	259–262	67,70	15,15	4,27	C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O ₃	67,73	15,05	4,33	0,54	0,52
III е	H	4'-OCH ₃	93	>300	67,72	15,09	4,31	C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O ₃	67,73	15,05	4,33	0,53	0,51
III є	H	4'-F	92	245–247	66,75	15,59	3,58	C ₂₀ H ₁₃ FN ₄ O ₂	66,66	15,55	3,64	0,59	0,54
III ж	2-Cl	2'-OCH ₃	91	208–211	61,95	13,82	3,71	C ₂₁ H ₁₅ ClN ₄ O ₃	62,00	13,77	3,72	0,34	0,60
III з	3-Cl	4'-N(CH ₃) ₂	92	193–196	63,02	16,74	4,28	C ₂₂ H ₁₈ ClN ₅ O ₂	62,93	16,67	4,32	0,37	–
III і	4-OCH ₃	4'-N(CH ₃) ₂	91	180–183	66,57	16,91	4,87	C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₃	66,49	16,86	5,09	0,49	–

П р и м і т к а. * – Кристалізують із водного ДМФА, ** – значення R_f наведено в системах: 1 – етанол–гексан (1:3), 2 – пропанол-2–хлороформ (5:8).

Сполуки III а–III з одержують аналогічно.

Для комп'ютерного прогнозу спектра біологічної активності 5-нітро-9-(R-іліден)гідразиноакридинів використали комп'ютерну програму PASS [8].

Дослідження протимікробної активності проводили за загальноприйнятою методикою двократних серійних розведень у рідкому живильному середовищі відносно грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів [9]. Як поживне середовище використовували водний розчин амінопептиду (рН 7,2). Мікробне навантаження для бактерій становило $2,5 \cdot 10^5$ КУО/мл живильного середовища. Для вирощування грибів використовували середовище Сабуро (рН 6,5–6,7)

Навантаження становило $5 \cdot 10^5$ грибних елементів у 1 мл. Антимікробну дію оцінювали за мінімальною пригнічуючою концентрацією (МПК, мкг/мл).

Діуретичну дію кожної речовини та гіпотіазиду досліджували за методом Є. Б. Берхіна [10] на білих щурах (7 тварин у групі). Контрольні тварини одержували водне навантаження (1 мл на 20 г маси). Дослідним щурам за 30 хв до водного навантаження вводили внутрішньоочеревинно досліджувані сполуки у дозі 50 мг/кг у вигляді 5%-ї водної суспензії [10]. Як препарат порівняння антидіуретичної дії обрано адіурекрин (Самсон-Мед, Росія).

Для вивчення протизапальної дії синтезованих речовин досліджували їх здатність пригнічувати розвиток набряку за гострого запалення, спричиненого субплантарним введенням 1%-го розчину карагеніну в лапку миші. Досліджувані сполуки вводили внутрішньошлунково у дозі 20 мг/кг. Як референс-препарат обрано диклофенак натрію (Фармак, Україна) [9]. Аналгетичну дію вивчали на білих безпородних щурах на моделі гарячої пластини [9]. Досліджувані сполуки вводили внутрішньошлунково у дозі 20 мг/кг. Як препарат порівняння використовували анальгін (Здоров'я, Україна).

Гостру токсичність досліджуваних речовин вивчали загальноприйнятими методами на білих мишах обох статей за внутрішньошлункового введення.

Результати дослідження та обговорення

9-(R-Бензиліден)гідразино-5-нітроакридини являють собою кристалічні речовини, розчинні в етанолі, діоксані, диметилформаміді. Слід відмітити, що одержаний ряд сполук (III а–III і) не дає позитивної реакції з аміачним розчином срібла нітрату, на відміну від вихідних речовин – 9-гідразиноакридинів (II).

В ІЧ-спектрах (табл. 2) синтезованих сполук інтерпретовано характеристичні смуги поглинання, cm^{-1} : 3 352–3 325 (ν_{NH}), 1 608–1 592 ($\nu_{\text{C-Ph}}$), 1 588–1 568 (σ_{NH}), 1 542–1 518 ($\nu^{\text{as}}_{\text{NO}_2}$), 1 350–1 318 ($\nu^{\text{s}}_{\text{NO}_2}$). В ІЧ-спектрах сполук (III ж, III з) ідентифіковано смугу поглинання валентних коливань C-Cl в ділянці 805–792 cm^{-1} .

У ПМР-спектрах сполук (III а, III з та III і) інтерпретовано сигнали протонів NH-груп у слабкому полі за 14,01–9,39 м. ч., а СН-групи в гідразоновому фрагменті – за 9,39–8,15 м. ч. Сигнали протонів диметиламіногрупи сполук (III з, III і) знаходяться в ділянці 3,02–3,56 м. ч., а протони метоксигрупи сполуки (III і) спостерігаються у вигляді синглету за 3,05 м. ч. У ділянці 8,49–7,21 м. ч. розміщено складний набір мультиплетів, які відповідають протонам ароматичної системи акридину та бензольного кільця гідразонового фрагмента.

За класифікацією К. К. Сидорова отримані сполуки належать до класу малотоксичних речовин, їх DL_{50} за внутрішньошлункового введення мишам перебуває в межах 2 500–4 000 мг/кг. Слід зазначити, що вихідні 9-гідразиноакридини (II) є більш токсичними ($\text{DL}_{50} = 1 500$ мг/кг) [6].

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах та бактеріостатична активність
9-(*R*-бензилден)гідразино-5-нітроакридинів

Сполука	ІЧ-спектри, частота поглинання, см ⁻¹				Бактеріостатична активність*, МПК (мкг/мл)									
	V _{NH}	V ^{as/s} _{CH₃}	V _{C-Ph}	σ _{NH}	V ^{as} _{NO₂}	V ^s _{NO₂}	1	2	3	4	5	6	7	8
III а	3325	–	1595	1570	1530	1350	125	500	62,5	250	250	250	500	500
III б	3335	–	1608	1578	1522	1324	62,5	500	62,5	250	250	500	500	500
III в	3338	–	1604	1582	1520	1318	125	250	125	250	250	250	500	250
III г	3332	–	1600	1580	1528	1325	125	250	125	250	250	250	250	500
III д	3340	$\frac{2980}{2892}$	$\frac{1605}{1592}$	1568	1530	1344	250	500	125	250	125	250	250	250
III е	3342	$\frac{2982}{2898}$	1600	1574	1534	1348	125	250	125	250	125	250	250	250
III є	3328	–	1603	1588	1542	1344	31,2	62,5	15,6	62,5	62,5	62,5	125	125
III ж	3352	$\frac{2970}{2884}$	1604	1578	1525	1348	125	250	125	250	125	250	125	250
III з	3338	$\frac{2974}{2882}$	1600	1574	1522	1348	125	250	125	250	250	250	250	250
III і	3330	$\frac{2974}{2890}$	1601	1562	1518	1348	15,6	125	31,2	31,2	62,5	62,5	125	125
Етакридину лактат	–	–	–	–	–	–	31,2	15,6	31,2	62,5	125	250	125	125
Фталілсульфатіазол	–	–	–	–	–	–	7,8	7,8	250	–	–	–	–	–

Примітка. * – Як тест-мікроорганізми використовували:

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| 1 – <i>Staphylococcus aureus</i> , | 5 – <i>Salmonella choleraesuis</i> , |
| 2 – <i>Bacillus subtilis</i> , | 6 – <i>Salmonella dublin</i> , |
| 3 – <i>Escherichia coli</i> , | 7 – <i>Salmonella thyphimurium</i> , |
| 4 – <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , | 8 – <i>Salmonella thyphisuis</i> . |

Аналіз результатів комп'ютерного прогнозу за допомогою програми PASS свідчить, що синтезовані сполуки мають проявляти противірусну, протигрибкову, протимікробну, кардіопротекторну та діуретичну активність.

Проведені мікробіологічні дослідження показали, що синтезована група сполук виявляє бактеріостатичну активність відносно золотистого стафілококу, сінної, кишкової, синьогнійної паличок у концентрації 15,6–500 мкг/мл (табл. 2). Перетворення 9-гідразинопохідних (II) у відповідні 9-(R-бензиліден)гідразиноакридини (III а-і) призводить до зниження бактеріостатичної дії відносно сінної та синьогнійної паличок. Мінімальна пригнічуюча концентрація сполук (МПК) (III а, III б, III є, III і) щодо кишкової палички становила 15,6–62,5 мкг/мл і перевищувала активність фталілсульфатіазолу. Факт наявності бактеріостатичної дії на кишкову паличку спонукав провести дослідження з вивчення впливу 9-(R-бензиліден)гідразино-5-нітроакридинів на кишкову групу патогенних мікроорганізмів. Для цього було використано чотири штами роду сальмонел. Встановлено, що сполуки (III є та III і) інгібують ріст *S. choleraesuis* і *S. dublin* у концентрації 62,5 мкг/мл і перевищують за бактеріостатичним ефектом етакридину лактат у 4 рази (табл. 2).

Фунгістатична активність 9-(R-бензиліден)гідразино-5-нітроакридинів відносно *Candida albicans* та *Microsporum canis* становить 15,6–250 мкг/мл (табл. 3). Сполука (III є), яка містить у своїй структурі ковалентно зв'язаний фтор у бензиліденовому фрагменті молекули, за протигрибковою дією перевищує активність нітрофуралу в 4–8 разів.

Серед синтезованих речовин (табл. 3) найбільшу протизапальну активність проявляють сполуки (III є, III з), їх дія перебуває на рівні мефенамінової кислоти (Дарниця, Україна), а сполуки (III і, III є) – на рівні натрію диклофенаку. Вищезазвані речовини також проявляють помірний анальгетичний ефект. З 10 вивчених сполук тільки одна – (III і) – проявляє високу діуретичну активність, а сполука (III а) має антидіуретичну активність на рівні адіурекрину.

В и с н о в к и

Конденсацією 9-гідразино-5-нітроакридинів з ароматичними альдегідами синтезовано нові відповідні 9-(R-бензиліден)гідразиноакридини, будову та індивідуальність яких встановлено за допомогою елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопії і хроматографії в тонкому шарі сорбенту.

За допомогою PASS-програми проведено комп'ютерний прогноз можливих видів фармакологічної активності 10 синтезованих 9-(R-бензиліден)гідразино-5-нітроакридинів. За результатами експериментальних біологічних досліджень виявлено сполуки з бактеріостатичною, фунгістатичною, протизапальною, анальгетичною, діуретичною, антидіуретичною активністю за токсичності 2 500–4 000 мг/кг та встановлено закономірності «структура–активність–токсичність».

Біологічна активність та токсикологічна характеристика 9-(R-бензиліден)гідразино-5-нітроакридинів

Сполука	Протизапальна дія, % у дозі 20 мг/кг	Анальгетична дія, % у дозі 20 мг/кг	Діуретична дія, % у дозі 50 мг/ кг	Фунгістатична дія, МПК (мкг/мл)		DL ₅₀ , мкг/кг (внутрішньо- шлунково)
				<i>Candida albicans</i>	<i>Microsporum canis</i>	
III а	0	0	62,4	125	62,5	>2500
III б	14,2	16,3	122,8	62,5	62,5	–
III в	18,7	20,4	130,1	62,5	125	–
III г	9,3	21,0	115,8	62,5	125	–
III д	0	11,2	94,5	125	125	–
III е	29,2	34,3	192,7	62,5	125	>2500
III є	38,1	47,2	219,3	15,6	15,6	>3000
III ж	0	5,2	104,7	250	125	–
III з	30,4	33,9	195,6	250	125	–
III і	39,2	47,4	362	125	125	>4000
Нагріно диклофенак у дозі 8 мг/кг	37,5	–	–	–	–	360
Мефенамінова кислота у дозі 100 мг/кг	30,0	–	–	–	–	628
Гіпотіазид у дозі 50 мг/кг	–	–	212	–	–	320
Адіурекрин у дозі 50 мг/кг	–	–	65	–	–	–
Нітрофурал	–	–	–	64	125	82,5
Анальгін у дозі 55 мг/кг	–	52,0	–	–	–	1197

ЛІТЕРАТУРА

1. *Волянський Ю. Л., Крестецька С. Л.* Перспективи створення протимікробних препаратів на основі акридину і фенантридину // Мед. хімія. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 92–94.
2. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства: у 2-х томах, 14 изд.. – М.: Новая волна, 2000. – 608 с.
3. *Блажеєвський М. Є., Миронюк П. Л.* Хемілюмінесцентне визначення феноксиметилпеніциліну в пігулках за допомогою нітрату 9-ціано-10-метилакридинію // Фармац. журн. – 2007. – № 1. – С. 78–82.
4. *Кругленко Н. В., Ісаєв С. Г., Сумська О. П. та ін.* Посадження фарбування та антимікробної обробки трикотаажних текстильних матеріалів // Восточно-европейский журн. – 2009. – № 2/4 (38). – С. 23–25.
5. *Панасенко А. И., Омелянчик Л. А., Панасенко Т. В. и др.* Применение производных акридина для флуоресцентного исследования гистологических срезов // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики: Зб. наук. ст. – Запоріжжя. – 1998. – Вип. 2, Т. 2. – С. 60–64.
6. *Ісаєв С. Г., Девяткіна А. О., Єрьоміна Г. О. та ін.* Синтез, будова та біологічна активність нітро- та хлорзаміщених 9-(R-іліден)гідразиноакридинів // Мед. хімія. – 2012. – Т. 14, № 2 (5). – С. 104–107.
7. *Ісаєв С. Г., Павлій О. І., Бевз Н. Ю. та ін.* Синтез, будова та біологічна активність заміщених 9-гідразино-5-нітроакридину // Фармац. журн. – 2005. – № 3. – С. 76–80.
8. *Anzali S., Barnickel G., Cezanne B. et al.* Discriminating between drags and nondrags by Prediction of Activity Spectra for substances (PASS) // J. Med. Chem. – 2001. – N4 (15). – P. 2432–2437.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
10. *Берхин Е. Б.* Метод изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Хим.-фарм. журн. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3–11.

Надійшла до редакції 24. 10. 2013.

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
9-(R-БЕНЗИЛИДЕН)ГИДРАЗИНО-5-НИТРОАКРИДИНОВ

Ключевые слова: синтез, 9-(R-бензилиден)гидразино-5-нитроакридины, фармакологическая активность

А Н Н О Т А Ц И Я

Ежегодные публикации разнообразных свойств производных акридина в различных областях науки и техники свидетельствуют о целесообразности синтеза новых производных дибензпиридина.

С этой целью осуществлен синтез 5-нитро-9-(R-бензилиден)гидразиноакридинов, изучены их физико-химические и биологические свойства.

Конденсацией 9-гидразино-5-нитроакридинов с ароматическими альдегидами синтезованы новые 9-(R-бензилиден)гидразиноакридины. Структура и индивидуальность синтезированных соединений подтверждена данными элементного анализа, ИК-, ПМР-спектроскопии. Чистоту контролировали методом тонкослойной хроматографии.

Проведен компьютерный прогноз возможных видов фармакологической активности 10 впервые синтезированных веществ.

С помощью биологических исследований установлено, что эти соединения проявляют противомикробную, противогрибковую, противовоспалительную, диуретическую, антидиуретическую и анальгетическую активность. Установлено ряд закономерностей связи «структура–биологическая активность–токсичность».

S. G. Isaev, H. O. Yeriomina, S. G. Taran, H. Yu. Shevelyova
National University of Pharmacy, Kharkiv

SYNTHESIS, STRUCTURE AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF
9-(R-BENZYLIDEN)HYDRAZINO-5-NITROACRIDINES

Key words: synthesis, 9-(R-benzyliden)hydrazino-5-nitroacridines, pharmacological activity.

