

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4

З М І С Т

ЮВІЛЕЇ

До 75-річчя видатного вченого та організатора фармації професора
Олександра Олександровича Цуркана3

МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА

*Ветютнева Н. О., Убогов С. Г., Буднікова Т. М., Пилипчук Л. Б., Федорова Л. О., Тодорова В. І.,
Радченко А. П.* Нормативно-правове регулювання у сфері забезпечення якості лікарських
засобів в Україні: ретроспективний аналіз.....9

Шматенко О. П., Притула Р. Л., Соломенний А. М. Медикаментозне забезпечення
постраждалих із торакоабдомінальною травмою19

Громолик Б. П., Прокіп С. Є. Дослідження формулярних переліків лікарських засобів для
паліативної та хоспісної медицини27

ФАРМАЦЕВТИЧНА СПАДЩИНА

До 90-річчя з дня народження ректора Харківського фармацевтичного інституту
(1971–1980 рр.), доктора фармацевтичних наук, професора Сала Дмитра Павловича35

СУДОВА ФАРМАЦІЯ

Рищенко О. О., Шаповалова В. О., Шаповалов В. В. Конвенція Ради Європи «Про боротьбу
з фальсифікацією медичної продукції та подібними злочинами, які загрожують здоров'ю
населення» як джерело розвитку судової фармації.....39

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

Руденко В. В. Вивчення впливу температурного режиму на технологію мазі.....47

Давтян Л. Л., Ващук В. А., Поліщук Ю. П. Реологічні дослідження як основа технологічного
процесу у разі створення нового лікарського засобу.....54

Безрукавий С. А. Вивчення реологічних властивостей мазі з цинковою сіллю кислоти
гіалуронової та тіотриазоліном.....59

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г. Синтез та фізико-хімічні дослідження гідразидів та
іліденгідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію) аце-
татних кислот66

Борищевський Г. І. Застосування методу диференційної сканувальної калориметрії для
визначення якості фільтрації на прикладі препарату «Лесфаль».....72

ФІТОХІМІЯ

Грицик А. Р., Мельник М. В. Дослідження анатомічної будови трави рути садової (*Ruta graveolens* L.).....82

Юцишєна О. В., Цуркан О. О. Кількісне визначення різних груп вуглеводів в листі, стеблах та суцвіттях вітексу священого (*Vitex agnus-castus* L.) та вітексу коноплевидного (*Vitex cannabifolia* Sieb.)89

ФАРМАКОЛОГІЯ

Гусейнова Г. А., Абдуллаєва Р. М. Исследование нейротропных эффектов производного 2-Н-1-бензопиран-2-она – декурсинола.....95

До відома авторів!

Адреса редакції:

03680, м. Київ-680, вул. Ежена Потьє, 14, кімната 205.

Тел./факс (+38044) 536-13-37.

Свідоцтво про реєстрацію KB 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 № 4, липень-серпень, 2013. Науково-практичний журнал. Виходить шість разів на рік. Заснований у 1928 р. Видавець ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03151, м. Київ, вул. Ушинського, 40.

Рекомендовано до друку Науково-експертною радою Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України» 29.09.2013 р., протокол № 08.

Головний редактор О. О. Цуркан.

Редактор І. О. Власенко.

Технічний редактор Т. А. Тромса. Верстка І. М. Велієва.

Коректор Л. П. Бабенко.

Здано до набору 07.10.2013 р. Підписано до друку 23.10.2013 р. Формат 70х108/16.

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

Наклад 150. Зам. № 11539.

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>

ДО 75-РІЧЧЯ ВИДАТНОГО ВЧЕНОГО ТА ОРГАНІЗАТОРА ФАРМАЦІЇ ОЛЕКСАНДРА ОЛЕКСАНДРОВИЧА ЦУРКАНА



До 75-річчя видатного вченого та організатора фармації професора Цуркана Олександра Олександровича, доктора фармацевтичних наук, академіка Міжнародної Академії інформатизації, нагородженого знаками «Изобретатель СССР» та «Отличник здравоохранения СССР»

14 липня 2013 р. виповнилося 75 років з дня народження завідувача Державної лабораторії з контролю якості лікарських засобів Інституту фармакології та токсикології НАМН України, головного редактора «Фармацевтичного журналу», професора кафедри біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

О. О. Цуркан народився в Луганській області в сім'ї службовців шахти. Школу закінчив з золотою медаллю в смт Кодима Одеської області.

Вся діяльність Цуркана О. О. пов'язана зі служінням фармації, починаючи зі вступу на Військово-фармацевтичний факультет Харківського фармацевтичного інституту. Суспільна потреба в фармацевтичних працівниках для нього була надзвичайно важливим фактором у виборі професії, оскільки двоюрідний брат Цуркан В. М. керував на той час аптекою, а мати часто хворіла. Лікарське забезпечення на той період давало можливість усвідомлювати місце фармації у суспільстві та її зв'язок з лікувальним процесом.

Навчання на Військово-фармацевтичному факультеті супроводжувалось знайомством з великою кількістю неординарних особистостей – командиром курсу полковником Михайловим Віктором Івановичем, старшим лейтенантом Єгоровим Борисом Павловичем – командиром взводу. Останній з часом очолив аптечну службу столиці України і створив ефективну модель організації лікарського забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів, яка була визнана кращою на той час в СРСР.

Сутністю діяльності аптек того періоду була не торгівля ліками, а передусім виготовлення різних лікарських форм та забезпечення лікувального процесу в амбулаторних та стаціонарних умовах, а також за рецептами населення. Це забезпечувалось дуже цікавим і різноманітним по складу дисциплін навчанням на фармацевтичних факультетах, яких було мало.

Після розформування Військово-фармацевтичного факультету (1957 р.) більшість слухачів позакінчували фармацевтичні факультети різних закладів Союзу. Багато з них завдяки своїм знанням та таланту зробили прорив у різних напрямках розвитку фармації. Серед них видатними докторами наук стали Башура Г., Борзунов Є., Гелла Е., Георгієвський В., Дадалі В., Денисов М., Казарінов М., Ковальов І., Литвиненко В., Оридорога В., Сенніков Г., Спіридонов В., Тимофєєв Н., Царенков В., Цуркан О. та інші.

В Одеському фармацевтичному інституті продовжили навчання Ліптуга М., Підірко О. та Цуркан О. Вони активно включилися в життя інституту – вели експерименти у наукових студентських гуртках при кафедрах та в інститутському Ботанічному саду. Приймали участь в суботниках по озелененню Одеси, уберіжжя Чорного моря, підтримки території Інституту та гуртожитків. Активна та відповідальна участь в громадському житті Інституту зумовили вибори Цуркана О. комсоргом курсу. Людяність, доброзичливість, щире звернення Цуркана О. до друзів забезпечували атмосферу духовності та відповідальності у виконанні завдань керівництва Інституту.

Найважливішим завданням по забезпеченню країни хлібом для Цуркана О. було те, що його призначили комсоргом цілинного загону інституту. Формування загону потребувало багато енергії та часу на підготовку бажаючих з різних курсів. Треба було передбачити різні умови під час спілкування з загонами інших інститутів Одеси. Співрозмови з окремими бажаючими, особливо відмову окремим бажаючим, допомагали проводити члени паркому інституту. Були підготовлені емблеми, лозунги, пісні, що мали б відрізнити фармацевтичний загін, який розташували в вагоні разом із студентами Технологічного інституту харчової промисловості.

У 1959 р. Одеський фармацевтичний інститут переведено до Запоріжжя для підготовки фармацевтичних кадрів та поліпшення лікарського забезпечення Півдня України. У житті О. Цуркана це був період усвідомлення та пізнання історичної місії фармації у суспільстві, її спорідненості з лікувальним процесом, її ролі і місця в системі охорони здоров'я. Під час серпневих канікул студентів відізнали на допомогу по переведенню Інституту до Запоріжжя. Цуркана О. керівництво Інституту призначило відповідальним за навантаження та відправку автопоїздів з інститутським майном. Це завдання потребувало від О. Цуркана надзвичайної енергії, численних ідей у вирішенні непередбачених обставин, мобільності і результативності кожного дня. Звичайно, важка фізична праця в умовах дефіциту часу та відчуття важливості та відповідальності за збереження апаратури, посуду, меблів потребували витримки, доброзичливості у взаємовідносинах з товаришами і водіями.