А B S T R A C T

Annual publications of various properties of derivatives of acridin in various areas of science and equipment testify to expediency of synthesis of new derivatives dibenzpyridine.

Synthesis of 5-nitro-9-(R-benzyliden)hydrazinoacridines is for this purpose carried out, their physical and chemical and biological properties were studied. Structure of synthesized compounds has been proved by the date of element analysis, IR-, NMR-spectroscopy. The purity has been controlled by the method of the thin-layer chromatography.

The computer prognosis of possible types of pharmacological activity is carried out of 10 first synthesized connections in the row of 5-nitro-9-(R-benzyliden)hydrazinoacridines. By means of biological researches it was established that the synthesized compounds have antimicrobial, antifungal, anti-inflammatory, diuretic, antidiuretic and analgesic activity. A number of regularities of the «structure – biological activity – toxicity».

Електронна адреса для листування з авторами: anperem2012@gmail.com

ВИЗНАЧЕННЯ КОНСТАНТ ІОНІЗАЦІЇ СОЛЕЙ, ПОХІДНИХ 2-(4-R-5-(ТІОФЕН-2-ІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ

Ключові слова: 1,2,4-триазол, потенціометричне титрування, константа іонізації

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

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

Тому, **метою** нашого дослідження було проведення теоретичного розрахунку та експериментальне визначення констант іонізації солей 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтїо)ацетатних кислот з подальшим встановленням зв'язку для цих даних.

Матеріали та методи дослідження

Розрахунки констант іонізації сполук здійснювали за методами Спїкмена і Бейтса [1, 2].

Експериментальне визначення констант іонізації солей, похідних 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтїо)ацетатних кислот, синтезованих на кафедрі токсикологічної і неорганічної хїмії під керівництвом проф. Панасенка О. І і проф. Книша Є. Г. виконували на кафедрі фізколоїдної хїмії Запорізького державного медичного університету методом потенціометричного титрування зразків у водному розчині [3, 4]. Крапку еквівалентності визначали за допомогою йономіру ЭВ-74 (СРСР) з використанням скляного (ЕСЛ 6307) та хлорсрібного (ЕВЛ 1193) електродів. Вимірювання проводили у чарунці, яку термостатували до стандартної температури (20 °С). Для визначення констант іонізації 0,01 М розчини досліджуваних сполук (1–20, табл. 1) титрували 0,1 М розчином кислоти хлоридної та паралельно 0,1 М розчином калїю гідроксиду, щоразу десятьма порціями по 0,25 мл кожна за

допомогою піпетки-дозатора П-1 із вимірюванням значення рН після кожного додавання титранту. Знайдені константи розраховано за середнім значенням дослідів із відхиленнями, що не перевищують 0,05 одиниць за формулою (1).

$$pK_a = pH + \lg ([A] / [B]) \quad (1),$$

де [A] – рівноважна концентрація кислоти, моль/л; [B] – рівноважна концентрація основи, моль/л.

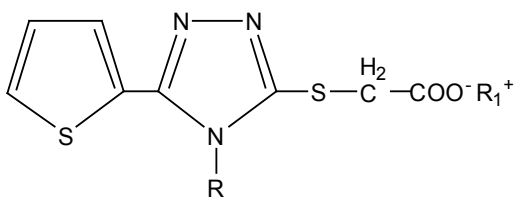
При цьому нами було проведено розрахунки констант іонізації 2-(5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти, 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти, 2-(4-етил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти та 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти. Ці кислоти є мало розчинними у воді, тому з метою визначення їхніх констант іонізації використовували водорозчинні солі.

Результати дослідження та обговорення

Результати розрахунків і експериментального визначення наведено в таблиці.

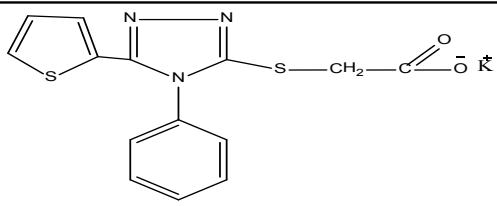
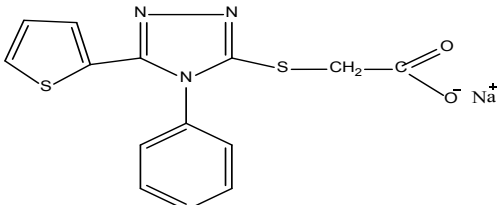
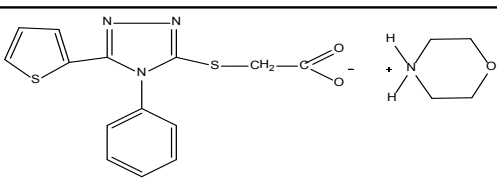
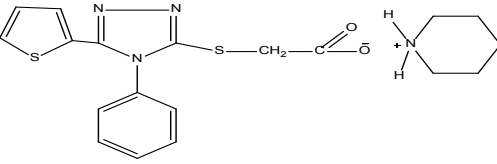
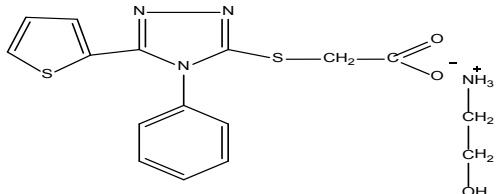
Т а б л и ц я

Константи іонізації солей 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот



№ сполуки	Формула	pKa по NH/COOH, розраховано	pKa по NH/COOH, визначено
1		8,16/4,16	8,18
			4,10
2			8,20
			4,15
3			8,05
		4,05	
4		8,08	
		4,10	
5		8,0	
		4,05	

6		8,19
7		8,20
8		8,25/4,26
9		8,14
10		8,44
11		8,29
12		8,15
13		8,26/4,35
14		8,30
15		8,40

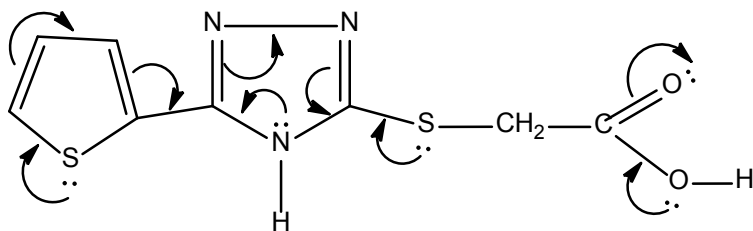
16		8,48/4,49	9,0
			5,0
17		8,48/4,49	9,15
			4,45
18		8,48/4,49	8,6
			4,39
19		8,48/4,49	9,1
			4,60
20		8,48/4,49	8,50
			4,85

Проведені розрахунки (таблиця) підтверджують припущення, що 1,2,4-триазол-3-ілітїоацетатні кислоти мають 2 чітко виражені центри – слабоосновний центр – гідразинівий атом нітрогену 1,2,4-триазолового циклу та слабокислотний – карбоксильну групу. Константи іонізації, що одержані експериментальним шляхом, у межах похибки практично не відрізняються від розрахованих. Також слід відзначити закономірність підвищення одночасно і розрахованих, і експериментально визначених величин. При цьому є незначні відмінності в значеннях показників констант різних солей, що є похідними однієї кислоти. Відмінності розрахованих рKa і таких, що визначені експериментальним шляхом, спостерігаються лише у солей (сполуки 4, 5, 8, 9, 13–15, 18–20), що містять органічний катіон. Цей факт можна пояснити тим, що ці речовини під час дисоціації утворюють органічний катіон, який гідратується, що призводить до незначного зміщення рН розчину в основний бік. Калієві (1, 6, 10, 16), натрієві (2, 7, 11, 17), і амонієві (3, 12) солі за незначний проміжок часу не встигають гідролізуватись, таким чином показники їх кислотності практично не відрізняються один від одного та від даних, отриманих шляхом розрахунків.

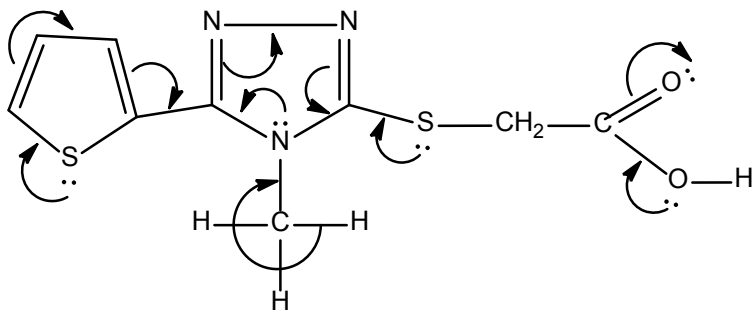
Починаючи обговорення одержаних результатів слід зазначити, що на силу карбонових кислот впливає наявність і характер замісників, а також їх розташування в ланцюзі електронного супряження. Відомо, що підсилює кислотність наявність електроноакцепторних груп, особливо коли вони розташовані поруч з карбоксильною

групою. Присутність електродонорних груп, навпаки, знижує кислотність речовин. Стосовно ароматичних кислот, то значний вплив також має положення замісників. Так, найбільший вплив відчувається у *орто*- кислот.

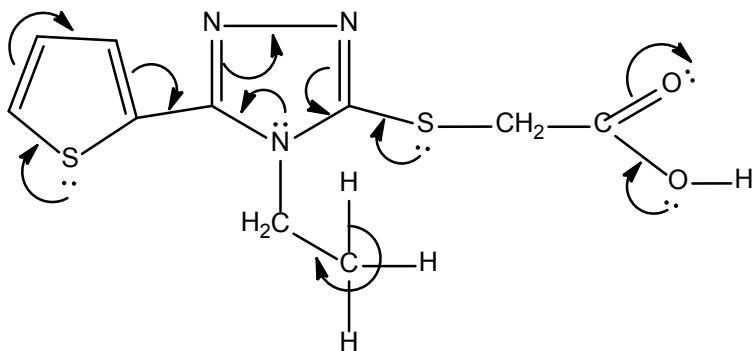
Щодо обговорюваного ряду 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот, всі вони при п'ятому атомі карбону 1,2,4-триазолового циклу містять тіофен-2-ільний радикал, що проявляє ароматичні властивості, характеризується наявністю π -електронного супряження і чинить електродонорний вплив. Єдиними відмінностями у будові обговорюваних кислот є наявність та характер радикалу при N₄-атомі ядра 1,2,4-триазолу. Але вказані замісники розташовані не поруч з карбоксильною групою і їх вплив на константи іонізації нівелюється розподілом електронів в 1,2,4-триазоловому циклі. Розглядаючи результати визначення рК_а солей кислот (таблиця) слід зазначити, що найбільш активною є 2-(4-Н-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатна кислота. Цей факт можна пояснити тим, що сполука не містить при четвертому атомі нітрогену 1,2,4-триазолового циклу електродонорного радикала.



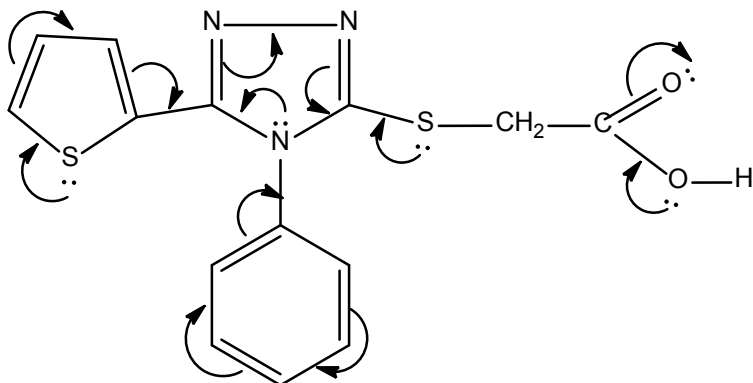
Другою за силою є 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатна кислота, що пояснюється наявністю електродонорного метильного радикала при N₄-атомі ядра 1,2,4-триазолу.



Заміна метильного замісника на етильний ще більш активно знижує кислотність карбоксильної групи. Цей факт можна пояснити тим, що ефект гіперкон'югації метильного радикала посилюється наявністю метиленової групи.



Найменшу кислотність має 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатна кислота. Цей факт можна пояснити тим, що фенільний радикал завдяки π -електронам більш активно знижує електровід'ємність атома кисню карбоксильної групи.



Порівнявши величини констант іонізації (розраховані та визначені експериментальним шляхом) слід припустити, що обговорювані кислоти, та їхні солі при їх пероральному застосуванні будуть більш активно всмоктуватись у дванадцятипалій кишці (рН 5–6) або у товстому (рН 8) кишечнику [5]. Тому бажано рекомендувати ці сполуки у вигляді шлунково-нерозчинних капсул.

Висновки

Проведено теоретичне і практичне визначення констант іонізації ряду 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їхніх солей. При цьому встановлено, що дані, отримані методом теоретичних розрахунків, корелюються з експериментальними.

За результатами обговорення одержаних даних встановлено вплив наявності і характеру замісників при N4-атомі ядра 1,2,4-триазолу на кислотність і основність сполук.

На основі одержаних результатів зроблено припущення, що обговорювані кислоти та їхні солі за перорального застосування будуть більш активно всмоктуватись у дванадцятипалій кишці або у товстому кишечнику.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Speakman J. C.* // J. Chem. Soc. – 1940. – P. 855–858.
2. *Бейтс Р.* Определение рН. Теория и практика. – Л.: Химия, 1972. – 400 с.
3. *Альберт А., Сержент Е.* Константы ионизации кислот и оснований / Пер. с англ. Порай-Кошица Б. А. – М.: Химия, 1964. – 180 с.
4. *Авраменко А. І., Калугіна Т. М., Нікітін В. О. та ін.* Визначення констант іонізації 2-R-4(3H)хіназолінтіонів у змішаному розчиннику методом потенціометричного титрування // Актуальні питання фармац. та мед. науки і практики. – Запоріжжя, 2008. – Випуск XXI. – С. 6–10.
5. *Куценко С. А.* Основы токсикологии. – Т. 4. – СПб., 2002. – 119 с.

Надійшла до редакції 30. 10. 2013.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНСТАНТ ИОНИЗАЦИИ СОЛЕЙ, ПРОИЗВОДНЫХ 2-(4-R-5-(ТИОФЕН-2-ИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТИО)АЦЕТАТНЫХ КИСЛОТ

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, потенциометрическое титрование, константа ионизации

А Н Н О Т А Ц И Я

Показатели констант ионизации являются очень важными данными как с теоретической, так и с практической точки зрения. Константы ионизации с химической точки зрения могут показать кислотность или основность соединений, а с биологической точки зрения помогают сориентироваться в каком именно отделе желудочно-кишечного тракта состоится всасывания того или иного вещества, если речь идет о пероральном применении.

Целью исследования было проведение теоретического расчета и экспериментальное определение констант ионизации солей 2-(4-R -5-(тиофен-2-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио) ацетатных кислот с последующим установлением связи для этих данных.

Расчеты констант ионизации соединений проводили по методам Спикмена и Бейтса. Экспериментальное определение констант ионизации солей, производных 2-(4-R-5-(тиофен-2-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио) ацетатных кислот, проводили методом потенциометрического титрования образцов в водном растворе. Точку эквивалентности определяли с помощью иономеру ЭВ -74 с использованием стеклянного (ЭСЛ 6307) и хлорсеребряного (ЭВЛ 1193) электродов.

В результате исследования было установлено, что данные, полученные методом теоретических расчетов, коррелируются с экспериментальными, наличие и характер заместителей при N4-атоме ядра 1,2,4-триазола влияют на кислотность и основность соединений. Сделано предположение, что обсуждаемые кислоты и их соли при пероральном применении будут более активно всасываться в двенадцатиперстной кишке или в толстом кишечнике.