Після закінчення Інституту з відзнакою у 1960 р. О. Цуркана було рекомендовано для викладацької роботи на кафедрі фармацевтичної хімії з урахуванням результатів науково-дослідної роботи в студентському гуртку під керівництвом кандидата фармацевтичних наук Олексі Федотовича Павленка. Для роботи в Інституті на інших кафедрах були залишені Куріцина Т., Мазур І., Пономарь В., Ткаченко А. Крім того, О. Цуркана було призначено на суспільно відповідальну роботу – керівником Добровільної народної дружини Інституту. Це потребувало певного часу та ще й було небезпечним. Свою енергію, численні ідеї і поради він вносив до кожної групи товаришів, які виходили на вартування й повинні були забезпечувати порядок в районі Інституту і гуртожитків. Найважчим і найвідповідальнішим було гарантувати безпечність дівчат, оскільки «одеситки» привертали велику увагу хлопців з оточуючих гуртожитків промислових підприємств Правого берега. Іноді самого О. Цуркана супроводжував асистент кафедри технології ліків О. Тихонов зі стартовим пістолетом, а мешкав він зі співучою дружиною Галею поряд у гуртожитку. В цей рік О. Цуркан одружився на одній з найкращих випускниць Т. Шпак, яку було рекомендовано до аспірантури та для викладацької роботи в інституті.

Через рік у зв'язку з сімейними обставинами О. Цуркан прийняв запрошення Інституту органічної хімії на впровадження виробництва синтетичного ментолу в м. Умань – це батьківщина дружини. В той час в Союзі виник дефіцит субстанції ментолу і необхідно було терміново впровадити вітчизняне виробництво під контролем

члена Політбюро ЦК КПРС А. І. Мікояна. За півтора роки праці начальником цеху синтетичного ментолу було завершено впровадження виробництва ментолу для потреб усієї країни. В цей період народився син Сергій, який у подальшому став кандидатом фармацевтичних наук.

Для прискорення розвитку промисловості в Черкаській області створювався раднаргосп, промисловий відділ якого було запропоновано очолити О. Цуркану. Але оскільки ідея створення раднаргоспу не була завершена, то у нього з'явилась можливість вступити до аспірантури Ленінградського хіміко-фармацевтичного інституту за спеціальністю «фармацевтична хімія» та надолужити втрату аспірантури в Києві та Львові. Дисертація була своєчасно захищена під керівництвом проф. Халецького А. М. Надійшли запрошення на розподіл О. Цуркана на роботу від Президента АН Молдовської СРР та від дирекції КНДІ фармакології та токсикології за підписом академіка Родіонова, оскільки наукова тематика дисертації співпадала по об'єктам дослідження. Ще 2 запрошення надійшли з нещодавно відкритих фармацевтичних факультетів Курська та Рязані. Останнє було найбільш реальним щодо терміну одержання житла, за умови, що дружина, яка закінчувала дисертацію на кафедрі аналітичної хімії ЛХФІ, буде направлена міністерством на факультет в Рязань. Ректор А. О. Нікулін виконав свою обіцянку – двокімнатну квартиру було надано за 2 місяці. Новий факультет створювався з великими труднощами – правда ремонт та обладнання приміщень робили так, як того вимагали потреби.

Для забезпечення навчального процесу необхідно було обґрунтувати на роки вперед обсяги обладнання: лабораторних меблів, витяжних шаф, посуду, реактивів, приладів тощо. Особливістю навчальної та методичної роботи була необхідність чітко вносити специфіку з викладання загальних предметів залежно від факультету. По ходу навчального процесу всі лабораторні заняття супроводжувались створенням методичних матеріалів для студентів та викладачів, серед останніх практично не було провізорів. Формування Цуркана О. О. як викладача вишу, педагога і методиста, включає його первинний досвід викладацької роботи після закінчення вишу, навчання в аспірантурі в одному з провідних вищих навчальних закладів фармацевтичного профілю, підготовку самостійних оригінальних курсів для студентів 3, 4, 5 курсів по фармації, та методичного супроводу інновацій в навчальному процесі, який визнано на вищому організаційно-методичному рівні Союзу. Кафедра фармацевтичної хімії Рязанського медінституту була довгий час базовою кафедрою Республіканського методкабінету Росії.

Рязань не забували з перевітками комісії Міністерства охорони здоров'я Росії та МОЗ СРСР. Їх зауваження сприймалися конструктивно та по-робочому. Це тільки сприяло розвитку та затвердженню факультету. Багатогранність діяльності потребувала творчого підходу, ініціативності та ефективного менеджменту. Треба було створювати поряд із столичним фармацевтичним факультетом сучасну матеріально-технічну базу підготовки фармацевтичних кадрів, не викликаючи конкуренції.

За 2 роки було створено міжфакультетську кафедру аналітичної і загальної хімії, а також кафедру фармацевтичної хімії фармацевтичного факультету.

Постали питання про планування кандидатських і докторських дисертацій для підготовки кадрів на факультеті, який розвивався, оскільки набори зростали конкурентно. Цуркан О. О. завжди знаходився на вершині найновітніших ідей в розвитку фармації і сам був генератором прогресивних ідей як в навчальному процесі, так і серед практичних працівників Рязані та області. Він був членом фармацевтичного товариства, знаходив талановитих людей і разом з ними розпочинав реалізацію цих

ідей, досягаючи успіху. Постійно приймав участь в атестації аптек та їх працівників, готуючи бази для практики студентів. Досягнення в розвитку факультету та природний дипломатичний хист, людські якості дали можливість встановити ділові і дружні контакти з працівниками Союзних та республіканських органів та факультетів. Він був залучений до Методичної комісії Російської федерації по фармації, яку очолювала проф. Тольцман Т. І., а згодом Цуркан О. О.

Доби не вистачало для впровадження своїх ідей та розробок, що не увійшли до кандидатської дисертації: а їх треба було забезпечити реактивами, приладами, затвердженими планами, які необхідно було вчасно складати та виконувати. Ідеї застосовувались у схемах синтезу, а працюючи особисто в лабораторії, Цуркан О. О. напрацював вихідні та проміжні речовини, які використовувались у подальших синтезах. Одночасно він передав навички техніки безпеки співробітникам та допитливим студентам. В цей час було розроблено багато різних напрямів в синтезі речовин, структура яких зумовлювала можливу наявність фармакологічної дії.

До досліджень долучалися однодумці та найбільш зацікавлені в науковій роботі співробітники кафедри. Першою була запланована дисертація асистенту-провізору В. І. Єфременко. Вона включала експеримент по синтезу понад 50-ти нових сполук при сумісному керівництві Цуркана О. О. з львівським доктором фармацевтичних наук Туркевичем Б. М. Ця дисертація була успішно захищена в 1974 р. після експертизи на кафедрі фармації Запорізького фармфакультету. Звідси почались дослідження алкілмеркапто-триазолів та впровадження проф. І. А. Мазуром з учнями похідних тіотриазоліну.

У 1977 р. під вказаним вище керівництвом була завершена та захищена дисертація В. В. Грошевим. Він став спеціалістом по синтезу сполук селеноорганічної природи з антигрибковою та антибактеріальною дією. Подальші дослідження проводились в тісному контакті з професорами Халецьким А. М., Молдавером Б. Л., Туркевичем М. М., проф. Зіменковським Б. С., проф. Чернихом В. П.

Згодом була відкрита аспірантура для випускників-дипломників, які здобуті під час роботи в наукових гуртках навички використовували для успішного закінчення у необхідний термін дисертаційних досліджень (Платонова Н. О. (1979 р.), Громова З. Ф. (1981 р.) та Комаров В. М. (1988р.)).

Після захисту Цурканом О. О. (1981 р.) докторської дисертації його ввели у Методичну комісію СРСР по викладанню фармацевтичних дисциплін. А згодом він став головою секції по фармхімії. Це дало можливість переймати досвід практично на всіх факультетах Союзу та мати сміливість брати на себе відповідальність за впровадження самих нових досягнень не тільки в Рязані, а й на інших факультетах Союзу.

Після виконання дисертаційних робіт в цільовій аспірантурі успішно захистились Попова З. І. (1979 р.), Левшин І. Б. (1981 р.), Григор'єва І. В. (1986 р.), Берегових Г. В. (1989 р.).

Виконали та захистили дисертаційні дослідження під керівництвом проф. Цуркана О. О. випускники, що залишились працювати на кафедрах фармацевтичного факультету – Кубасова Л. В. (1989 р.), Кулешова Л. Ю. (1997 р.), Фролова М. А. (1997 р.), Афанасьєв С. В. (1998 р.).

При спільному керівництві Цуркана О. О. з ректором Рязанського медінституту проф. Строевим Є. О. успішно захистив докторську дисертацію завідувач кафедри фармхімії Кемеровського медінституту П. В. Кузнецов.

Деякі з останніх робіт захищалися після від'їзду Цуркана О. О. до Києва, коли Цуркан О. О. вже працював на посаді начальника Управління науки і техніки Держкоммедбіопрому України.

Переїзд до Києва був привабливим, хоча і з втратою майбутньої пенсії. Найбільш значимим було для нього в цей час прийняти участь в збереженні і розвитку фармацевтичної промисловості України – для впровадження результатів випробувань численних біологічно активних речовин, одержаних в процесі виконання своїх наукових робіт та робіт учнів.

Проф. Цуркан О. О. очолив розроблення науково-технічної Програми розвитку фармацевтичної та мікробіологічної промисловості України. До вирішення проблем, що виникали, ним були залучені представники науки та виробництва, які були однодумцями.

Для виконання Програми необхідно було мати сучасну нормативно-технічну документацію. Було піднято питання про необхідність використання потенціалу вчених України для створення Державної фармакопеї України на базі існуючого Фармакопейного комітету під керівництвом В. П. Георгієвського. Вчені України з ентузіазмом підтримали цю ідею, та за короткий термін В. П. Георгієвським було організовано виконання її із залученням вчених не тільки Фармакопейного комітету.

Затвердження Програми Кабінетом міністрів України та Постанови про семирічний план розвитку фармацевтичної, медичної та мікробіологічної промисловості України дало можливість впровадити її в Україні та підтримати фармацевтичну галузь. Для розширення підготовки кадрів проф. Цуркан О. О. сприяв створенню фармацевтичних факультетів: Медичного інституту Української асоціації народної медицини (МІ УАНМ), Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця (НМУ ім. О. О. Богомольця) та біотехнологічних факультетів Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут» та Національного університету харчових технологій.

У зв'язку з реорганізацією системи управління медичною галуззю України проф. Цуркан О. О. був запрошений директором КНДІ фармакології та токсикології проф. Стефановим О. В. на посаду завідувача Держлабораторії з контролю якості лікарських засобів, яку було за період його діяльності радикально оновлено. На сьогодні Лабораторія є відомим, ефективно працюючим підрозділом, який здатний проводити аналіз ліків з використанням самих сучасних методів. Науковий напрям роботи Лабораторії відзначається нестандартними та інноваційними підходами щодо досліджень в галузі фітохімії, на основі яких розробляються нові рослинні лікарські засоби. О. О. Цуркан сформував свою наукову школу. При Лабораторії функціонує аспірантура. Захищені кандидатські дисертації: Колядич О. П. (2006 р.), Гудзенко А. В. (2008 р.), Бурмака О. В. (2010 р.), Гергель О. В. (2012 р.).

Завершені та підготовлені до захисту кандидатські дисертації Голембіовської О. І., Семенченко О. М. та докторська дисертація Гудзенка А. В. Виконуються дисертаційні дослідження Ющишеної О. І. та Семенюка О. В. З моменту повернення в Україну і дотепер Олександр Олександрович продовжує свою педагогічну діяльність, читаючи курс фармхімії чи окремі лекції в КМУ Української асоціації народної медицини та в Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця.

У творчому доробку останніх років підготовлено ряд рецензій на науково-методичні матеріали, посібник з фармацевтичної хімії «Аналіз лікарських речовин за функціональними групами» сумісно з працівниками кафедри біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії НМУ ім. О. О. Богомольця, зав. кафедри проф. Ніженковською І. В. та доцентом Глушаченко О. О. За 50 років науково-дослідної роботи Цурканом О. О. опубліковано більше ніж 350 наукових робіт та затверджено 63 авторських свідоцтв та патентів.

Як головний редактор «Фармацевтичного журналу», він доклав багато енергії та зусиль, спрямованих на виховання нового покоління фахівців фармації та підтримку становлення фармацевтичної науки в новій Україні.

Цей фаховий журнал формує наукову та громадську думку з основних питань розвитку фармації. Робота в журналі значно полегшувала проф. Цуркану О. О. експертизу матеріалів дисертаційних робіт як опонента від Вченої ради або експерта ВАК в двох каденціях.

Вітаємо фармацевтичну сім'ю Олександра Олександровича. Разом з дружиною вони виховали двох прекрасних синів та радіють онукам.

Численні співробітники та друзі знають Олександра Олександровича не лише як відомого вченого і організатора, але й як чуйну, доброзичливу, гідну поваги людину. Фармацевтична громадськість України щиро вітає ювіляра і зичить йому здоров'я, щастя, творчої наснаги, довгих років життя та подальших успіхів на фармацевтичній ниві.

*Фармацевтична спільнота України,
Колектив ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»,
ДП «Державний експертний центр МОЗ України»,
Редакційна колегія і редакційна рада «Фармацевтичного журналу»*

УДК 615.014:615.07:615.1:340.13(477)

*Н. О. ВЕТЮТНЕВА, д-р. фарм. наук, проф., С. Г. УБОГОВ, канд. фарм. наук,
Т. М. БУДНІКОВА, д-р. фарм. наук, проф., Л. Б. ПИЛИПЧУК, канд. фарм. наук, доцент,
Л. О. ФЕДОРОВА, канд. фарм. наук, В. І. ТОДОРОВА, канд. фарм. наук, доцент,
А. П. РАДЧЕНКО, ст. викладач*

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

НОРМАТИВНО-ПРАВОВОВЕ РЕГУЛЮВАННЯ У СФЕРІ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ: РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ

Ключові слова: лікарські засоби, забезпечення якості, нормативно-правова база, євроінтеграція, гармонізація

Одним з пріоритетних завдань Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України є створення всеохоплюючої системи управління якістю лікарських засобів (ЛЗ) впровадженням на фармацевтичних підприємствах і в організаціях вимог міжнародних стандартів забезпечення якості продукції та послуг [4]. Найважливішим механізмом реалізації зазначеного програмного завдання є розроблення гармонізованої з європейським і міжнародним законодавством нормативно-правової та нормативно-технічної бази, що регулює фармацевтичну діяльність на всіх етапах життєвого циклу ЛЗ. Тому, дослідження щодо визначення пріоритетних шляхів розвитку національної системи нормативно-правового регулювання у сфері управління якістю ЛЗ є одним з актуальних та необхідних завдань фармацевтичної науки.

Метою роботи є ретроспективний аналіз динаміки та особливостей розвитку нормативно-правової бази України у сфері забезпечення якості ЛЗ.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалами дослідження слугували наукові статті, аналітичні матеріали, публічна інформація органів державної влади та науково-технічних установ, нормативно-правові акти та нормативні документи, що регулюють забезпечення якості ЛЗ. Під час проведення досліджень використано методи: системно-оглядовий, бібліографічний, історичний, логічний, ретроспективного аналізу, графічного моделювання.

Результати дослідження та обговорення

Одним з головних інструментів державного регулювання у сфері забезпечення якості ЛЗ є прийняття логічно взаємопов'язаних блоків нормативно-правових актів (далі – НПА) та нормативних документів (далі – НД), що регулюють всі етапи життєвого циклу ЛЗ. НПА містять норми права, регулюють відносини у сфері створення, виробництва та обігу ЛЗ, а також вводять у дію НД. В свою чергу, НД встановлюють правила, загальні принципи і характеристики різних видів фармацевтичної діяльності або їх результатів. Видами НД є керівні нормативні документи, нормативно-технічні документи та нормативні акти-переліки. НД можуть одночасно бути НПА (регламенти, технічні регламенти тощо) [6, 7]. Особливу групу документів становлять етичні кодекси, стандарти і правила, які не є правовими актами, оскільки їх приймають неправотворчі органи, а професійні асоціації. Однак по суті вони є НД, так як

встановлюють загальноприйняті принципи, норми і правила професійної поведінки та відповідальності [2].