*V. A. Salionov, A. I. Avramenko, A. G. Kaplaushenko, A. I. Panasenko, E. G. Knish
Zaporizhzhia State Medical University*

DETERMINATION OF THE IONIZATION CONSTANTS OF SALTS, DERIVATIVES 2-(4-R-5-(THIOPHEN-2-YL)-1,2,4-TRIAZOLE-3-YLTHIO)ACETATE ACIDS

Key words: 1,2,4-triazole, potentiometric titration, ionization constant

А B S T R A C T

Indicators of ionization constants are very important material from both the theoretical and practical view. The ionization constants from the chemical point of view can show the acidity or basicity of compounds, and from a biological point of view, helping to orient in which part of the gastrointestinal tract will occur an absorption of a substance, in the case of oral application.

The aim of research was to conduct the theoretical calculation and experimental determination of the ionization constants of salts, derivatives 2-(4-R 5-(thiophen-2-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate acid with the followed establishment of connection for such material.

Calculations of the compounds ionization constants were conducted by Spykman and Bates methods. Experimental determination of the ionization constants of salts, derivatives 2-(4-R-5-(thiophen-2-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate acid was conducted by the potentiometric titration method of the samples in aqueous solution. The equivalence point was determined by using an ionomer EW -74, using a glass (ECL 6307) and silver chloride (EVL 1193) electrodes.

As a result of research was established, that facts, received by theoretical calculations method, correlated with the experimental, the presence and nature of substituents at the N4 atom of 1,2,4-triazole nucleus affect at the compounds acidity and basicity, and also is made a hypothesis, that discussed acids and their salts at the oral application will absorbed more actively in duodenum or colon.

Електронна адреса для листування з авторами: salionov.88@mail.ru

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ ЛИСТЯ АЙВИ (*CYDONIA MILL.*) І РОЗРОБЛЕННЯ ЇХНІХ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ

Ключові слова: айва, сорти, листя, проціанідини, гідроксикоричні кислоти, проти-
виразкова активність

Листя плодових культур – перспективна рослинна сировина для одержання дієтичних добавок з різною фармакологічною активністю. Айва (*Cydonia Mill.*) – одна з найдавніших плодових рослин, що культивується понад 4 тис. років. Культурні форми і сорти створено в основному за останні 100–150 років, і часто вони є популяціями насінневого або паросткового походження. В Криму вирощують сорти – Анжерська, Португальська, Чемпіон, Ізобільна, а також селекції Нікітського ботанічного саду – Кримська ароматна, Кримська рання, Мир, Отлічніца, С’єдобна та Сказочна (ці сорти занесено до Реєстру сортів рослин України) та інші сорти селекції Нікітського ботанічного саду – Ізобільна кримська, Селена, Успіх тощо. Культивують їх і в інших регіонах. На півночі України вирощують сорти айви селекції Національного ботанічного саду ім. М. М. Гришка НАН України (НБС) – Студентка, Академічна, Дарунок онуку, № 18 Кашенка, Марія [6].

За даними [7] листя айви характеризується дуже високим вмістом фенольних сполук – від 4,9 до 16,5 г/кг сухої сировини, основні фенольні сполуки

– 3-О-, 4-О-, 5-О-кавоїлхінні кислоти, 3,5-О-дикавоїлхінна кислота, кверцетин-3-О-галактозид (гіперозид), кверцетин-3-О-рутинозид (рутин), кемпферол-3-О-глюкозид (астрагалін), кемпферол-3-О-рутинозид (нікотифлорин). Серед кавоїлхінних кислот 36,2% припадає на 5-О-кавоїлхінну (хлорогенову) кислоту, кверцетин-3-О-рутинозид (рутин) переважає серед флавоноїдів (21,1%). В листі айви міститься від 1,6 до 25,8 г/кг органічних кислот, із них 72,2% становить хінна кислота, 13,6% – лимонна кислота, 7,6% – яблучна кислота, 6,1% – щавлева кислота і менше 1% припадає на шикімову і фумарову кислоти [7].

За нашими даними листя айви сортів селекції НБС містить 3–6% суми флавоноїдів у перерахунку на рутин, 4–6% суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту, 4–7% проціанідинів у перерахунку на ціанідину хлорид. Вміст хлорогенової кислоти становить 0,5–0,6% [2, 4]. Вміст органічних кислот становить 9–14 г/кг органічних кислот, серед них домінують щавлева (2–3 г/кг) і лимонна (0,7–2 г/кг) кислоти.

Матеріали та методи дослідження

Метою роботи було вивчення противиразкової активності екстрактів листя айви довгастої (*Cydonia oblonga Miller*) та її гібридів з яблуною сортів, виведених у відділі акліматизації плодових рослин НБС, та розроблення їхніх технологічних параметрів.

Досліджували ефективність екстракції суми поліфенольних сполук від ступеня подрібнення сировини, часу екстракції та співвідношення сировина-екстрагент. Екстракцію здійснювали водою, використовуючи листя, подрібнене до розміру частинок 1–1,5 мм, 5–7 мм та 10 мм, на киплячій водяній бані упродовж 15, 30 та 60 хв за співвідношення сировина–екстрагент 1:5, 1:10 та 1:15.

Вміст суми поліфенольних сполук визначали спектрофотометричним методом (спектрофотометр Hewlett Packard 8452A, USA) за реакцією із фосфорно-молібденово-вольфрамовим реактивом у перерахунку на пірогалол [1].

Дослідження противиразкової активності здійснювали на моделі спирто-преднізолонного ураження слизової оболонки шлунка (СОШ). Для експерименту було відібрано щурів-самців масою 180–200 г. Тварини було розподілено на групи по 5 тварин у кожній, із яких одна група – інтактні тварини, друга група – контроль (моделювали ураження шлунка), інші групи – тварини, яким на моделі ураження шлунка застосовували екстракти листя айви у дозі 100 мг/кг маси тіла. Досліджувані зразки вводили внутрішньошлунково 1 раз на добу в лікувально-профілактичному режимі: щоденно одноразово, починаючи за 3 доби до моделювання патології, включаючи день її відтворення та наступний день, у який закінчували експеримент. Після закінчення досліду (через 24 год після введення ульцерогенної суміші) тварин виводили із експерименту в умовах евтаназії, вилучали шлунки та робили їх макроскопічне та мікроскопічне вивчення. Оцінювання інтенсивності виразкового ураження і противиразкової активності досліджуваного об'єкту здійснювали за показниками інтенсивності утворення виразкових дефектів у СОШ: відсотком тварин з виразками у групі, виразковим індексом, що дало змогу розрахувати інтегральний показник терапевтичного ефекту препаратів – противиразкову активність (ПВА, %) [3].

Результати дослідження та обговорення

В результаті проведеного дослідження встановлено, що на моделі ураження шлунка введення екстрактів листя айви сприяло зниженню ступеня виразки слизової оболонки різною мірою. Найбільш активним виявився екстракт листя айви довгастої сорту Академічна – ПВА 21,3%. Із 5 тварин тільки один щур мав дрібні ерозії у вигляді сітки, 3 щура мали невеликі точкові крововиливи, слизова оболонка рожева, вкрита слизом, складки мало змінені. Менш активними виявилися екстракти листя гібриду айви довгастої і яблуні форми 4 – ПВА 17,0%, листя айви довгастої сорту Марія – ПВА – 14,2%. Так само, як і у разі введення екстрактів листя айви довгастої сорту Академічна, із 5 тварин тільки один щур мав дрібні ерозії, але в слизовій оболонці шлунка виявилось більше крововиливів, в тому числі свіжих.

За даними літератури ПВА визначається вмістом проціанідинів і гальмується високим вмістом гідроксикоричних кислот. Визначення вмісту проціанідинів і гідроксикоричних кислот в листі досліджуваних сортів айви та її гібридів з яблунею показало, що противиразкова активність перебуває в залежності від вмісту проціанідинів у складі білково-полісахаридного комплексу (БПК), а саме, вміст проціанідинів у складі БПК найвищий в листі айви сорту Академічна – 1,14% у перерахунку на ціанідину хлорид, в складі БПК листя айви сортів Марія і Дарунок онуку вміст проціанідинів майже однаковий – 0,76% у перерахунку на ціанідину хлорид, але в БПК листя айви сорту Дарунок онуку виявився дещо вищий вміст гідроксикоричних кислот і таким чином нижча ПВА. У складі БПК листя гібридів айви та яблуні не виявлено гідроксикоричних кислот, вміст проціанідинів у складі БПК листя гібриду форми 4 становить 0,20% у перерахунку на ціанідину хлорид (табл. 1).

Вміст проціанідинів та гідроксикоричних кислот у листі айви та її гібридів із яблунею

Рослинна сировина	Вміст біологічно активних речовин, % у абсолютно сухій сировині			
	листя		білково-полісахаридний комплекс	
	проціанідини, у перерахунку на ціанідину хлорид	гідроксикоричні кислоти, у перерахунку на кислоту хлорогенову	проціанідини, у перерахунку на ціанідину хлорид	гідроксикоричні кислоти, у перерахунку на кислоту хлорогенову
<i>Айва</i>				
Академічна	4,70 ± 0,05	4,66 ± 0,05	1,14 ± 0,01	0,52 ± 0,01
Студентка	5,29 ± 0,06	5,20 ± 0,05	0,30 ± 0,01	0,19 ± 0,01
Оранжева	3,36 ± 0,04	2,96 ± 0,03	0,37 ± 0,01	0,25 ± 0,01
Марія	4,02 ± 0,04	3,80 ± 0,04	0,76 ± 0,01	0,44 ± 0,01
Д а р у н о к о н у к у	6,79 ± 0,07	5,02 ± 0,05	0,75 ± 0,01	0,50 ± 0,01
<i>Гібриди айви та яблуні</i>				
Форма 1	1,85 ± 0,02	2,59 ± 0,03	0,13 ± 0,01	—
Форма 2	2,62 ± 0,03	3,80 ± 0,04	0,16 ± 0,01	—
Форма 3	0,95 ± 0,01	7,03 ± 0,07	0,06 ± 0,01	—
Форма 4	3,47 ± 0,04	6,64 ± 0,07	0,20 ± 0,01	—

Результати дослідження ефективності екстракції суми поліфенольних сполук від ступеня подрібнення сировини показали, що найбільший вихід поліфенольних сполук спостерігається при використанні листя айви із розмірами частинок 1–1,5 мм. Залежність вмісту суми поліфенольних сполук від часу екстракції та співвідношення сировина-екстрагент у разі використання сировини з розмірами частинок 1–1,5 мм наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Залежність виходу суми поліфенольних сполук від часу екстракції та співвідношення сировина–екстрагент

Співвідношення сировина–екстрагент	Час екстракції, хв	Вміст суми поліфенольних сполук, % у перерахунку на пірогалол
1:5	15	2,32
	30	2,54
	60	2,94
1:10	15	2,87
	30	3,08
	60	3,59
1:15	15	3,26
	30	3,59
	60	3,87

Як впливає з табл. 2, найбільший вихід суми поліфенольних сполук спостерігається за співвідношення сировина–екстрагент 1:15, час екстракції 60 хв.

В и с н о в о к

Таким чином, вперше виявлена противиразкова активність водних екстрактів листя айви довгастої на моделі спирто-преднізолонного ураження слизової оболонки шлунка.

Встановлено технологічні параметри для сировини айви довгастої: оптимальний ступінь подрібнення сировини становить 1–1,5 мм, співвідношення сировина–екстрагент (вода) – 1:15, час екстракції – 60 хв.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – Доп. 2. – 2008. – С. 128.

2. Джан Т. В. Дослідження вмісту фенольних сполук у листі айви (*Cydonia oblonga* L.) / Актуальні проблеми сучасної медицини: Мат. III (64) Міжнар. конгр. // Укр. наук.-мед. молодіжний журн. – 2010. – № 4. – С. 503.

3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рек. / За ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.

4. Джан Т. В., Коновалова О. Ю., Шураєва Т. К. та ін. Дослідження нагромадження біологічно активних сполук у листі айви звичайної *Cydonia oblonga* L. // Фармац. журнал – 2010. – № 6. – С. 97–100.

5. Джан Т. В., Коновалова О. Ю., Куценко Т. О., Клименко С. В. Дослідження противиразкової дії плодів айви *Cydonia oblonga* L. та хеномелесу *Chaenomeles Lindl.* // Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. – К., 2011. – С. 474–478.

6. Клименко С. В. Айва обыкновенная. – К.: Наук. думка, 1993. – 286 с.

7. Oliveira A. P., Silva B. M. *Marmelo (Cydonia oblonga* Miller): fonte de compostos biologicamente activos // Revista da Faculdade de Ciências da Saúde. Porto. – 2007. – N 4. – P. 76–86.

Надійшла до редакції 19.09.2013.

Е. В. Кузнецова¹, Т. В. Джан¹, С. В. Клименко²

¹ ГУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», г. Київ

² Національний ботанічний сад ім. Н. Н. Гришко НАН України, г. Київ

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОЯЗВЕННОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТОВ ЛИСТЬЕВ АЙВЫ (CYDONIA MILL.) И РАЗРАБОТКА ИХ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ

Ключевые слова: айва, сорта, листья, процианидины, гидроксикоричные кислоты, противоязвенная активность

А Н Н О Т А Ц И Я

Листья плодовых растений – перспективное сырье для получения биологически активных добавок с разной фармакологической активностью.

В статье приведены результаты исследования противоязвенной активности экстрактов листьев айвы и гибридов айвы с яблоней селекции Национального Ботанического сада им. Н. Н. Гришко НАН Украины. Листья айвы характеризуются высоким содержанием гидроксикоричных кислот, флавоноидов и процианидинов.

Исследование противоязвенной активности водных экстрактов листьев айвы проводили на модели спирто-преднизолонного поражения желудка крыс. Оценку интенсивности противоязвенной активности осуществляли по показателям интенсивности образования язвенных дефектов в слизистой

оболочке желудка – процент животных с язвами в группе и язвенный индекс, что дало возможность рассчитать противоязвенную активность.

В результате проведенного исследования установлено, что введение экстрактов листьев айвы разных сортов способствовало снижению степени изъязвления различным образом. Наиболее активным оказался экстракт листьев айвы сорта Академическая – противоязвенная активность 21,3%. Из 5 животных в группе только одна крыса имела мелкие эрозии в виде сетки. Менее активными оказались экстракты листьев гибрида айвы и яблони формы 4 и айвы сорта Мария – противоязвенная активность 17,0% и 14,2%, соответственно. Определение содержания процианидинов и гидроксикоричных кислот в листьях айвы и ее гибридов с яблоней показало, что противоязвенная активность зависит от содержания процианидинов в составе белково-полисахаридного комплекса.

Результаты исследования эффективности экстракции суммы полифенольных соединений показали, что оптимальная степень измельчения сырья 1–1,5 мм, соотношение сырье–экстрагент – 1:15, время экстракции – 60 мин.

E. V. Kuznietsova¹, T. V. Dzhana¹, S. V. Klimenko²

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

² *Gryshko National Botanic Garden, Kyiv*

STUDY OF ANTI-ULCER ACTIVITY OF QUINCE LEAVES EXTRACTS

Key words: quince, sorts, leaves, procyanidins, hydroxycinnamic acids, antiulcer activity

ABSTRACT

The leaves of fruit plants are promising raw material for the production of biologically active additives with different pharmacological activity.

The results of the anti-ulcer activity study of quince and quince-apple hybrids leaves extracts for sorts of the M.M. Grishko National Botanical Garden selection are given in this article. The leaves of quince are characterized by a high content of hydroxycinnamic acids, flavonoids and procyanidins.