Для формування стратегії розвитку певної галузі використовують ретроспективний аналіз – метод вивчення сформованих у минулому тенденцій технічного, соціального та економічного розвитку об’єкта. Нами було досліджено зміст, сфери застосування, щорічну динаміку та особливості розвитку нормативно-правової бази України, яка регулює забезпечення якості ЛЗ, з 1991 року і дотепер [1–8], що дало змогу поділити процес її історичного розвитку на чотири умовних етапи (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Етапи розвитку нормативно-правової бази України, що регулює забезпечення якості лікарських засобів, з 1991 року дотепер

Назва та роки етапу	Основні події етапу
1	2
I. Перехідний етап та визначення напрямів розвитку національного фармацевтичного сектора (1991–1995)	Використання окремих нормативних актів колишнього СРСР та УРСР з питань, які ще не були врегульовані законодавством України, в тому числі правил виробництва і контролю якості ЛЗ (GMP) та Державної Фармакопеї СРСР XI видання. Поступовий відхід від систем контролю якості продукції, прийнятих в СРСР. Визначення напрямів розвитку вітчизняного фармацевтичного сектору. Аналіз міжнародної нормативно-правової бази щодо ЛЗ. Прийняття законів про захист прав споживачів, підприємництво, зовнішньоекономічну діяльність, охорону здоров’я та санітарно-епідемічне благополуччя. Укладання Угоди про партнерство і співробітництво між Україною та Європейським Союзом (ЄС). Тенденції до підвищення технічних вимог до ЛЗ з метою забезпечення їх якості. Початок створення національної системи стандартизації, реєстрації, сертифікації та контролю якості ЛЗ. Створення державних органів з управління фармацевтичною промисловістю та контролю за якістю ЛЗ, а також Фармакологічного і Фармакопейного комітетів. Міжнародне співробітництво в сфері взаємного визнання НД щодо стандартизації, реєстрації та контролю якості ЛЗ переважно в рамках СНД. Введення в дію групи міжнародних і національних стандартів щодо систем стандартизації, систем якості (ISO), штрих-кодування, а також окремих національних і галузевих стандартів щодо контролю якості та встановлення термінів придатності ЛЗ і лікарської рослинної сировини (ЛРС). Створення вітчизняної системи післядипломної підготовки провізорів. Затвердження порядку допуску до фармацевтичної діяльності громадян, які пройшли підготовку в навчальних закладах іноземних країн. Прийняття нормативних актів щодо ліцензування та організації роботи фармацевтичних закладів, промислового та аптечного виробництва, санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів, закупівлі, зберігання, роздрібної реалізації, контролю якості та використання ЛЗ. Введення переліків обов’язкового асортименту ЛЗ для аптечної мережі, безрецептурних ЛЗ, отруйних ЛЗ, а також переліків фармацевтичних (аптечних) закладів та посад фармацевтичних працівників
	Прийняття Конституції України та визначення державної політики щодо ЛЗ. Прийняття законів про ЛЗ, рекламу, гуманітарну допомогу, ліцензування господарської діяльності. Взяття курсу на інтеграцію до ЄС. Співробітництво з ЄС в рамках програми TACIS. Визнання

1	2
<p>II. Становлення національного фармацевтичного сектора та взяття курсу на євроінтеграцію (1996–2000)</p>	<p>міжнародних та європейських стандартів ISO та EN 45000, правил GMP. Робота над створенням Державної фармакопеї України (ДФУ). Здійснення перекладу директив і настанов ЄС, документів ВООЗ, PIC і PIC/S, ICH, текстів провідних фармакопей. Отримання Україною статусу спостерігача в Європейській Фармакопеї. Впровадження штрих-кодуювання товарів. Продовження активного співробітництва з країнами СНД у сфері стандартизації, реєстрації та контролю якості ЛЗ. Введення у дію міжнародних та національних стандартів щодо правил стандартизації (ISO/IEC), вимог до графічного оформлення ЛЗ, порядку розробки технічних умов (ТУ) та актів нормативних документів (АНД) на фармацевтичну продукцію. Затвердження блоку документів з належних правил виробництва ЛЗ (GMP), положень про Уповноважену особу з якості та відділ контролю якості виробничих фармацевтичних підприємств. Реорганізація державних органів з управління фармацевтичною промисловістю та контролю за якістю ЛЗ. Прийняття нормативних актів з питань створення, доклінічних досліджень, клінічних випробувань, спеціалізованої оцінки, експертизи, реєстрації, імпорту, реклами, патентоспроможності, закупівлі, виробництва, контролю якості, зберігання, пакування, маркування, реалізації та застосування ЛЗ, а також нагляду за побічними реакціями ЛЗ, утилізації та знищення неякісних ЛЗ. Затвердження порядку ліцензування, атестування та акредитації фармацевтичних підприємств і лабораторій з контролю якості ЛЗ. Введення номенклатури провізорських спеціальностей, удосконалення системи додипломної і післядипломної підготовки та атестації провізорів і фармацевтів</p>
<p>III. Етап інтенсивної гармонізації нормативної бази національного фармацевтичного сектора з європейським законодавством (2001–2009)</p>	<p>Затвердження Концепції адаптації законодавства України до законодавства ЄС. Підписання плану дій Україна – ЄС. Посилення державного контролю за якістю ЛЗ. Прийняття Господарського кодексу України, законів про стандартизацію і процедури оцінки відповідності. Введення ДФУ і доповнень 1, 2, 3 до неї. Прийняття групи міжгалузевих стандартів ISO щодо національної стандартизації та систем управління якістю. Затвердження нових вимог до ліцензування фармацевтичної діяльності та санітарно-протиепідемічного режиму аптекних закладів. Прийняття нормативних актів щодо інформації про застосування і побічні дії ЛЗ, адміністративних правопорушень у сфері обігу ЛЗ, доклінічних досліджень, клінічних випробувань, імпорту, реєстрації, зберігання, сертифікації виробництва і дистрибуції ЛЗ, сертифікації ЛЗ для міжнародної торгівлі, виготовлення в умовах аптеки, відпуску, оптової і роздрібної торгівлі, державного та вхідного контролю якості ЛЗ, заборони та поновлення обігу ЛЗ, утилізації та знищення неякісних ЛЗ. Введення комплексу стандартів і методичних рекомендацій щодо стерилізації медичної продукції та мікробіологічної чистоти виробничих приміщень, обладнання, рук персоналу, матеріалів для пакування ЛЗ. Затвердження нової номенклатури спеціальностей, кваліфікаційних характеристик, оновленого порядку проведення атестації та переліку посад провізорів. Реалізація проекту ТАСІС «Заснування національної фармацевтичної інспекції». Введення Національного переліку основних ЛЗ та першого випуску Державного формуляру ЛЗ. Затвердження прописів на традиційні ЛЗ, переліків безрецептурних ЛЗ, сильнодіючих і отруйних ЛЗ, допоміжних речовин і барвників для виробництва ЛЗ, обов'язкового мінімального асортименту ЛЗ</p>

1	2
	<p>для аптек на період епідемії грипу. Прийняття Програми боротьби з розповсюдженням фальсифікованих ЛЗ та Концепції розвитку фармацевтичного сектору України. Визначення порядку атестації лабораторій з контролю якості ЛЗ. Затвердження освітніх стандартів (ОКХ, ОПП) та нових навчальних планів підготовки спеціалістів та магістрів фармації. Удосконалення післядипломної підготовки провізорів на ПАЦ. Прийняття комплексу настанов з якості, клінічних досліджень, стандартизації ЛЗ та належних виробничої (GMP), лабораторної (GLP), клінічної (GCP) практик, належної практики дистрибуції ЛЗ (GDP)</p>
<p>IV. Поглиблення гармонізації нормативної бази фармацевтичного сектору України з європейським і міжнародним законодавством та її імплементація у діяльність вітчизняних фармацевтичних підприємств і закладів (з 2010 дотепер)</p>	<p>Широке міжнародне, багатовекторне співробітництво у сфері якості ЛЗ. Ратифікація в Україні Угоди про співробітництво держав-учасниць СНД у боротьбі з обігом фальсифікованих ЛЗ. Прийняття Митного кодексу України. Внесення змін до законодавства щодо посилення контролю за обігом ЛЗ та запобігання їх фальсифікації. Введення карної відповідальності за фальсифікацію ЛЗ. Посилення контролю за своєчасністю надання інформації про випадки побічних реакцій та/або відсутності ефективності ЛЗ. Реформування державних органів контролю за якістю ЛЗ. Початок співробітництва з Фармакопесєю США та проведення переговорів з Британською Фармакопесєю. Введення Доповнення 4 до ДФУ. Прийняття нормативних актів щодо ліцензування діяльності з виробництва та імпорту ЛЗ, оптової та роздрібної торгівлі ЛЗ. Введення нових нормативних актів щодо виготовлення ЛЗ в умовах аптеки, спеціалізованої оцінки, експертизи, реєстрації, маркування, імпорту, експорту, сертифікації, державного контролю якості та використання ЛЗ, а також порядку заборони та поновлення обігу ЛЗ на території України. Прийняття вимоги щодо дотримання належних практик як обов'язкових для виконання на етапах доклінічних досліджень, клінічних випробувань, виробництва, зберігання та оптової реалізації ЛЗ. Введення 2, 3 і 4 випуску Державного Формуляру ЛЗ та Протоколів провізора (фармацевта). Затвердження критеріїв і стандартів державної акредитації фармацевтичних закладів та таблиця технічного оснащення лабораторій з аналізу якості ЛЗ. Затвердження освітніх стандартів (ОКХ, ОПП) бакалаврів та молодших спеціалістів фармації (фармацевтів). Прийняття Етичного кодексу фармацевтичних працівників, Правил належної промоції ЛЗ та Концепції розвитку фармацевтичного сектору України до 2020 року, що визначає курс на перехід від тотального контролю якості до створення гарантованої системи забезпечення якості та вибіркового контролю ЛЗ. Затвердження переліку ЛЗ, заборонених до рекламування, та обов'язкового мінімального асортименту («соціально орієнтованих») ЛЗ вітчизняного виробництва для аптечних закладів. Перевидання настанови з належної виробничої практики (GMP). Введення настанови з належної практики зберігання (GSP), настанови з сертифікації серії та трьох настанов ІСН з питань розробки, реєстрації й серійного виробництва ЛЗ. Обговорення проєктів належних фармацевтичної (GPP), регуляторної (GRP) практик та належної практики фармаконагляду (GVP), а також нової редакції Закону України «Про лікарські засоби» та Закону України «Про ратифікацію Конвенції Ради Європи з протидії підробці фармацевтичної продукції та подібним злочинам, що несуть загрозу громадському здоров'ю»</p>