Study of anti-ulcer activity of the leaves aqueous extracts was performed on a model of alcohol-prednisolone gastric lesions in rats. Assessment of the anti-ulcer activity intensity was performed in terms of the ulcers formation intensity in the gastric mucosa: the percentage of animals with ulcers in the group and ulcerative index, making it possible to calculate the antiulcer activity (AUA). The study found that the administration of leaves extracts of quince different varieties helped to reduce the degree of ulceration in different ways. Extract of quince leaves of sort Academic had the most activity – AUA 21,3%. Only one rat had small erosion in a gastric mucosa among 5 animals per group. Extracts of quince-apple hybrid leaves of 4 form and quince leaves of sort Maria had less activity more the quince leaves extract of sort Academic – AUA 17,0% and 14,2%, respectively. Determination of procyanidins and hydroxycinnamic acids in leaves quince and its hybrids showed that AUA depends of procyanidin content in the protein-polysaccharide complex.

The results of studies of the polyphenol compounds extraction were shown that the optimal degree of raw materials grinding is 1–1.5 mm, the ratio of raw material and extraction agent is 1:15, the extraction time is 60 min.

Електронна адреса для листування з авторами: zakucilo@gmail.com

КОМПОНЕНТНИЙ СКЛАД ТА ПРОТИМІКРОБНА ДІЯ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ СУЦВІТЬ ЧОРНОБРИВЦІВ ПРЯМОСТОЯЧИХ (*TAGETES ERECTA* L.)

Ключові слова: чорнобривці прямостоячі, ефірна олія, газорідинна хроматографія

Рід *Tagetes* L. (чорнобривці) включає до 56 видів однорічних, іноді дворічних рослин та більш ніж 600 форм та сортів. Батьківщиною роду є Південна Америка [9].

Tagetes erecta L. (чорнобривці прямостоячі або африканські) вирощуються по всьому світу і відрізняються різноманіттям форм та сортів, багатим та тривалим цвітінням. Найвідомішими у культурі сортами чорнобривців є «*Hawaii*», «*Equinox*», «*Moonlight*», «*Zitronenprinz*» та ін.

Рослина має специфічний запах завдяки наявності ефіроолійних залоз на пелюстках квітки, листі та листочках обгортки [5, 6]. Суцвіття та трава чорнобривців прямостоячих містять ефірну олію, каротиноїди, флавоноїди, амінокислоти, гідроксикоричні кислоти та похідні тіфенів, їх використовують для одержання лікарських засобів гепатозахисної, протимікробної, протигрибової, протигельмінтної, антиоксидантної та адаптогенної дії, а також у харчовій промисловості, тваринництві та сільському господарстві [3, 4, 6, 8]. Традиційній медицині багатьох народів світу чорнобривці прямостоячі відомі як засіб для лікування коліки, інфекційних захворювань та пошкоджень шкіри, захворювань органів травлення, як сечогінний, жовчогінний, противиразковий засіб. Також їх використовують для лікування опіків та захворювань очей [4, 7].

У наш час використовують фітопрепарати з різних видів чорнобривців. Слід зазначити, що використання чорнобривців у медицині переважно обмежено засобами, що містять лютеїн та ефірну олію. Серед відомих препаратів чорнобривців – Лютеїн (капсули 476 мг, Реал Капс, Росія) та Lutein (капсули 0,41 г, Nahrin, Швейцарія), вітамінні комплекси Алфавіт 50+ (таблетки, Внешторг Фарма, Росія), Віталюкс Плюс (капсули 669 г, Catalent Pharma Solutions, Італія), Вітрум® Віжн (таблетки у оболонці, Unifarm Inc., США), комплекс для очей Лютеїн-Максимум (капсули 450 мг, YunaCo Company, Японія) та ін.

Нашу увагу привернула високоросла форма сорту Гаваї (*Tagetes erecta plena* L. var. «*Hawaii*»), яка, за попередніми дослідженнями, є перспективною для вирощування в умовах України та має високу продуктивність і значну сировинну базу, а також становить інтерес значним вмістом ефірної олії [8, 9]. З огляду на це, визначення кількісного вмісту та дослідження якісного складу ефірної олії чорнобривців прямостоячих має велике практичне і наукове значення.

Метою роботи є вивчення фізико-хімічних властивостей, якісного складу та кількісного вмісту біологічно активних сполук ефірної олії суцвіть *Tagetes erecta plena* L. varieties «*Hawaii*» (чорнобривців високорослих сорту Гаваї) та визначення її протимікробної активності.

Матеріалита методидослідження

Об'єктами дослідження були суцвіття *Tagetes erecta plena* L. varieties «Hawaii», заготовлені у період цвітіння у липні 2012 р. в Запорізькій обл. Кількісний вміст ефірної олії встановлювали методом Клевенджера [9].

Для всебічної характеристики одержаних ефірних олій здійснювали визначення характерних фізико-хімічних показників: заломлення, густини, кислотного числа (I_A), числа омилення (I_S), ефірного числа (I_E), гідроксильного числа (I_{OH}) [1, 2].

Ідентифікацію та визначення кількісного вмісту компонентів виконували методом газорідинної хроматографії–мас-спектрометрії (ГРХ–МС) на хроматографі «Agilent Technology 6890 N» (США) з мас-спектрометричним детектором 5973N, адаптованим для роботи з капілярними колонками. Колонка кварцова, капілярна HP-5MS, 30 м завдовжки, з внутрішнім діаметром 0,25 мм. Температура від 50 °С до 220 °С, газ-носій – гелій. Температура детектора та випарювача – 250 °С. Детектор полум'яно-іонізаційний.

Для здійснення ГРХ–МС виконували попередню екстракцію ефірної олії. Наважку матеріалу (0,5 г) вміщували у віалі на 20 мл, додавали внутрішній стандарт (тридекан). Після цього у пробу додавали 10 мл води та відганяли ефірну олію проби за допомогою водяної пари упродовж 2 год з використанням зворотного холодильника з повітряним охолодженням. Змивали одержані сполуки додаванням 3 мл особливо чистого пентану у суху віалі на 10 мл. Змив концентрували до залишкового об'єму екстракту 10 мкл, який повністю відбирали хроматографічним шприцом та робили визначення. Компоненти ефірної олії ідентифікували за результатами порівняння мас-спектрів речовин, що були виділені у процесі хроматографування, з даними бібліотеки мас-спектрів NIST02.

Протимікробну активність досліджували на базі мікробіологічної лабораторії Запорізького обласного шкірно-венерологічного клінічного диспансеру. Роботи здійснювали відповідно до інструкції щодо санітарних норм і вимог при роботі з патогенними мікроорганізмами III–IV групи небезпеки.

У дослідях використовували клінічні та музейні штами бактерій, дріжджів, а також дерматофітних грибів *in vitro*. Бактеріостатичну активність ефірних олій визначали дифузією в живильний агар з паперових дисків $d = 6 \pm 0,2$ мм, які були попередньо просочені досліджуваними речовинами. Для росту бактерій використовували спеціальні селективні середовища – середовище Бейлі або «шоколадний агар», для грибів застосовували густе середовище Сабуро з глюкозою.

Інкубування досліджуваних зразків з патогенними мікроорганізмами виконували у термостаті протягом 48 год за температури 36,7 °С для бактерій та $28,0 \pm 1$ °С для грибів. Після цього визначали відповідні зони затримки росту. В окремих випадках створювали умови, які передбачали вміст 20% CO₂.

Результатидослідженнятаобговорення

Ефірна олія, одержана з суцвіть рослин – це рухома рідина яскраво-жовтого кольору, зі специфічним ароматним запахом та пекучим смаком. Вона легко розчинна у 96%-му етанолі, хлороформі, ацетоні, ефірі. Кількісний вміст ефірної олії у суцвіттях *Tagetes erecta plena* L. varieties «Hawaii» сягав $0,50 \pm 0,04\%$.

Показники кислотного, гідроксильного, ефірного числа та ефірного числа після омилення становили відповідно: $0,56 \pm 0,04$, $26,22 \pm 1,82$, $28,05 \pm 1,94$ та $92,58 \pm 8,26$, що свідчить про помірну присутність у досліджуваній ефірній олії вільних і зв'язаних спиртів, кислот та складних ефірів. Це позитивно характеризує відносну стабільність

компонентів субстанції при її окисненні під час тривалого зберігання. Показник заломлення становив $1,4915 \pm 0,0130$, густина ефірної олії $0,9140 \pm 0,0850$.

Фізико-хімічні показники та кількісний вміст досліджуваної ефірної олії суцвіть *Tagetes erecta plena* L. var. «Hawaii» наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

**Кількісний вміст та фізико-хімічні показники ефірної олії суцвіть
Tagetes erecta plena L. varieties «Hawaii» (n = 6)**

Показники якості ефірної олії	Значення показника ($x \pm \Delta \bar{x}$)
Кількісний вміст, %	0,50±0,04
Густина, ρ 20	0,9140±0,0850
Показник заломлення, n 20	1,4915±0,0130
Кислотне число	0,56±0,04
Гідроксильне число	26,22±1,82
Ефірне число	28,05±1,94
Ефірне число після омилення	92,58±8,26

У компонентному складі ефірної олії суцвіть *Tagetes erecta plena* L. var. «Hawaii», встановленому методом ГРХ–МС (рисунок), ідентифіковано до 18 сполук, 6 з яких – вперше (таб. 2).

Т а б л и ц я 2

**Кількісний вміст компонентів ефірної олії суцвіть
Tagetes erecta plena L. varieties «Hawaii» (n = 6)**

Сполука	Час виходу, хв	Кількісний вміст в ефірних оліях, мг/кг
Ліналоол	10,46	44,90±0,05
1,8-Ментадієн	12,94	22,70±0,06
Пара-цимен-8-ол	13,44	154,20±0,45
Куміновий альдегід	14,50	13,90±0,04
Піперітон	15,47	211,10±0,61
Піперітенон	18,30	300,30±0,87
Евгенон	19,03	28,40±0,08
β-Каріофілен	20,49	20,60±0,06
Спатуленол	25,33	200,10±0,59
Гексагідрофарнезілацетат	30,43	14,60±0,04
Хенейкозан	33,76	19,30±0,05
Трікозан	36,01	60,50±0,17
Пентакозан	38,03	19,60±0,05
Гептакозан	38,57	52,90±0,15
Сквален	39,88	9,50±0,02
Нонакозан	41,05	81,10±0,22
Унтріаконтан	41,62	32,40±0,09
Тріаконтан	43,24	20,70±0,06

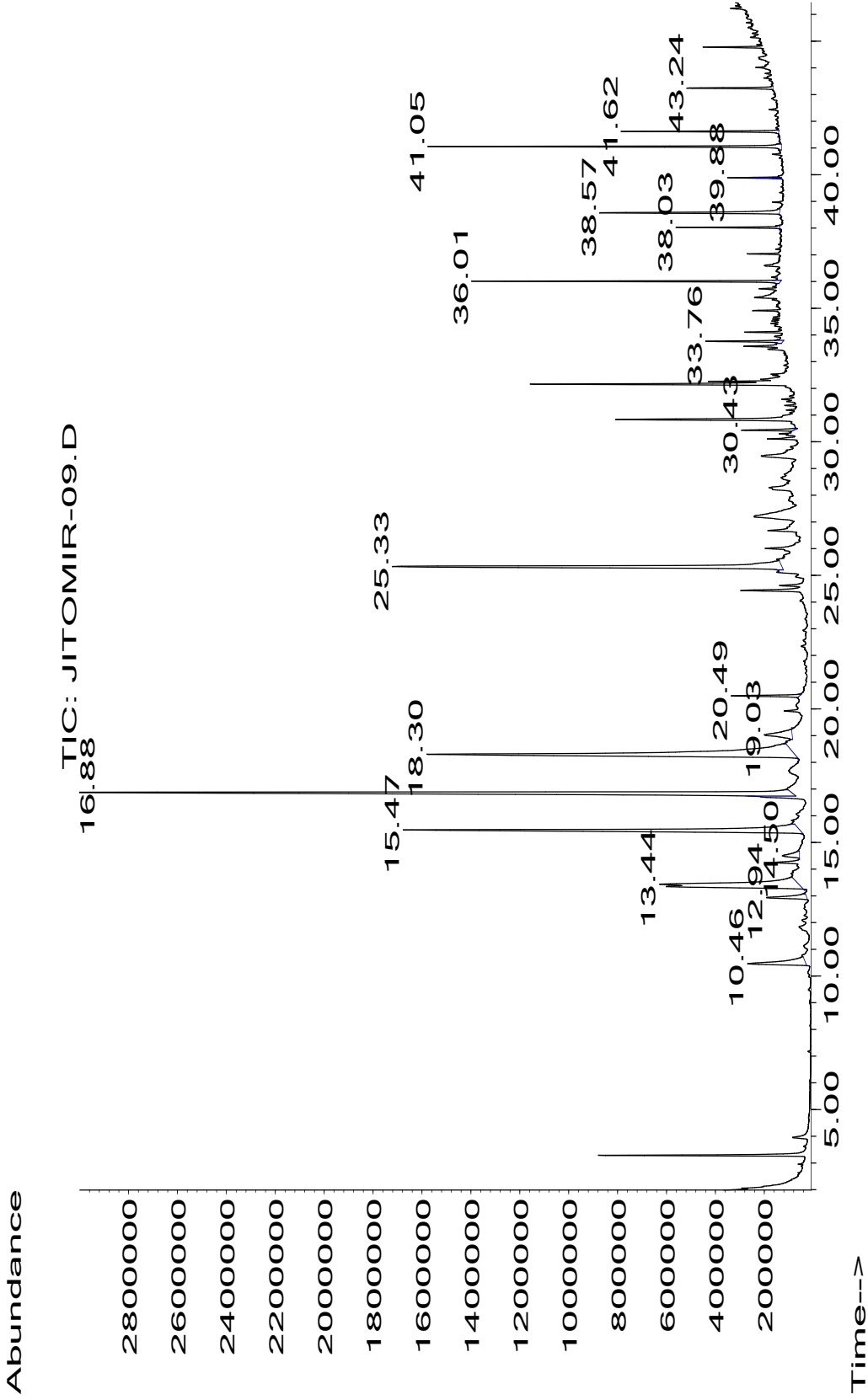


Рис. ГРХ-МС ефірної олії з суцвіть *Tagetes erecta plena* L. varieties «Hawaii»

Основними компонентами були: піперітенон ($300,3 \pm 0,87$ мг/кг), піперітон ($211,10 \pm 0,61$ мг/кг), спатуленол ($200,10 \pm 0,59$ мг/кг), пара-цимен-8-ол ($154,20 \pm 0,45$ мг/кг), нонакозан ($81,10 \pm 0,22$ мг/кг), трікозан ($60,50 \pm 0,17$ мг/кг), гептакозан ($52,90 \pm 0,15$ мг/кг).

Сумарний вміст сполук потенційної протимікробної дії (спирти, альдегіди, кетони) становив 80,46%, біологічно активних сесквітерпенових лактонів, які мають протизапальну активність – 3,10%.

Показники протимікробної та протигрибової активності ефірної олії суцвіть *Tagetes erecta plena* L. varieties «Hawaii» вивчали на клінічних та музейних штаммах мікроорганізмів методом паперових дисків

Одержана ефірна олія має виражену бактеріостатичну дію на штами бактерій (таб. 3): *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), *Staphylococcus aureus* (клін.), *Staphylococcus saprophytus* (клін.), *Klebsiella pneumonia* (клін.). Зону затримки росту мікроорганізмів спостерігали в інтервалі $13,0 \pm 0,5$ мм – $17,0 \pm 1,5$ мм. Помірну бактеріостатичну активність було відмічено до *Proteus vulgaris* (клін.), *Escherichia coli* (клін.), *Neisseria gonorrhoea* (клін.), *Streptococcus agalactie* (клін.), для яких зони затримки росту мікроорганізмів знаходяться в інтервалі $5,1 \pm 0,7$ мм – $10,0 \pm 0,9$ мм.