З усього масиву нормативно-правової бази України нами було визначено 673 НПА і НД, введених протягом 1991–2012 рр., що здійснювали (до моменту втрати чинності) або на даний час чинять регуляторний вплив, містять норми права або загальні й специфічні вимоги, які в цілому чи частково регулюють питання забезпечення якості ЛЗ. Слід зазначити, що перші десять років після набуття незалежності в Україні діяли окремі НД колишнього СРСР та УРСР, прийняті протягом 1972–1991 рр. [4]. Активізація процесу національної нормотворчості у сфері забезпечення якості ЛЗ розпочалась у 1996–1998 рр., що пов'язано з низкою визначних подій, а саме визначенням державної політики щодо ЛЗ, прийняттям основоположного законодавчого акту фармацевтичного сектора – Закону України «Про лікарські засоби», а також взяттям національного курсу на євроінтеграцію, що, в свою чергу, передбачало початок впровадження на фармацевтичних підприємствах європейських стандартів якості та адаптації нормативно-правової бази України у сфері ЛЗ до законодавства ЄС [3, 6]. Пік нормотворчої активності припадає на 2001 рік – рік введення Державної Фармакопеї України (ДФУ), Настанови з належної виробничої практики (GMP), Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва ЛЗ, оптової, роздрібною торгівлі ЛЗ, Інструкції про порядок контролю якості ЛЗ під час оптової та роздрібною торгівлі, ряду інших НПА та НД щодо ЛЗ [1, 4, 5, 8], а також групи міжгалузевих стандартів ISO щодо національної стандартизації та систем управління якістю [6] (рис. 1).

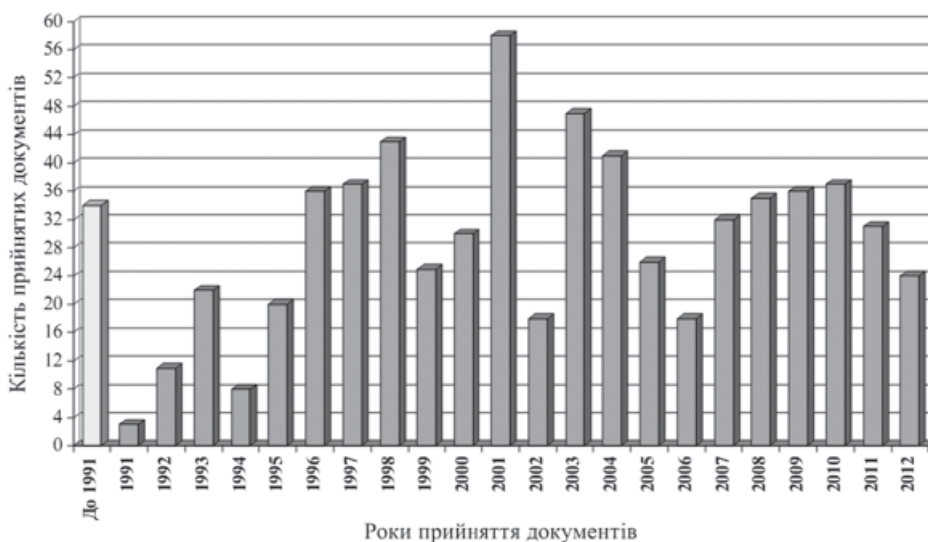


Рис. 1. Динаміка прийняття НПА та НД України у сфері забезпечення якості лікарських засобів протягом 1991–2012 рр.

Аналіз визначеного нами блоку НПА та НД, які стосуються питань забезпечення якості ЛЗ, показав, що 18% цих документів було введено в дію вищими органами державної влади України (Президентом України, ВР України, КМ України), 53% – МОЗ України, майже 11% – іншими центральними органами виконавчої влади України в галузі охорони здоров'я (УО «Укрфармація», Держкоммедбіпром, НАЗК України, Держлікінспекцією та ін.), близько 13% – центральними органами виконавчої влади України в галузях стандартизації, економіки та освіти (Держспоживстандартом, Держкомпідприємництвом, Ліцензійною палатою Мінекономіки України, Держмитслужбою, МОН України та ін.), 5% – органами влади колишнього СРСР (Мінмедпромом СРСР, МОЗ СРСР, МОЗ УРСР) (рис. 2) [4–6].



Рис. 2. Співвідношення кількості НПА та НД України, прийнятих різними суб'єктами нормотворення у сфері забезпечення якості лікарських засобів протягом 1991–2012 рр.

Ретроспективний аналіз досліджуваного періоду показав, що нормотворча активність МОЗ України – головного органу у системі центральних органів виконавчої влади, який здійснює нормативно-правове і технічне регулювання у сфері забезпечення якості ЛЗ, в останні роки помітно зросла. Так, за друге десятиліття незалежності нашої держави МОЗ України видало майже у три рази більше НПА та НД, ніж у перше. Це пов'язано, передусім, із початком процесу інтенсивної гармонізації нормативно-правової бази національного фармацевтичного сектора з європейським законодавством. Певною мірою це зумовлено тим, що з 2000 року до МОЗ України було передано нормотворчі функції ліквідованих Держкоммедбіопрому та Національного агентства з контролю за якістю та безпекою продуктів харчування, лікарських засобів та виробів медичного призначення [4]. Усі зазначені документи МОЗ України розробляли на виконання НПА вищого ієрархічного рівня, а саме Законів України, що визначають основні засади державної політики, а також Указів Президента України і Постанов КМ України, що затверджують національні стратегії, концепції, програми, плани заходів, положення та порядки у сфері забезпечення якості ЛЗ [6]. Окрім того, розроблені НПА та НД МОЗ України було узгоджено з вимогами відповідних директив Європейського Парламенту та Ради ЄС, рекомендацій ВООЗ та Конвенції фармацевтичних інспекцій [4, 5, 7].

Детальне вивчення змісту та стану нормативно-правового регулювання фармацевтичного сектора свідчить, що крім первинної нормотворчості (розроблення і прийняття нових правових норм та стандартів) в останнє десятиліття в Україні проводять значний обсяг роботи щодо внесення змін і доповнень до діючих НПА та НД, які регулюють питання забезпечення якості ЛЗ. Так, до Закону України «Про лікарські засоби» протягом 1997–2012 рр. внесено 18 змін (табл. 2) [3], видано чотири гармонізованих з Європейською Фармакопеею доповнення до ДФУ (2004, 2008, 2009, 2011) [1, 8]. Настанову з належної виробничої практики (GMP), яку введено у 2001 році, також доповнювали і перевидавали чотири рази (2002, 2009, 2010, 2011). Порядок державної реєстрації (перереєстрації) ЛЗ, прийнятий у 2000 році, доповнювали і змі-

нювали вісім разів (2001, 2003, 2005, двічі у 2007, 2008, 2011, 2012). Чотири рази вносили зміни до Інструкції про порядок контролю якості ЛЗ під час оптової та роздрібно́ї торгівлі (2004, 2009, 2010, 2011). Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва ЛЗ, оптової, роздрібно́ї торгівлі ЛЗ, прийняті вперше у 2001 році, вводили в дію та змінювалися 10 разів (2001, 2008, 2009, 2010, 2011, п'ять разів у 2012) [4, 5].

Т а б л и ц я 2

Хронологія внесення змін до Закону України «Про лікарські засоби»

Дата внесення змін	Номер Закону, яким внесені зміни	Статті Закону, до яких внесені зміни	Зміст змін до Закону України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 № 124/96-ВР
14.02.1997	70/97-ВР	26	Щодо реклами ЛЗ
30.06.1999	783-XIV	24	Щодо фінансування органів виконавчої влади у сфері якості та безпеки ЛЗ
19.01.2006	3370-IV	10, 15, 19	Щодо ліцензування ЛЗ
16.11.2006	362-V	9	Щодо державної реєстрації ЛЗ
17.05.2007	1034-V	14	Щодо Головного державного інспектора України з контролю якості ЛЗ
20.05.2009	1364-VI	12	Щодо маркування ЛЗ шрифтом Брайля
11.05.2010	2165-VI		
15.03.2011	3141-VI	17	Щодо порядку ввезення в Україну ЛЗ
12.05.2011	3323-VI	7, 8	Щодо клінічних випробувань ЛЗ
08.09.2011	3718-VI	2, 4, 9, 10, 14, 17	Щодо запобігання фальсифікації ЛЗ
03.11.2011	3998-VI	9	Щодо державної реєстрації ЛЗ
17.11.2011	4056-VI	17	Щодо забезпечення проведення фармацевтичної розробки ЛЗ
20.12.2011	4196-VI	3, 10, 17, 19, 21, 26	Щодо посилення контролю за обігом ЛЗ
13.03.2012	4496-VI	17	Зміни у зв'язку з прийняттям Митного кодексу України
13.04.2012	4652-VI	15	Зміни у зв'язку з прийняттям Кримінального процесуального кодексу України
03.07.2012	5029-VI	12	Щодо мови маркування ЛЗ та інструкцій про їх застосування
04.07.2012	5038-VI	2, 9, 17, 20	Щодо ліцензування імпорту ЛЗ та визначення терміна «активний фармацевтичний інгредієнт»
16.10.2012	5460-VI	4, 5, 7, 8, 9, 10, 14, 15, 17, 22, 24, 26	Щодо діяльності центральних органів виконавчої влади у сферах контролю якості та безпеки ЛЗ

Подібна тенденція спостерігається по великій кількості інших НПА та НД у сфері забезпечення якості ЛЗ. Значною мірою така висока інтенсивність процесу оновлення та актуалізації нормативного матеріалу пов'язана з тим, що Україна з метою гармонізації національного законодавства з європейськими і міжнародними вимогами взяла на себе зобов'язання регулярно переглядати НПА та НД, що стосуються фармацевтичного сектора, у разі внесення змін і доповнень у відповідні законодавчі акти ЄС та країн-учасниць СНД [4–7].

В и с н о в к и

1. Визначено загальну кількість нормативно-правових актів і нормативних документів (673 документи), що стосуються питань забезпечення якості лікарських засобів та були введені у дію протягом 1991–2012 рр., а також проаналізовано їх зміст, сфери застосування та щорічну динаміку прийняття. Виділено чотири етапи розвитку нормативно-правової бази України у сфері забезпечення якості лікарських засобів. Встановлено, що пік нормотворчої активності спостерігався у 2001 році.

2. Проаналізовано активність нормотворчої діяльності різних суб'єктів нормотворення у сфері забезпечення якості лікарських засобів протягом 1991–2012 рр., з яких найбільша кількість (53%) нормативно-правових актів та нормативних документів введена у дію МОЗ України. Встановлено, що процес оновлення та доповнення національної нормативно-правової бази у сфері забезпечення якості лікарських засобів характеризується високими темпами, що зумовлено поглибленням її гармонізації з європейським та міжнародним законодавством відповідно до стратегії євроінтеграції України.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Харків, 2001. – 556 с. (Доповнення 1. – 2004. – 520 с.; Доповнення 2. – 2008. – 620 с.; Доповнення 3. – 2009. – 280 с.; Доповнення 4. – 2011. – 540 с.).

2. Етичний кодекс фармацевтичних працівників України, затверджений на VII Національному з'їзді фармацевтів України 15–17 вересня 2010 року.

3. Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 № 123/96ВР (зі змінами).

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

5. Нормативні документи та законодавче забезпечення якості лікарських засобів в Україні: Збірка нормативно-правових актів / За ред. С. В. Гарної. – Харків. – Вид-во НФаУ. – 2011. – 186 с.

6. Сайт «Законодавство України». – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua>.

7. Ляпунов М., Безугла О., Соловійов О. та ін. Стандартизація фармацевтичної продукції. – Харків: Морион, 2012. – 728 с.

8. Товмасян Е. К. Международное сотрудничество Фармакопейного центра: история, будни и перспективы // Фармаком. – 2012. – № 1/2. – С. 18–24.

Надійшла до редакції 31.05.2013.

*Н. А. Ветютнева, С. Г. Убогов, Т. Н. Будникова, Л. Б. Пилипчук, Л. А. Федорова,
В. И. Тодорова, А. П. Радченко
Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П. Л. Шупика, г. Киев*

НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ В СФЕРЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УКРАИНЕ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ

Ключевые слова: лекарственные средства, обеспечение качества, нормативно-правовая база, евроинтеграция, гармонизация

А Н Н О Т А Ц И Я

Исследования по определению приоритетных путей развития системы нормативно-правового регулирования в сфере управления качеством лекарственных средств является одним из актуальных и необходимых заданий фармацевтической науки.

Цель работы – ретроспективный анализ динамики и особенностей развития нормативно-правовой базы Украины в сфере обеспечения качества лекарственных средств.

Материалы исследования: научные статьи, аналитические материалы, публичная информация органов государственной власти и научно-технических учреждений, нормативно-правовые акты и нормативные документы, регулирующие обеспечение качества лекарственных средств.

Методы исследования: системно-обзорный, библиографический, исторический, логический, ретроспективного анализа, графического моделирования.

В работе исследованы динамика, особенности развития и гармонизации с европейским и международным законодательством нормативно-правовой базы Украины в сфере обеспечения качества лекарственных средств в период 1991–2012 годов.

Проанализировано общее количество, содержание, области применения и ежегодная динамика принятия нормативно-правовых актов и нормативных документов, регулирующих вопросы обеспечения качества лекарственных средств и принятых в исследуемый период. Выделены четыре этапа развития нормативно-правовой базы Украины в сфере обеспечения качества лекарственных средств. Установлено, что пик нормотворческой активности наблюдался в 2001 году. Проанализирована активность нормотворческой деятельности разных субъектов нормотворчества в сфере обеспечения качества лекарственных средств в период 1991–2012 годов, из которых наибольшее количество (53%) нормативно-правовых актов и нормативных документов введено в действие Министерством здравоохранения Украины. Установлено, что процесс обновления и дополнения нормативно-правовой базы в сфере обеспечения качества лекарственных средств характеризуется высокими темпами, что обусловлено углублением ее гармонизации с европейским и международным законодательством в соответствии со стратегией евроинтеграции Украины.

*N. A. Vetitneva, S. G. Ubogov, T. N. Budnikova, L. B. Pilipchuk, L. A. Fedorova,
V. I. Todorova, A. P. Radchenko
P.L. Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv*

THE NORMATIVE LEGAL ADJUSTING IN THE SECTOR OF THE QUALITY
ASSURANCE OF MEDICINAL PRODUCTS IN UKRAINE:
RETROSPECTIVE ANALYSIS

Key words: medicinal products, quality assurance, normative legal base, eurointegration, harmonization

A B S T R A C T

The research on determination of priority ways of development of the system of the normative legal adjusting in the sector of the quality management of medicinal products is to one of actual and necessary tasks of pharmaceutical science.

Aim of work – the retrospective analysis of dynamics and features of development of normative legal base of Ukraine in the sector of the quality assurance of medicinal products.

Subjects: scientific publications, analytical materials, public information, normative legal acts, normative documents.

Methods: system overview, bibliographic, historical, logical, retrospective analysis, graphic modeling.

A dynamics, features of development and harmonization with the European and international legislation of normative legal base of Ukraine in the sector of the quality assurance of medicinal products in the period of 1991–2012 years is investigational.