Т а б л и ц я 3

Показники протимікробної та протигрибової активності ефірної олії суцвіть *Tagetes erecta plena* L. varieties «Hawaii»

Штами мікроорганізмів	Зона затримки росту, мм	
	досліджувана ефірна олія	контроль
Бактерії (стандарт каламутності 5 МО)		
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC-25923)	17,0±1,5	0
<i>Proteus vulgaris</i> (клін.)	10,0±0,9	0
<i>Escherichia coli</i> (клін.)	10,0±1,2	0
<i>Streptococcus agalactie</i> (клін.)	5,1±0,7	0
<i>Staphylococcus aureus</i> (клін.)	15,0±1,0	0
<i>Staphylococcus saprophytus</i> (клін.)	13,0±0,5	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (клін.)	14,0±1,0	0
<i>Neisseria gonorrhoea</i> (клін.)	6,2±0,5	0
<i>Trichophyton rubrum</i> (клін.)	8,1±0,7	0
Гриби (стандарт каламутності 10 МО)		
<i>Candida albicans</i> (ATCC-885653)	15,0±0,6	0
<i>Candida utilis</i> (клін.)	9,2±0,8	0
<i>Rhodotorula rubra</i> (клін.)	4,0±0,4	0
<i>Aspergillus niger</i> (клін.),	3,5±0,3	0
<i>Aspergillus oryzae</i> (клін.)	7,1±0,6	0
<i>Microsporum canis</i> (клін.)	5,3±0,4	0
<i>Alternaria alternate</i> (клін.)	6,2±0,5	0

Виражену мікостатичну активність досліджувана ефірна олія виявляє відносно *Candida albicans* (ATCC-885653, клін.) (до $15,0 \pm 0,6$ мм). Помірні зони затримки росту встановлено серед таких культур грибів: *Trichophyton rubrum* (клін.), *Aspergillus niger* (клін.), *Candida utilis* (клін.), *Rhodotorula rubra* (клін.), *Aspergillus oryzae* (клін.), *Alternaria alternata* (клін.) та *Microsporium canis* (клін.). Зону затримки росту цих грибів спостерігали в інтервалі $3,5 \pm 0,3$ мм – $9,2 \pm 1,0$ мм.

Бактеріостатичний ефект ефірної олії у разі використання методу колодязів виявляли незмінним упродовж 1 міс.

В и с н о в к и

1. Досліджено фізико-хімічні показники, якісний та кількісний склад ефірної олії суцвіть *Tagetes erecta plena* L. varieties «Hawaii». Встановлено основних 18 компонентів ефірної олії, з яких 6 – вперше.

2. Кількісний вміст ефірної олії у суцвіттях чорнобривців пряmostоячих сорту Гаваї становив $0,50 \pm 0,04\%$.

3. Ефірна олія суцвіть *Tagetes erecta plena* L. varieties «Hawaii» виявляє виражену протимікробну та протигрибкову активність по відношенню до *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), *Staphylococcus aureus* (клін.), *Klebsiella pneumoniae* (клін.), *Staphylococcus saprophytus* (клін.), *Candida albicans* (ATCC-885653).

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Sefidkon F., Salehiar S., Mirzaei M. et al.* The essential oil of *Tagetes erecta* L. occurring in Iran // *Flavour and Fragrance J.* – 2004. – V. 19. – P. 579–581.

2. *Kiranmai M., Ibrahim M.* Antibacterial Potential of Different Extracts of *Tagetes erecta* Linn // *Inter. J. Pharmacy.* – 2012. – V. 2, N 1. – P. 90–96.

3. *Shahzadi I., Ahmed R., Hassan A. et al.* Optimization of DNA extraction from seeds and fresh leaf tissues of wild marigold (*Tagetes minuta*) for polymerase chain reaction analysis // *Genetics Mol. Res.* – 2010. – V. 9, N 1. – P. 386–393.

4. *Shinde N. V., Kanase K. G., Shilimkar V. C. et al.* Antinociceptive and Anti-Inflammatory Effects of Solvent Extracts of *Tagetes erectus* Linn (Asteraceae) // *Trop. J. Pharm. Res.* – 2009. – V. 8, N 4. – P. 325–329.

5. *Zhang P., Li Zeng, Yan-Xue Su et al.* Karyotype Studies on *Tagetes erecta* L. and *Tagetes patula* L. // *African J. Biotechnol.* – 2011. – V. 10, N 72. – P. 16138–16144.

6. *Priyanka D., Shalini T., Navneet V. K.* A Brief Study of Marigold (*Tagetes* Species): a Review // *Inter. Res. J. Pharmacy.* – 2013. – V 4, N 1. – P. 43–48.

7. *Xu L., Chen J., Qiet H. et al.* Phytochemicals and Their Biological Activities of Plants in *Tagetes* L. // *Chinese Herbal Med.* – 2012. – V. 4, N 2. – P. 103–117.

8. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: ПІРЕГ, 2001. – 556 с.

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

Надійшла до редакції 11.01.2014.

КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ И ПРОТИВОМИКРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭФИРНОГО МАСЛА СОЦВЕТИЙ БАРХАТЦЕВ ПРЯМОСТОЯЧИХ (*TAGETES ERECTA* L.)

Ключевые слова: бархатцы прямостоячие, эфирное масло, газожидкостная хроматография

АННОТАЦИЯ

Tagetes erecta L. – перспективное сырье для получения новых лекарственных средств. Исследования качественного состава эфирного масла бархатцев прямостоячих имеет огромное практическое и научное значение.

Целью этой работы является определение физико-химических свойств, количественного содержания и компонентного состава эфирного масла соцветий *Tagetes erecta plena* L. var. «Hawaii» и исследование его противомикробных свойств. Объектом исследования является эфирное масло соцветий *Tagetes erecta plena* L. var. «Hawaii». Растительное сырье (соцветия) собирали в 2013 г. в период цветения. Эфирное масло получали методом Клевенджера. Идентификацию и определение количественного содержания компонентов проводили методом ГЖХ–МС на хроматографе «Agilent Technology 6890 N». Хроматограммы идентифицировали по данным библиотеки масс-спектров NIST02. Противомикробную активность исследовали методом диффузии в агар с бумажных дисков.

Нами исследованы физико-химические показатели, качественный и количественный состав эфирного масла соцветий *Tagetes erecta plena* L. varieties «Hawaii». В составе эфирного масла идентифицировано 18 соединений, 6 из которых – впервые. Установлено их количественное содержание. Основными компонентами эфирного масла являются пиперитенон ($300,3 \pm 0,87$ мг/кг), пиперитон ($211,10 \pm 0,61$ мг/кг), спатуленол ($200,10 \pm 0,59$ мг/кг), пара-цимен-8-ол ($154,20 \pm 0,45$ мг/кг), нонакозан ($81,10 \pm 0,22$ мг/кг), трикозан ($60,50 \pm 0,17$ мг/кг), гептакозан ($52,90 \pm 0,15$ мг/кг). Количественное содержание эфирного масла в соцветиях бархатцев прямостоячих сорта «Гавайи» составило $0,50 \pm 0,04\%$. Определено, что эфирное масло из соцветий *Tagetes erecta plena* L. varieties «Hawaii» проявляет выраженную противомикробную и противогрибковую активность в отношении *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), *Staphylococcus aureus* (клин.), *Klebsiella pneumoniae* (клин.), *Staphylococcus saprophytus* (клин.), *Candida albicans* (ATCC-885653).

Е. А. Malugina, A. V. Mazulin, G. P. Smoylovska, G. V. Mazulin
Zaporizhzhia State Medical University

THE COMPONENT COMPOSITION AND ANTIMICROBAL ACTIVITY OF THE ESSENTIAL OIL FROM INFLORESCENCES OF *TAGETES ERECTA* L.

Key words: essential oil, *Tagetes erecta* L., gas-liquid chromatography

ABSTRACT

Tagetes erecta L. is the promising materials for new medicines. The study of composition of *Tagetes erecta* L. is of great practical and scientific importance.

The aim of this scientific work is the determinate of physico-chemical properties, quantitative content and composition of the essential oil from inflorescences of *Tagetes erecta plena* L. var. «Havii» and its antimicrobial and antifungal activity. As object of our study we choose the essential oil from inflorescences of *Tagetes erecta plena* L. var. «Havaji». Plant material was harvested during the flowering period in 2013. The essential oil was obtained from inflorescences by Clevenger method. We identified components of the essential oil and determinate there quantitative content by GLC method by «Agilent Technology 6890 N» chromatograph. Chromatograms were identified by NIST02 mass-spectra library.

We studied antimicrobial activity by agar diffusion method with using the paper discs. We set physical-chemical properties of the essential oil from inflorescences of *Tagetes erecta plena* L. var. «Hawaii». Also we discovered that there are 18 compounds in the composition of the essential oil. The quantitative content of these components was determinate. Also we discovered that 6 of these compounds were first detected. We identified, that the main compounds of the essential oil are: piperitenon ($300,3 \pm 0,87$ mg/kg), piperiton ($211,10 \pm 0,61$ mg/kg) spatulenol ($211,10 \pm 0,61$ mg/kg), p-cymene-8-ol ($154,20 \pm 0,45$ mg/kg), nonakoan ($81,10 \pm 0,22$ mg/kg), trikozan ($60,50 \pm 0,17$ mg/kg), heptakoan ($52,90 \pm 0,15$ mg/kg). The amount of the essential oil from inflorescences of *Tagetes erecta plena* L. varieties «Hawii» was $0,5 \pm 0,04\%$. We determinate, that the essential oil from inflorescences of *Tagetes erecta plena* L. var. «Hawaii» has antimicrobic and antifungal activity against *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), *Staphylococcus aureus* (clin.), *Klebsiella pneumoniae* (clin.), *Staphylococcus saprophytus* (clin.), *Candida albicans* (ATCC-885653) (clin.).

Електронна адреса для листування з авторами: MaluginaEA@gmail.com

УЛЬТРАСТРУКТУРА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ ЩУРІВ ЗІ СПОНТАННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У РАЗІ ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРИНДОПРИЛУ

Ключові слова: спонтанна артеріальна гіпертензія, периндоприл, щури, електронна мікроскопія, морфометрія, міокард

Згідно з офіційними статистичними даними, в структурі смертності в Україні лідируючі позиції займають хвороби органів кровообігу. У минулих роках їх питома вага становила майже 60%, серед яких 50% припадає на артеріальну гіпертензію (АГ) [1].

Рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з гіпертензії 2007 р. та доповнень у 2009 р. пропонують 5 класів препаратів першої лінії для лікування захворювань серцево-судинної системи – діуретики, бета-блокатори, антагоністи кальцію, блокатори ангіотензинових рецепторів та блокатори ангіотензинперетворювального ферменту, які доцільно застосовувати як у моно-, так і в комбінованій терапії АГ [2, 3].

Як свідчать результати вітчизняних та зарубіжних вчених, більшість пацієнтів з АГ в Україні, Європі, США сьогодні лікують неефективно. Ефективності антигіпертензивної терапії – досягнення нормального рівня артеріального тиску (АТ) – досягають у 40–60% пацієнтів з АГ [4].

Етіологія та патогенез АГ вивчені недостатньо, тому в останні роки вчені світу розробляють моделі на тваринах (щури лінії DSS., SHR., ISIAH) і вивчають не тільки механізми розвитку АГ, але й вплив різних екзогенних та ендогенних факторів, а також лікарських засобів на артеріальний тиск, зміни у функції та обміні речовин в органах-мішенях за цієї патології [5]. Щури лінії ISIAH (НИСАГ) є експериментальною моделлю, що за патогенетичними механізмами найбільш відповідає АГ у людей. Відомо, що у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ) розвивається гіпертрофія лівого шлуночка, яка супроводжується морфологічною перебудовою міокарда з гіпертрофією міоцитів та мітохондрій. Тому на цій моделі вивчають ефективність антигіпертензивних засобів [6, 7].

Протягом останніх років для лікування АГ, серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця найчастіше застосовують інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ). До ефективних іАПФ відносять препарат периндоприл. Клінічними дослідженнями встановлено, що зниження АТ відбувається через спроможність периндоприлу гальмувати перетворення неактивного ангіотензину I в ангіотензин II з судинозвужувальними властивостями як в плазмі крові, так і судинах, а також в інших тканинах. іАПФ пригнічують активність симпатичної нервової системи шляхом гальмування виділення медіатора норадреналіну з наднирників та закінчень симпатичних нервів, стимулюють синтез вазодилатуючого брадикініну з пригніченням його інактивації. Брадикінін, в

свою чергу, стимулює синтез оксиду азоту, який розширює судини. Пригнічують секрецію альдостерону внаслідок зниження рівня в крові АТ-II з розвитком натрійурезу. Збільшують синтез простагландинів-вазодилаторів, що сприяє розвитку антигіпертензивного ефекту та зменшується гіпертрофія лівого шлуночка [8–12].

Подальшому встановленню механізмів дії периндоприлу на орган-мішень – серце буде сприяти дослідження ультраструктурних змін кардіоміоцитів у щурів зі САГ. У зв'язку з цим, **метою** дослідження було вивчення особливостей впливу периндоприлу на ультраструктуру лівого шлуночка серця щурів лінії НІСАГ.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на 15 нормотензивних щурах лінії WKY та 20 щурах лінії НІСАГ зі спадковою індукованою стресом АГ, яких утримували в стандартних умовах віварію Національного медичного університету імені О. О. Богомольця і виводили з експерименту згідно з етичними вимогами проведення експериментів на тваринах. В експерименти брали щурів масою 190–210 г. АГ вимірювали на хвостовій артерії за допомогою гумової манжети та плетизмографа без наркотизації.

Матеріалом для електронномікроскопічного дослідження був міокард лівого шлуночка, який фіксували у 2,5%-му розчині глютарового альдегіда з подальшою дофіксацією в розчині OsO₄ за Мілонінгом. Матеріал обробляли згідно з загальноприйнятою для електронномікроскопічних досліджень методикою та заключали у суміш епону та аралдиту. Ультратонкі зрізи, отримані на ультратомі LKB (Швеція), контрастували ураніацетатом та цитратом свинцю і фотографували на електронному мікроскопі ПЕМ-125 К (Україна). Стереологічні показники отримували за допомогою програми КАРРА. Морфометрично оцінювали такі показники: об'ємна щільність міофібрил та мітохондрій та їх співвідношення в кардіоміоцитах; кількість мітохондрій в одиниці площі кардіоміоциту та площу їх зрізу; довжину саркомерів; діаметр каналців саркоплазматичної сітки. Статистичну обробку матеріалу здійснювали методом варіаційної статистики з використанням критерію Ст'юдента.

Результати досліджень та обговорення

АТ у контрольних нормотензивних щурів дорівнював на початку експерименту $104 \pm 2,0$ мм рт. ст., в кінці – $103 \pm 2,0$ мм рт. ст. У щурів лінії НІСАГ без застосування периндоприлу АТ був достовірно вищим на початку ($157 \pm 5,0$ мм рт. ст.) та в кінці експерименту ($156 \pm 5,5$ мм рт. ст.). У разі застосування периндоприлу АТ знизився з $155 \pm 5,0$ до $138 \pm 6,0$ мм рт. ст., що було значно нижчим, ніж у щурів без застосування периндоприлу, але і не повертався до контрольних величин.

Зниження АТ після застосування периндоприлу позитивно відображувалося на ультраструктурі міокарда лівого шлуночка щурів. Переважна більшість кардіоміоцитів містить міофібрили, організовані в типові саркомери без ознак перескорочення. Міофібрили в основному зберігають свою цілісність.

Якісний аналіз підтверджується кількісними даними. Значно збільшується об'єм (до $45,87 \pm 3,30\%$), який займають міофібрили в кардіоміоцитах порівняно з тим, що спостерігається у тварин лінії НІСАГ, об'ємна щільність міофібрил у яких дорівнює $38,03 \pm 2,73\%$. Останній показник значно менший, ніж у щурів контрольної групи (таблиця).

**Морфометричні показники кардіоміоцитів у міокарді
лівого шлуночка щурів зі САГ**

Група тварин	Об'ємна щільність міофібрил (МФ), %	Довжина сакромера, мкм	Мітохондрії (МТ)			МТ/МФ
			Об'ємна щільність, %	Кількісна щільність, 10 ² /мкм ²	Площа, 10 ⁻² мкм ²	
Контроль	51,59 ± 1,55	1,23 ± 0,01	28,18 ± 1,18	99,56 ± 2,83	28,73 ± 0,69	0,55 ± 0,10
САГ	38,03 ± 2,73*	0,87 ± 0,01*	31,45 ± 1,66	68,39 ± 2,34*	54,98 ± 4,61*	0,93 ± 0,02*
САГ + периндоприл	45,87 ± 3,30 *,**	1,02 ± 0,01 *,**	27,98 ± 0,59 **	83,09 ± 0,46 *,**	34,64 ± 3,51 *,**	0,68 ± 0,02 *,**

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з контролем (P < 0,05),

** – статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів лінії НІСАГ (P < 0,05).

Аналіз характеру розподілу кардіоміоцитів за об'ємною щільністю свідчить, що в контрольній групі більша частина кардіоміоцитів (45–60%) заповнена міофібрилами. У щурів лінії НІСАГ лише третина кардіоміоцитів містить такий відсоток міофібрил і з'являються ділянки, де їх об'ємна щільність коливається в межах 15–30% (рис. 1). Периндоприл забезпечує відновлення міофібрил, зруйнованих у щурів лінії НІСАГ, що проявляється суттєвим збільшенням ділянок кардіоміоцитів на 45–60% заповнених міофібрилами (рис. 2). Але повного відновлення міофібрил не відбувається. Спостерігаються окремі ділянки, хоча і у значно меншій кількості, ніж у нелікованих тварин, де міофібрили не перевищують 30% об'єму кардіоміоцитів. Не досягає контрольних величин і відсоток кардіоміоцитів із значним вмістом цих структур (рис. 1). Внаслідок цього середній показник об'ємної щільності міофібрил все ж залишається значно нижчим, ніж у контролі (таблиця).

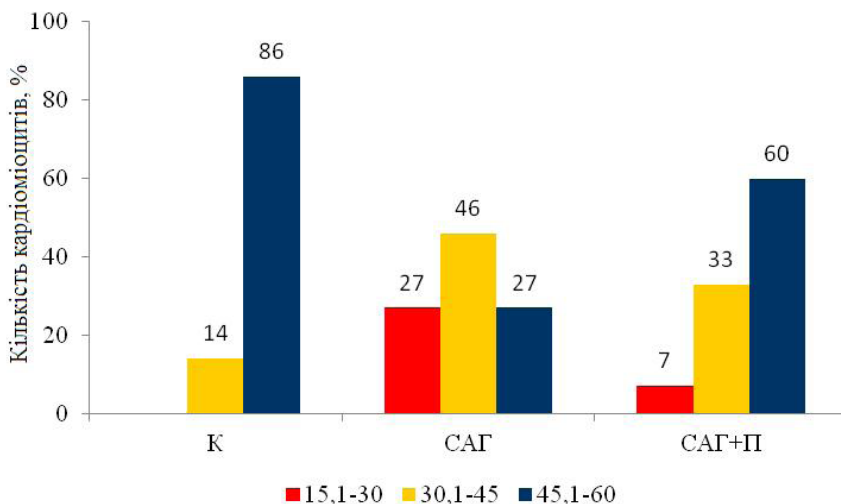


Рис. 1. Розподіл кардіоміоцитів за об'ємною щільністю міофібрил у міокарді лівого шлуночка:

щурів контрольної групи (К), щурів зі САГ та щурів зі САГ, які отримували периндоприл (САГ+П)

Позитивно впливає періндоприл не тільки на відновлення міофібрил, а й на їхню скоротливу функцію. Ознакою цього є наявність лише незначної кількості ділянок перескорочення міофібрил (рис. 2), тоді як у нелікованих щурів лінії НІСАГ такі кардіоміоцити були розповсюджені (рис. 3, А).

Кількісний аналіз, в свою чергу, показав, що довжина саркомера в контрольній групі коливалася в межах 0,7–1,2 мкм при середньому показнику $1,23 \pm 0,01$ мкм. У щурів лінії НІСАГ цей показник дорівнює $0,87 \pm 0,01$ мкм, що на 30% нижче, ніж у контролі. Це зниження зумовлено наявністю значної кількості ($\approx 40\%$) саркомерів, діапазон довжини яких був 0,2–0,7 мкм.

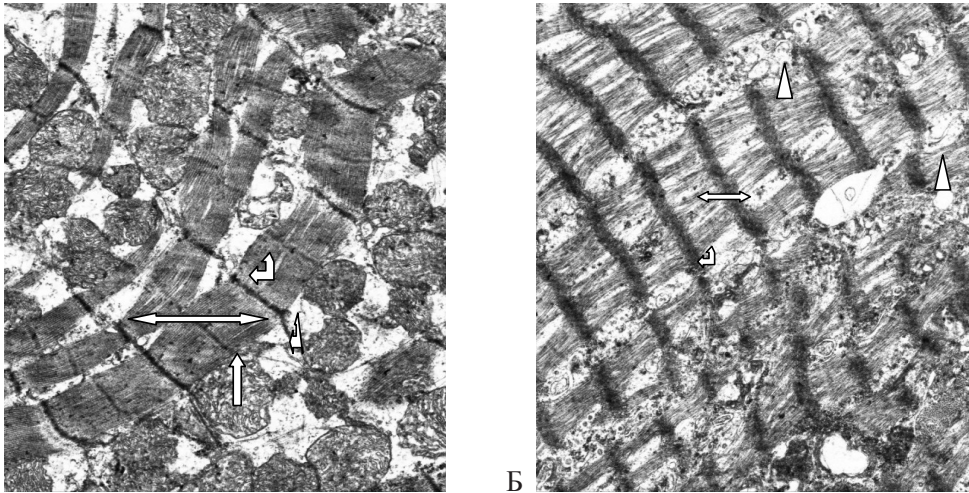


Рис. 2. Фрагменти кардіоміоцитів міокарда лівого шлуночка щурів лінії НІСАГ, які отримували периндоприл:

А – саркомери з широким А-диском (\longleftrightarrow), де чітко розрізняється Н-зона (\uparrow), та просвітленим І-диском (\hookleftarrow) та Z-пластинкою (\blacktriangle); Б – саркомери із звуженим А-диском (\longleftrightarrow), де не розрізняється Н-зона, та ущільненим І-диском (\hookleftarrow). Канальці саркоплазматичної сітки (\triangle)

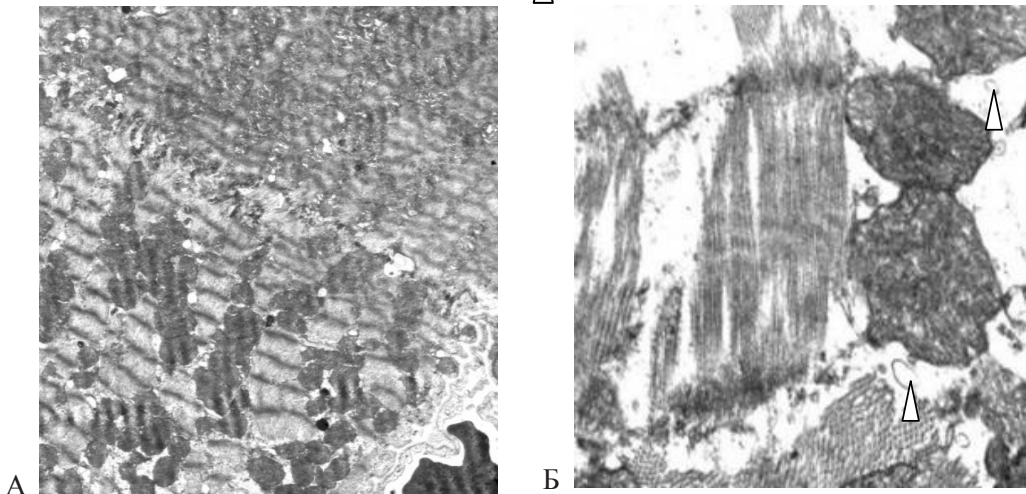


Рис. 3. Фрагменти міокарда лівого шлуночка серця щурів лінії НІСАГ:

А – кардіоміоцити з ознаками розладу скорочення міофібрил – саркомери із нерівномірно зменшеною довжиною А-дісків та зближеними І-дісками; Б – перерозтягнутий саркомер. Канальці саркоплазматичної сітки (\triangle). Електронномікроскопічне фото

Водночас відмічається $\approx 10\%$ перерозтягнутих саркомерів, довжина яких перевищує 1,2 мкм. Після лікування периндоприлом середня довжина саркомерів збільшується до $1,02 \pm 0,01$ мкм порівняно з нелікованими щурами, але все ж залишається меншою, ніж у контролі (таблиця). Ці зміни зумовлено зниженням числа невеликих за довжиною саркомерів, серед яких відсутні різко звужені структури. Разом з тим, не зменшується порівняно з нелікованими тваринами число перерозтягнутих саркомерів, і навіть з'являються саркомери завдовжки понад 1,7 мкм, які не спостерігаються у щурів лінії НІСАГ.

Зміни, які зазнає скоротливий апарат кардіоміоцитів за спонтанної артеріальної гіпертензії та після застосування периндоприлу, нерозривно пов'язані із змінами енергетичного апарату – мітохондрій.

В контролі мітохондрії мають округлу або дещо витягнуту форму з чітко структурованими зовнішніми мембранами, щільно упакованими кристами та нешироким електронно-прозорим міжкристним простором. У щурів лінії НІСАГ мітохондрії повсюдно змінені та демонструють спектр ультраструктурних змін. Частина мітохондрій, зберігаючи цілісність зовнішніх мембран, містять зменшене число крист, які розташовуються в ущільненому матриксі. Інші мітохондрії мають звивисту зовнішню мембрану, нерівномірно розширений міжкристний простір, який подекуди набуває великих розмірів і надає органелам вакуолізований вигляд. Деякі мітохондрії з деструктурованою зовнішньою мембраною та кристами виглядають як гомогенна маса помірної електронної щільності. Спостерігаються також поодинокі гіпертрофовані набряклі мітохондрії із залишками зовнішніх та внутрішніх мембран.

У щурів лінії НІСАГ, які отримували периндоприл, ультраструктура мітохондрій покращується, у порівнянні з нелікованими тваринами, але все ж таки відрізняється від контролю. Позитивні зміни проявляються кращою збереженістю зовнішніх мембран; значна частина мітохондрій містить чітко структуровані, паралельно орієнтовані кристи. Разом з тим, поширені мітохондрії із звивистою зовнішньою мембраною та вакуолізованими кристами, які були розповсюджені у нелікованих щурах лінії НІСАГ. Окремі гіпертрофовані мітохондрії не набувають гігантських розмірів і містять незначну кількість крист.

Морфометричні дослідження показали, що середня площа зрізу мітохондрій в кардіоміоцитах щурів лінії НІСАГ, яка збільшена до $(54,98 \pm 4,61)$ 10^{-2} мкм² проти $(28,73 \pm 0,69)$ 10^{-2} мкм² у контролі, зазнає зворотне зменшення до $(34,64 \pm 3,51)$ 10^{-2} мкм², що значно менше, ніж у нелікованих тварин, але більше порівняно з контролем (таблиця). Аналіз розподілу мітохондрій за цим показником свідчить, що, хоча співвідношення дрібних та середніх за площею мітохондрій дещо різниться у контролі і лікованих щурів, характер гістограм подібний. Більшу відмінність демонструє гістограма площі мітохондрій у щурів лінії НІСАГ, у яких утрічі більша, ніж у контролі, популяція середніх за розмірами мітохондрій і наявні гігантські органели, площа яких перевищує 0,15 мкм² (рис. 4).

Зміни розмірів мітохондрій спричинюють перерозподіл їх кількості. У щурів лінії НІСАГ і без, і після застосування периндоприлу збільшення розмірів мітохондрій супроводжується зменшенням їх кількості в одиниці площі кардіоміоциту (таблиця). Слід відмітити, що у щурів лінії НІСАГ розміри мітохондрій збільшуються майже удвічі, тоді як їх кількісна щільність \approx на 30%. Це зумовлено, очевидно, тим, що, окрім злиття частини органел, відбувається утворення гігантських мітохондрій з ознаками набряку та лізису їхнього матриксу і крист. Після застосування периндоприлу збільшення площі та зменшення кількості мітохондрій приблизно врівноважені. Це, а також якісний аналіз, дає підстави вважати, що після лікування такі зміни зумовлено, в основному, злиттям мітохондрій і носять, скоріш за все, компенсаторний характер.

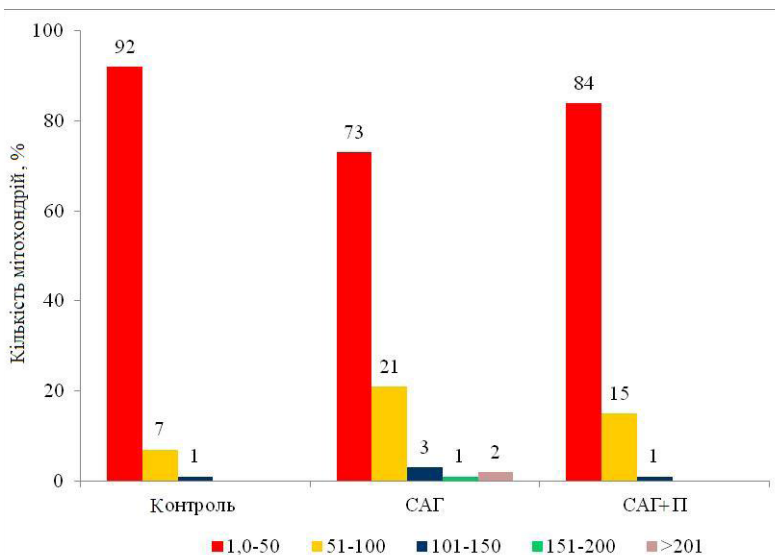


Рис. 4. Розподіл мітохондрій за площею в кардіоміоцитах міокарда лівого шлуночка: щурів контрольної групи, щурів зі САГ та щурів зі САГ, які отримували периндоприл (САГ+П)

Внаслідок обернених змін розмірів та кількості мітохондрій, об'ємна щільність цих органел в експериментальних групах залишається статистично однотипною (таблиця). Водночас, значні зміни об'ємів, які займають міофібрили в кардіоміоцитах, на фоні незмінених об'ємів мітохондрій призводять до змін співвідношень мітохондрій та міофібрил. В контрольній групі цей показник дорівнює $0,55 \pm 0,10$, тобто одна одиниця об'єму мітохондріоми обслуговує дві одиниці об'єму міофібрил. У щурів лінії НІСАГ співвідношення мітохондрії-міофібрили дорівнює $0,93 \pm 0,02$, що значно (майже удвічі) вище, ніж у контролі. Це, з одного боку, може бути пов'язано із розвитком компенсаторних процесів в ушкоджених кардіоміоцитах, а з другого – необхідністю збільшеної кількості мітохондрій, частина з яких функціонує неповноцінно. Застосування периндоприлу, хоча і знижує співвідношення мітохондрій та міофібрил до $0,68 \pm 0,02$, не відновлює його до контрольних величин. Зменшення цього показника порівняно з нелікованими щурами лінії НІСАГ зумовлено збільшеними об'ємами міофібрил. Окрім того, необхідно враховувати, що і після застосування периндоприлу в кардіоміоцитах зберігається частина мітохондрій із зміненою ультраструктурою, притаманною щурам лінії НІСАГ, тобто із порушеною функцією.