A common amount, maintenance, application domains and annual dynamics of acceptance of normative legal acts and normative documents is analysed. Four stages of development of normative legal base of Ukraine in the sector of the quality assurance of medicinal products are distinguished. The peak of legislative activity (2001) is set. The legislative activity of different subjects in the sector of the quality assurance of medicinal products is analysed. The most (53 %) of normative legal acts and normative documents is entered by Ministry of Public Health of Ukraine. It is set that the process of updating and addition of normative legal base in the sector of the quality assurance of medicinal products is characterized by high rates, that it contingently deepening of her harmonization with the European and international legislation in accordance with strategy of eurointegration of Ukraine.

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

МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПОСТРАЖДАЛИХ ІЗ ТОРАКОАБДОМІНАЛЬНОЮ ТРАВМОЮ

Ключові слова: фармакоекономічний аналіз, медикаментозне забезпечення, торакоабдомінальна травма, коефіцієнт ефективності

Принципи надання якісної медичної допомоги тісно пов'язані з уніфікацією та стандартизацією медичних технологій лікування постраждалих із торакоабдомінальною травмою (ТАТ). На сьогодні в Україні існує база даних, яка є інструментом ефективного пошуку та подальшого аналізу документів, що регламентують клінічні аспекти надання медичної допомоги хворим у вигляді стандартів медичної допомоги, клінічних протоколів, нормативів надання медичної допомоги, методичних рекомендацій та інших нормативних актів, які можуть бути використані для визначення тактики лікування хворого [1].

Ця нормативна документація має низку невирішених проблем щодо надання медичної допомоги постраждалим із ТАТ, зокрема:

- існуючі стандарти передбачають лікування окремих ізольованих пошкоджень;
- об'єми лікувально-діагностичних заходів не враховують патологічних станів, які виникають у разі травматичної хвороби;
- протоколи не в повному обсязі враховують зміст державного формуляру лікарських засобів (ЛЗ);
- виникає складність в проведенні економічних розрахунків та визначення ефективності лікування досліджуваної патології.

На жаль, в доступній фаховій літературі ми не знайшли затверджених уніфікованих стандартів медичних технологій лікування «торакоабдомінальної травми». Більшість існуючих підходів до надання невідкладної допомоги включають в себе методику лікування ізольованих травм різного генезу [2]. Ці медичні методики можуть бути використані в процесі лікування ТАТ лише частково, оскільки поняття «торакоабдомінальна травма» включає не тільки сукупність переломів та пошкоджень внутрішніх органів, а ще й низку супутніх патологічних і соматичних реакцій організму. Зазначені медичні технології носять імперичний характер, а успіх лікування залежить, переважно, від практичного досвіду лікаря-спеціаліста та повноцінного медикаментозного забезпечення лікувального процесу [3].

Зважаючи на високу вартість медикаментозної складової лікування постраждалих із ТАТ, основні моделі лікування ТАТ потребують доопрацювання шляхом проведення фармакоекономічних досліджень, які дають змогу оптимізувати медикаментозне забезпечення та розробити конкретні раціональні переліки ЛЗ для визначеної категорії постраждалих [8, 9].

Метою дослідження було проведення фармакоекономічного обґрунтування шляхів оптимізації медикаментозного забезпечення лікування постраждалих із ТАТ.

Матеріали та методи дослідження

Матеріали дослідження – дані медикаментозного забезпечення 54 постраждалих

із ТАТ різних ступенів тяжкості, які проходили лікування в відділенні політравми Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги в період з 2006 по 2012 рік.

Використувані методи дослідження – системно-оглядовий, частотний, фармакоекономічний та експертних оцінок.

Результати дослідження та обговорення

Доступність та раціональне використання медикаментозної терапії залежить від стану оцінювання тієї чи іншої медичної технології. Оцінювання медичної технології – це наукова методологія, яка передбачає здійснення аналізу будь-яких технологій в сфері охорони здоров'я з погляду економічного, клінічного, етичного та інших аспектів [4].

Вирішити питання раціонального використання ЛЗ, визначити оптимальні схеми фармакотерапії за показниками вартості, ефективності та перспективності застосування певних ЛЗ дає змогу фармакоекономічне дослідження медикаментозного забезпечення ТАТ [5, 6]. Госпітальний етап надання медичної допомоги постраждалим з важкою травмою і шоком включає такі заходи: інфузійно-трансфузійна терапія, адекватне знеболення (загальне і місцеве), введення гемостатичних препаратів, відновлення цілісності пошкодженої тканини і органів, призначення антибактеріальних препаратів тощо [1, 3]. В результаті нашого дослідження встановлено, що медикаментозне забезпечення постраждалих із ТАТ налічує 124 міжнародні непатентовані назви ЛЗ, що об'єднані в 30 фармакотерапевтичних груп [7, 8] (рис. 1).

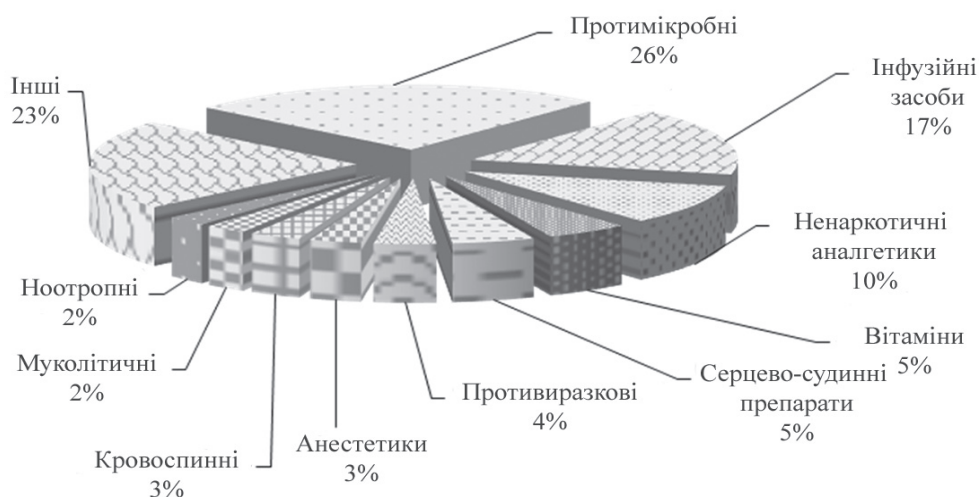


Рис. 1. Розподіл медикаментозного забезпечення лікування ТАТ за фармакотерапевтичними групами

З огляду на те, що лікування ТАТ має свої особливості, і в більшості випадків супроводжується тяжким станом потерпілого, перевагу віддають використанню ін'єкційних препаратів (78%) порівняно з пероральними ЛЗ (22%). Перорально призначали препарати з групи ненаркотичних аналгетиків (Німесіл, Фаніган, Падевікс), гепатотропів (Ессенціалє, Карсіл), антибактеріальних засобів (Ципрінол, Сульфадимезин, Монурал, Трихопол), а також вітаміни, муколітичні й послаблювальні засоби.

Розглянувши динаміку зміни середньої кількості призначень ЛЗ постраждалим із ТАТ у графічному вигляді, ми одержали зображення нисхідної ступеневої лінії (рис. 2).