Структурами, які відіграють важливу роль у скороченні міофібрил є Т-трубочки та каналці саркоплазматичної сітки, через які проходять потоки кальцію в клітину. У контрольній групі середній діаметр цих каналців дорівнює $(11,73 \pm 0,05)$ 10-2 мкм. При цьому більше половини з них мають невеликий діаметр, третина – середній діаметр і 10% – діаметр більш ніж 1,8 мкм (рис. 5). Спонтанна артеріальна гіпертензія викликає зменшення розмірів цих каналців до $(10,35 \pm 0,04)$ 10-2 мкм. В кардіоміоцитах щурів лінії НІСАГ переважають дрібні каналці і знижено число каналців із середнім та великим діаметром. Застосування периндоприлу спричинює підвищення середнього діаметра каналців до $(13,07 \pm 0,02)$ 10-2 мкм у щурів лінії НІСАГ. Цей показник значно вищий, ніж у контролі, внаслідок того, що більшу частину становлять середні та великі за діаметром каналці (рис. 5).

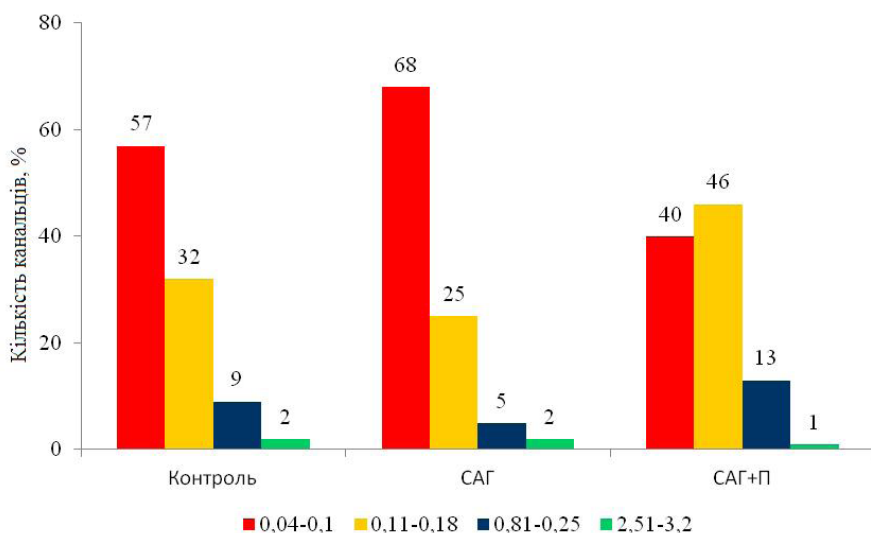


Рис. 5. Розподіл каналців саркоплазматичної сітки за діаметром в кардіоміоцитах міокарда лівого шлуночка:

щурів контрольної групи, щурів лінії НІСАГ та щурів лінії НІСАГ, які отримували периндоприл (САГ+П)

Позитивно впливає периндоприл і на судини гемомікроциркуляторного русла, число яких різко знижено у щурів лінії НІСАГ. Після застосування периндоприлу в міокарді лівого шлуночка зростає частота зустрічальності кровоносних мікросудин. В ендотеліальних клітинах, які вистеляють ці мікросудини, представлено органели біосинтетичного плану – мітохондрії, каналці зернистої ендоплазматичної сітки, полісоми. Про активні трансцелюлярні процеси свідчить значне число мікропіноцитозних пухирців. Лише незначна кількість ендотеліоцитів має ділянки лізису та набряку цитоплазми. Зменшується периваскулярний набряк на заболочування інтерстиційного простору.

Таким чином, електронномікроскопічний аналіз показав, що застосування периндоприлу спричинює позитивний вплив на ультраструктурну організацію міокарда лівого шлуночка серця щурів лінії НІСАГ. В кардіоміоцитах майже не спостерігається ділянок з ультраструктурними ознаками перескорочення міофібрил, які були розповсюджені у нелікованих щурів лінії НІСАГ. Контрактурні зміни можуть бути зумовлені декількома причинами. Однією з них є нестача молекул АТФ у міофібрилах, наслідком чого є утворення жорстких зв'язків між актиновими та міозиновими нитками, що ускладнює їх розслаблення [4]. Про порушення синтезу АТФ свідчать, з одного боку, деструктивні зміни в частині мітохондрій, з другого – виявлене у попередніх дослідженнях зниження вмісту основного субстрату для утворення молекул АТФ – пальмітинової кислоти з $19,5 \pm 1,0\%$ до $13,7 \pm 1,0\%$, а також знижена кількість АТФ в кардіоміоцитах щурів лінії НІСАГ до $1,401 \pm 0,058$ мкмоль на 1 г тканини проти $2,369 \pm 0,118$ мкмоль/г у нормотензивних тварин [14]. Ще однією причиною, розвитку контрактур може бути накопичення надлишку Ca^{2+} у цитозолі, оскільки відомо, що розслаблення міофібрил відбувається в період переносу іонів Ca^{2+} в каналці саркоплазматичної сітки. Непрямим підтвердженням затримки повернення іонів Ca^{2+} є зменшення діаметрів цих каналців у щурів лінії НІСАГ порівняно з контролем, і їх збільшення після застосування периндоприлу. Припущення про зв'язок між діаметром каналців та концентрацією Ca^{2+} підтверджується появою в кардіоміоцитах лікованих тварин, де діаметр каналців перевищує контрольні показники, розтягнутих саркомерів.

Нормалізація процесів скорочення та розслаблення міофібрил після застосування периндоприлу сприяє зниженню числа деструктивно змінених міофібрил, про що свідчить підвищення об'ємів, які займають міофібрили в кардіоміоцитах.

Разом з тим, повного відновлення структур, які забезпечують скоротливу та енергетичну функції у щурів лінії НІСАГ після застосування периндоприлу в міокарді лівого шлуночка не відбувається. Залишається збільшеним порівняно з контролем кількість кардіоміоцитів з ділянками частково зруйнованих та контрактурно змінених міофібрил.

Позитивно позначається введення периндоприлу і на розмірах та кількості мітохондрій, зміни яких можуть бути зумовлені декількома факторами. По-перше, мітохондрії – це динамічні структури, злиття та поділ яких відіграють важливу роль в їхній біоенергетичній функції [15]. По-друге, збільшення розмірів та зменшення їх кількості може бути пов'язано з їх набряком та руйнацією. Нерівномірні зміни розмірів та кількості мітохондрій, а також варіабельність їхньої ультраструктури, дає підстави вважати, що у щурів лінії НІСАГ на фоні злиття частини мітохондрій, що є проявом компенсаторних процесів, гіпертрофія відбувається внаслідок їх набряку і є ознакою деструктивно-дистрофічних процесів. Після застосування периндоприлу розмірні та кількісні показники наближуються до контрольних, але все ж таки не досягають їх.

Всі ці позитивні впливи периндоприлу на ультраструктуру міокарда лівого шлуночка проявляються, скоріш усього, завдяки спроможності цього препарату знижувати активність ангіотензинперетворювального ферменту, тим самим зменшуючи вазоконстрикцію не тільки крупних кровоносних судин, а й судин гемомікроциркуляторного русла [16, 17].

Розширення просвіту, а також збільшення кількості гемомікросудин у міокарді лівого шлуночка, яке спостерігається після застосування периндоприлу, з одночасною активацією процесів трансдотеліального транспорту в них, сприяє зниженню ступеня ішемічного стану, який розвивається у разі тривалої нелікованої гіпертензії і який посилює енергодефіцит в кардіоміоцитах [13]. Тобто, периндоприл, окрім безпосереднього позитивного впливу на організм, опосередковано покращує стан міокарда шляхом покращення енергозабезпечення, що, в свою чергу, попереджує деструктивні зміни в лівому шлуночку.

В и с н о в к и

Застосування периндоприлу знижає рівень контрактурних змін міофібрил, які розповсюджені в кардіоміоцитах лівого шлуночка нелікованих щурів лінії НІСАГ. Це попереджує деструктивні зміни міофібрил, завдяки чому їх питомий об'єм збільшується порівняно з контролем лінії НІСАГ.

Покращення скоротливого апарата кардіоміоцитів після застосування периндоприлу пов'язано з відновленням енергозабезпечення цих клітин внаслідок нормалізації ультраструктурних якісних та кількісних характеристик мітохондрій.

Зміни діаметрів каналців саркоплазматичної сітки корелюють із змінами довжини саркомерів, які відображують процеси скорочення та розслаблення міофібрил. Зменшені у розмірах каналці характерні для кардіоміоцитів нелікованих щурів лінії НІСАГ, де процеси скорочення міофібрил переважають над процесами розслаблення. Збільшення діаметрів каналців, яке спостерігається після застосування периндоприлу, супроводжується зниженням ступеня перескорочення міофібрил і наявністю розслаблених саркомерів.

Збільшення числа гемомікросудин у міокарді лівого шлуночку серця щурів лінії НІСАГ після застосування периндоприлу та активація в них транцитозу сприяє зниженню ішемії. Тим самим периндоприл опосередковано позитивно впливає на енергозабезпечення кардіоміоцитів та попереджує розвиток в них деструктивних процесів.

Застосування периндоприлу значною мірою покращуючи ультраструктурну організацію клітинних компонентів міокарда лівого шлуночка щурів лінії НІСАГ, не забезпечує їх повного відновлення, що спонукає до подальших пошуків нових схем лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Сиренко Ю. Н.* Современная стратегия антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 1. (27) – С. 52–56.
2. *Амосова Е. Н.* Лечение артериальной гипертензии – 2010: комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии. Часть 1. Консерватизм цели лечения и клиническая эффективность основных классов антигипертензивных препаратов // Серце і судини. – 2010. – № 3. – С. 5–16.
3. *Сиренко Ю. М.* Артеріальна гіпертензія та супутня патологія. – Донецьк: Видавець Заславський О. Ю. – 2010. – 384 с.
4. *Сиренко Ю. М., Міхєєва К. В.* Прихильність до лікування як наріжний камінь сучасної терапії артеріальної гіпертензії // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 3 (11). – С. 59–69.
5. *Чекман І. С., Горчакова Н. О., Нагорна О. О., Нагорна Т. І. та ін.* Експериментальні моделі артеріальної гіпертензії // Фармак. лікарська токсикол. – 2012. – № 3. – С. 10–20.
6. *Коростышевская И. М., Максимов В. Ф.* Возрастные структурно-функциональные особенности миоэндокринных клеток сердца у крыс в норме и при наследственной гипертензии // Онтогенез. – 2013. – № 2. – С. 77–90.
7. *Пивоварова Е. Н., Душкин М. И., Перепечева М. Л. и др.* Все признаки метаболического синдрома у гипертензивной линии крыс НИСАГ ассоциируются с повышенной активностью факторов транскрипции ppar, lxr, rxr и cag в печени // Биомед. химия. – 2011. – № 4. – С. 435–445.
8. *Білоусов Ю. Б.* Клиническая фармакология и фармакотерапія. 3-е изд., испр. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство» – 2010. – 872 с.
9. *Коваленко В. М.* Настанова з кардіології. – К.: Моріон. – 2009. – 1368 с.
10. *Машиковский М. Д.* Лекарственные средства. – М.: Новая волна. – 2006 – 1200 с.
11. *Brugts J. J., Ferrari R., Simoons M. L.* Angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril in the treatment of cardiovascular disease // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. – 2009. – V. 7. – P. 345–360.
12. *Ghiadoni L.* Perindopril for the treatment of hypertension // Expert Opin. Pharmacother. – 2011. – V. 12. – P. 1633–1642.
13. *Капелько В. И.* Нарушение энергообразования в клетках сердечной мышцы: причины и следствия // Биология. Соросовский Образовательный журн. – 2000. – Т. 6. – С. 14–20.
14. *Довгань Р. С.* Порівняльний аналіз змін вмісту жирних кислот в органах та крові щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – № 3. – С. 62–82.
15. *Chan D. C.* Mitochondrial Fusion and Fission in Mammals // Ann. Rev. Cell Dev. Biol. – 2006. – V. 22. – P. 79–99.
16. *Becari C., Oliveira E. B., Salgado M. C.* Alternative pathways for angiotensin II generation in the cardiovascular system // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2011. – V. 44. – P. 914–919.
17. *Campbell D. J.* Review of Perindopril in the Reduction of Cardiovascular Events // Vasc. Health Risk Manag. – 2006. – V. 2. – P. 117–124.

Надійшла до редакції 24. 10. 2013.

Р. С. Довгань

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

УЛЬТРАСТРУКТУРА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА КРЫС СО СПОНТАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПЕРИНДОПРИЛА

Ключевые слова: спонтанная артериальная гипертензия, периндоприл, крысы, электронная микроскопия, морфометрия, миокард

А Н Н О Т А Ц И Я

Этиология и патогенез артериальной гипертензии изучены недостаточно, поэтому в последние годы ученые мира разрабатывают модели на животных (крысы линии DSS., SHR., ISIAH) и изучают не только механизмы развития артериальной гипертензии, но и влияние различных экзогенных и эндогенных факторов, а также лекарственных средств на артериальное давление, изменения в функции и обмене веществ в органах-мишенях при этой патологии.

Методом электронной микроскопии проведен ультраструктурный и морфометрический анализ миокарда левого желудочка сердца крыс линии WKY (нормотензивные) и крыс линии НИСАГ со спонтанной артериальной гипертензией без лечения и после 60-дневного применения периндоприла.

Установлено, что периндоприл существенно снижает уровень контрактурных и деструктивных изменений миофибрилл, которые распространены в кардиомиоцитах левого желудочка нелеченых крыс линии НИСАГ. Это в значительной степени связано с восстановлением энергоснабжения этих клеток, в результате нормализации ультраструктурных качественных и количественных характеристик митохондрий. Положительное влияние периндоприла на энергообеспечение кардиомиоцитов и предупреждения развития деструктивных процессов связано с увеличением числа гемомикрососудов и активацией в них транскитоza, что способствует снижению ишемии. Применение периндоприла, в значительной степени улучшая ультраструктурную организацию клеточных компонентов миокарда левого желудочка крыс линии НИСАГ, не обеспечивает полного восстановления, побуждает к дальнейшим поискам новых схем лечения.

R. S. Dovgan

Bogomolets National Medical University, Kyiv

SPECIAL FEATURES OF PERINDOPRIL EFFECT ON THE ULTRASTRUCTURE OF THE LEFT VENTRICLE IN RATS WITH THE SPONTANEOUS ARTERIAL HYPERTENSION

Key words: spontaneous hypertension, perindopril, rats, electron microscopy, morphometry, myocardium

А B S T R A C T

Etiology and pathogenesis of arterial hypertension have been insufficiently studied, because in recent years, scientists have developed a model of the world animal (rat line DSS., SHR., ISIAH) and learn not only the mechanisms of hypertension but also the impact of various exogenous and endogenous factors, as medicines for blood pressure, changes in function and metabolism in target organs in this pathology.

With the help of electron microscopy the ultrastructural and morphometric analysis of the left ventricular myocardium was performed in the WKY (normotensive) and ISIAH rats with spontaneous arterial hypertension (SAH) without treatment and after 60-day course of perindopril.

It was found that perindopril significantly decreases the level of contraction and destructive changes in myofibrils, which were common in left ventricular cardiomyocytes in untreated rats with SAH. This is largely due to the reduction of energy in these cells, due to the normalization of qualitative and quantitative ultrastructural features of mitochondria. The positive impact of perindopril on the cardiomyocytes energetic nutrition and prevention of these destructive processes is associated with the development of microvessels and activation of the transcytosis in them, what reduces ischemia. The course of perindopril in significantly improving the ultrastructural organization of cellular components of left ventricular in rats with SAH. However it doesn't provide full recovery, which leads to the further research of new treatment regimens.

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

ПІДРУЧНИК «ФАРМАКОТЕРАПІЯ» – НЕЗАМІННИЙ ПОМІЧНИК СУЧАСНОГО ФАРМАЦЕВТА

За редакцією Б. А. Самури та А. С. Свінціцького (Київ: ВСВ «Медицина», 2012 р., Кн. 1. – 952 с., Кн. 2 – 952 с.)

Фармакотерапія (грец. *pharmakon* – ліки, отрута; *therapia* – лікування) – науково-обґрунтоване застосування лікарських засобів (ЛЗ) при захворюванні з урахуванням особливостей перебігу, тривалості хвороби, форми і стадії патологічного процесу, патогенетичних механізмів його розвитку, супутніх захворювань. Враховують кількісні та якісні показники ефективності препарату, а також способи оптимізації його застосування під час лікування певної хвороби з метою отримання оптимального і максимального ефекту.

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), медикаментозна терапія становить близько 80–85% серед усіх видів медичної допомоги. Ефективність, безпека і доступність ЛЗ проголошені ВООЗ основними критеріями якості надання медикаментозної допомоги населенню.

Через ріст потоку нових медикаментів і збільшення кількості ускладнень у процесі лікування особливого медико-соціального значення набуває проблема побічної дії ЛЗ. Нині у світі використовують понад 30 тис. препаратів, зокрема в Україні – понад 8 тис. За даними ВООЗ, із 1 000 госпіталізованих 50 лікуються з приводу медикаментозних ускладнень. Особливо характерними вони є для людей старшого віку, які часто і у великій кількості застосовують ЛЗ, оскільки з віком кількість захворювань у людини зростає, а сучасне лікування багатьох хвороб потребує комбінації різних, особливо медикаментозних, методів терапії.

Найчастіше під час проведення фармакотерапії можуть бути допущені такі помилки:

- несвоєчасне призначення лікування;
- неправильний вибір ЛЗ;
- неадекватний режим дозування;
- неврахування можливої взаємодії між медикаментами;
- недостатній контроль за дією препаратів;
- поліпрагмація і фармакоманія.

В останні десятиріччя у всьому світі отримали розвиток і все ширше втілюються в практику охорони здоров'я концепція раціонального і безпечного застосування ліків, а разом з нею – формулярна система, фармаконагляд, фармакоекономічні дослідження. В зв'язку з цим, зростає роль спеціалістів, які реалізують цю концепцію в практичній охороні здоров'я – загальних і, особливо, клінічних фармацевтів, які працюють разом з лікарями, виконуючи щоденну роботу в лікувально-профілактичних закладах.

Вищевикладене свідчить про те, що вивчення фармакотерапії в програмі підготовки лікарів та фармацевтів є необхідним для розвитку у них клініко-фармакологічного мислення шляхом засвоєння основних уявлень про хвороби, шляхи їх лікування і встановлення при цьому професійних комунікацій між фармацією і медициною. В зв'язку з розвитком логіки клінічної фармакології та потребами практики, була опрацьована програма додипломної підготовки клінічного провізора-консультанта в рамках плану навчання провізорів загального профілю, яка сприяє:

зміцненню міждисциплінарного зв'язку між фармацією і медициною, між провізором і лікарем;

успіху фармацевтичної індустрії, фармаковалеології, фармакопрофілактики, індивідуалізованої фармакотерапії;

цілеспрямованому вибору адекватних ЛЗ.

Зараз спостерігається неухильний ріст засобів, що випускаються в готовому вигляді, і провізори в аптеках займаються уже не приготуванням (звичайно, цей вид діяльності ще залишився, однак зустрічається значно рідше), а продажем медикаментів і предметів медичного призначення. Тобто сучасному провізору частіше доводиться виступати не в ролі аптечного технолога, а як консультант під час вибору ЛЗ, його найбільш оптимальної лікарської форми, часу і режиму його прийому з метою досягнення максимально ефективної та безпечної фармакотерапії, що особливо важливо в разі безрецептурного відпуску ліків.

Сьогодні для підготовки лікарських та фармацевтичних кадрів як на до-, так і на післядипломному етапі, зокрема в інтернатурі та на курсах спеціалізації, необхідні підручники, довідники і посібники нового покоління, які поєднували б досвід, накопичений нашими попередниками і сучасниками, що базується на принципах доказової медицини, з діагностичними і лікувальними можливостями сучасних фундаментальних і технічних розробок.

Саме таким є підручник «Фармакотерапія» у 2-х книгах для студентів фармацевтичних університетів і факультетів за редакцією проф. Б. А. Самури та проф. А. С. Свінціцького (Київ: ВСВ «Медицина», 2012, Кн. 1. – 952 стор., Кн. 2 – 952 стор.), в якому наведено сучасні дані щодо етіопатогенезу, діагностики, лікування та профілактики захворювань з усіх основних напрямів медицини з врахуванням вікової патології (кардіології, захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів, ревматології, гастроентерології, нефрології та урології, гематології, алергології, ендокринології, неврології, інфекційних хвороб, дерматовенерології, акушерства, офтальмології, педіатрії, геронтології, стоматології, невідкладних станів), які базуються на принципах клінічної епідеміології та доказової медицини.

Фармацевти нині виступають в ролі консультантів на трьох рівнях: для хворих, лікарів, громадськості (освіта населення з питань охорони здоров'я). Підручник дає можливість провізору розвиватись як творчо мислячому спеціалісту, який вміє не лише якісно виконувати свої обов'язки, але й добре орієнтуватись в складній ситуації, реагувати на зміни, прогнозувати наслідки своєї діяльності.

Колектив висококваліфікованих фахівців, маючи великий досвід клінічної, наукової, викладацької, організаційної та методичної діяльності, провівши грандіозну роботу, видав сучасний підручник, який містить необхідні дані щодо діагностики безпосередньо біля ліжка хворого та добре ілюстрований матеріалом, отриманим за допомогою сучасних методів інструментальної діагностики.

Автори книги використали новітні рекомендації, протоколи та стандарти надання медичної допомоги, представлені вітчизняними, європейськими та світовими науковими медичними товариствами й організаціями.

Видання рекомендовано для студентів старших курсів фармацевтичних університетів і факультетів та провізорів-інтернів, однак воно стане незамінним помічником для всіх фармацевтів у їхній практичній діяльності.

Підручник може також бути використаний студентами старших курсів медичних факультетів, лікарями-інтернами, курсантами закладів післядипломної освіти та лікарями загальної практики.

*Завідувач кафедри фармакології та клінічної фармакології
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця,
член-кореспондент НАН і НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України,
лауреат Державної премії України, доктор медичних наук, професор І. С. ЧЕКМАН*

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ

«Фармацевтичний журнал», що виходить 6 разів на рік, належить до фахових видань, внесених до переліків Вищої атестаційної комісії України. Журнал друкує наукові статті в галузі фармації, які є завершеними роботами, містять суттєво нові результати і становлять достатньо широкий науковий інтерес.

Згідно з Постановою Вищої атестаційної комісії України № 7-05/1 від 15. 01. 2003 р. «Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків ВАК України», наукові статті, які подаються в редакцію для публікації, повинні мати такі ознаки наукової праці: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок з важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень із публікацій, в яких започатковано розв'язання проблеми і на які спирається автор; виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, яким присвячується зазначена стаття; формулювання мети статті (постановка завдання); виклад основного матеріалу дослідження з новим обґрунтуванням одержання наукових результатів; висновки з дослідження та перспективи подальших пошуку та розробок у цьому напрямі.

В статті, які подаються до «Фармацевтичного журналу», мають бути розділи та відповідні заголовки: вступ-актуальність (без зазначення розділу), матеріали та методи дослідження, результати дослідження та обговорення, висновки. Згідно з етичними забор'язаннями науковці мають надавати достовірні результати наукової роботи для публікації.

Стаття має бути аргументованою, а також оформленою належним чином. У разі недодержання зазначених вимог статті не прийматимуться до публікації.

Не можна направляти в редакцію надруковані роботи, або подані до друку в інші видання.

«Фармацевтичний журнал» не є засобом для публікації патентів, авторських свідоцтв, винаходів, інтелектуальної власності, ідейних пропозицій та заміток, науково-популярних статей тощо.

«Фармацевтичний журнал» – це є рецензований журнал, відповідно до розробленого Положення про рецензування. Кожну зі статей рецензує фахівець (або декілька фахівців) з відповідної тематики, потім її розглядає один з представників редакційної колегії, після чого її приймають або відхиляють на загальних зборах редколегії. Причиною відхилення може бути негативна рецензія, невідповідність статті профілю журналу, відсутність новизни тощо. Якщо рецензія на статтю позитивна, але містить зауваження, то статтю направляють автору для доопрацювання. Датою подання статті вважається час подання кінцевого (доопрацьованого) варіанту. Якщо стаття не відповідає профілю журналу, не відповідає вимогам до фахових видань, внесених до переліку ВАК України або оформлена неналежним чином, вона може бути відхилена на попередньому етапі відповідальним секретарем «Фармацевтичного журналу». Після прийняття/відхилення статті рішення повідомляється автору. Внутрішнє рецензування проводиться конфіденційно. Автору статті надається можливість ознайомитися з текстом рецензії.

При надсиланні наукових статей до редакції «Фармацевтичного журналу» необхідно додержуватися таких правил.

Статті, написані у стислій формі, українською мовою (англійською у разі подання статті іноземними громадянами), необхідно подавати набраними в комп'ютерному варіанті або на лазерному диску, або електронною поштою (tromsa@dec.gov.ua) у текстовому редакторі «Word» (бажано для «Windows XP») шрифтом «Times New Roman» – 14 п. Параметри сторінки: комп'ютерний інтервал – 1,5; поля аркуша: зліва – 2,5 см, зверху – 2 см, знизу – 2 см, справа – 1,5 см; рисунки та таблиці мають бути розташовані в тексті. Автоматичне перенесення слів не дозволяється. Сторінки статті нумеруються, нумерація починається з другої сторінки. Електронна версія (стаття та анотації) формується одним файлом, який підписується: прізвище першого автора, рік та назва статті (наприклад: Іванов 2014 Професійна підготовка провізорів).

Обсяг наукових статей – 6–12 сторінок, включаючи 2–3 таблиці, 2–3 рисунки та список літератури, який не повинен перевищувати 15 джерел; короткі повідомлення та рецензії – до 3 сторінок. Огляди мають містити матеріали бажано не більше п'ятирічної давнини (до 100 джерел).

Стаття повинна мати індекс УДК (універсальної десятикової класифікації).

Після прізвищ, наукового ступеню та наукового звання (при наявності) авторів вказується назва закладу, де вони працюють. У разі, якщо авторів декілька, біля кожного прізвища і відповідного закладу проставляється цифра. Якщо всі автори статті працюють в одному закладі, достатньо вказати назву закладу один раз.

На початку статті необхідно подавати ключові слова (до 5–7 слів).

Рисунки необхідно подавати чорно-білими у комп'ютерному варіанті та виконані з використанням сучасних графічних та фотопрограм.

Таблиці подаються відповідно до тексту статті. Заголовки в таблиці мають точно відповідати змісту граф.

Лікарські засоби мають бути наведені у міжнародній непатентованій назві, що зазначається першою, потім у разі необхідності наводяться торгові назви, що зареєстровані в Україні.

Окрім загальноприйнятних скорочень одиниць виміру, фізичних, хімічних і математичних величин і термінів (наприклад, ДНК) допускаються аббревіатури словосполучень, що часто повторюються в тексті та мають бути розшифровані при їх першій згадці. Дози лікарських засобів, одиниці виміру і інші чисельні величини мають бути зазначені в Міжнародній системі одиниць (SI).

Список літературних джерел має містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. **Нумерація літературних посилань має відповідати порядку появи цих посилань у тексті статті.** Номери посилань в тексті статті подають у квадратних дужках. Список джерел літератури оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Приклад наведення літературних посилань показано у відповідному додатку.

До всіх статей (1 примірник-оригінал з печатками та підписами авторів) мають бути додані анотації російською та англійською мовами (рекомендовано середній **об'єм анотації 1500–1800 друкованих знаків**, без пробілів). Анотація – коротка характеристика наукової статті з точки зору її призначення, змісту, виду, форми та інших особливостей. Анотація виконує такі функції: дає можливість встановити основний зміст наукової статті і вирішити, чи слід звертатися до повного тексту статті. Анотація призначена для використання в інформаційних, в тому числі автоматизованих, системах для пошуку інформації. **Анотація має включати: 1) характеристики та актуальність теми статті, 2) мету роботи, 3) матеріали та методи дослідження, 4) результати, 5) висновки** (без зазначення назв розділів). В анотації вказують, що нового несе в собі ця стаття порівняно з іншими, схожими за тематикою та цільовим призначенням статтями. Англійська мова має бути «Good English» (тобто відредагована спеціалістом). **В анотації слід обов'язково зазначити прізвища авторів, установу, назву статті російською та англійською мовами.** На початку анотацій російською та англійською мовами необхідно надавати ключові слова (до 5–7 слів).

До наукової статті обов'язково слід додати Акт експертної комісії та Супроводжувальний лист відповідної установи. Також автор подає зовнішню Рецензію на статтю від спеціаліста в галузі тематики наукової статті. Враховуючи, що «Фармацевтичний журнал» є рецензованим журналом, дані про зовнішнього рецензента (прізвище, наукове звання, посада, установа) зазначається при публікації статті.

Авторство. Всі особи, зазначені як «автори», мають відповідати критеріям цього поняття. Участь кожного автора у роботі має бути достатньою для того, щоб прийняти на себе відповідальність за її зміст. Право називатися автором базується на наступних фактах: 1) значному вкладі в концепцію дослідження або в аналіз і інтерпретацію даних; 2) підготовці тексту статті або внесенні принципових змін; 3) кінцевому затвердженню версії, що подається до друку. Участь, що є тільки в забезпеченні фінансування або підборі матеріалу для статті, не виправдовує включення в склад авторської групи.

В кінці статті мають бути підписи всіх авторів, повністю зазначені їхні прізвища, імена та по батькові, наукові ступені та звання, посади та місце роботи кожного автора, їхні домашні адреси, номери мобільних і робочих телефонів разом з відповідними кодами, обов'язково вказати електронну адресу одного із авторів для комунікації (яку буде надруковано в журналі для комунікації зацікавлених осіб). Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Фармацевтичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження було виконано відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

Вищезазначені документи (оригінал) необхідно надсилати на адресу редакції:

03680, м. Київ-680, вул. Ежена Потье, 14, кімната 205. Тел./факс (044) 536-13-77.

Редакція залишає за собою право скорочувати і виправляти надіслані статті. Рукописи авторам не повертаються.

*Редакція
«Фармацевтичного журналу»*