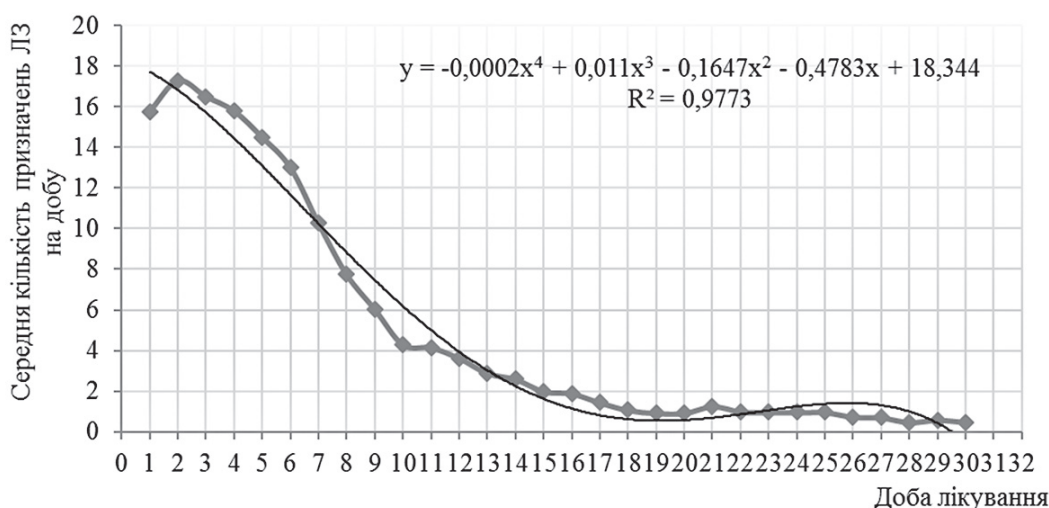


Рис. 2. Динаміка середньої кількості призначень лікарських засобів на добу

Як випливає з рис. 2, більшість препаратів призначають переважно до 10–14 доби (період небезпеки розвитку ранніх ускладнень), а максимум призначень припадає на 2–3 добу. Визначено, що кількість препаратів, які призначають на 1–2 добу лікування (шоковий період) у середньому становить 12 найменувань (хоча в деяких випадках відмічають призначення на 2-гу добу до 27 препаратів) з поступовим зменшенням з 10-ї доби до 2–3 препаратів, що характерно для періоду подолання кризових патологічних станів. В період небезпеки виникнення ранніх ускладнень спостерігають призначення найбільш високовартісних ЛЗ (Меронем, Бігафлон, Авелокс, Монурал). Слід зазначити, що групу антибактеріальних засобів призначали в 100% випадків, інші засоби – залежно від стану тяжкості хворого.

В подальшому було визначено динаміку використання ЛЗ у вартісних показниках (рис. 3). Вартість медикаментозної терапії в кожному клінічному періоді ТАТ має різні показники. Максимум вартості фармакотерапії припадає на період з 1-ї по 3-тю добу (середній період перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії) і, поступово знижуючись упродовж всього періоду лікування, описує низхідну ступеневу лінію ($P < 0,05$).

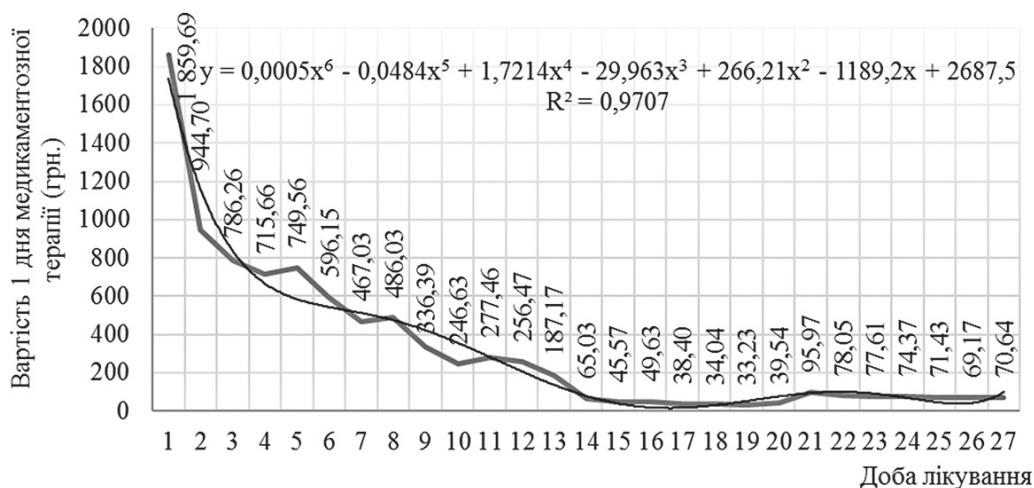


Рис. 3. Динаміка зміни вартості медикаментозної терапії по днях

Вартість фармакотерапії може змінюватися залежно від низки обставин (супутня патологія, клінічні ускладнення, можливі післяопераційні ускладнення, можливості організму хворого тощо). Такі зміни спостерігають на 5-ту, 8-му, 11-ту та 21-шу добу. Як впливає з рис. 3, максимальні витрати припадають на період з 1-ї по 14-ту добу, в період з 14-ї по 21-шу добу спостерігають мінімальні витрати на медикаментозне забезпечення, а в період виникнення пізніх ускладнень (з 21-ї доби) витрати збільшуються в 2–3 рази від мінімуму і утримується на цій позначці до періоду остаточного одужання або періоду реабілітації.

Отже, з даних, які зображені на графіках (рис. 2, 3) видно, що динаміка кількісного використання основних груп корелює з динамікою зміни вартості медикаментозної терапії.

Зважаючи на значні витрати для проведення медикаментозної терапії постраждалих з ТАТ, наступним етапом наших досліджень було визначення структури призначення ЛЗ та проведення фармакоекономічного аналізу найбільш вживаних груп препаратів: антибактеріальні, інфузійні та знеболювальні засоби (рис. 1).

Найбільшою за частотою використання є група протимікробних засобів, які призначають з починаючи з першої доби отримання травми і до 14-ї доби. Максимум призначень припадає на період з 2-ї по 5-ту добу.

Серед протимікробних засобів найчастіше застосовували:

- цефалоспорины – 31,7% (Цефазолін, Зінацеф, Кімацеф, Аксеф, Цефутоксим, Цефотаксим, Цефтріаксон, Цефтазидим, Медаксон, Сульперазон, Фортум, Цефоперазон, Гепациф);
- фторхінолони – 21,9% (Офлоксацин, Ципрінол, Абактал, Бігафлон, Гатіфлоксацин, Авелокс, Гатиспан, Лефлоцин, Ципрофлоксацин);
- похідні імідазолу – 9,7% (Метрид, Метрогіл, Мератин, Трихопол);
- бета-лактамі захищені пеніциліни – 7,3% (Аугментин, Трифамокс, Амоксилав).

Всі інші антибактеріальні засоби призначають рідше: аміноглікозиди – 4,8% (Аміцил, Амікацин); макроліди – 4,8% (Азітроміцин, Сумамед); пеніциліни – 4,8% (Ампіцилін, Пеніцилін); сульфаніламід – 2,4% (Сульфадимезин); лінкозаміни – 2,4% (Лінкоміцин); карбапенеми – 2,4% (Меронем); глікопептиди – 2,4% (Ванкоміцин).

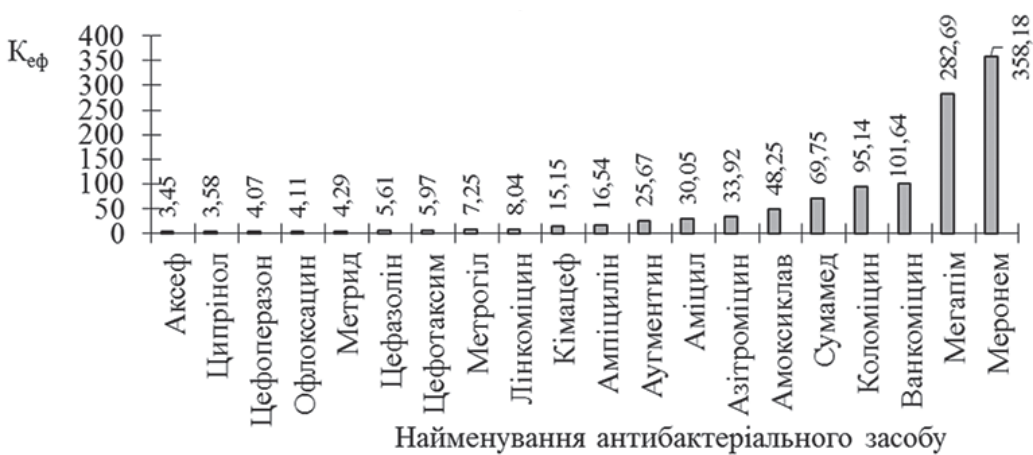


Рис. 4. Економічна ефективність антибактеріальних засобів

В результаті проведених розрахунків було визначено коефіцієнти ефективності ($K_{\text{еф}}$) препаратів визначених фармакотерапевтичних груп (рис. 4, 5, 6).

З рис. 4 випливає, що такі препарати як Сумамед, Коломіцин, Ванкоміцин, Метрапін, Меронем ($K_{\text{еф}} > 60$) доцільно використовувати при тяжких ТАТ з розвитком

гнійно-септичних ускладнень. Найбільш раціональними препаратами за вартісно-ефективним показником слід вважати Аксеф, Ципрінол, Цефоперазон, Офлоксацин, Метрид, Цефазолін, Цефотаксим, Метрогіл та Лінкоміцин. Але за умови, коли пацієнт готовий платити за високовартісні ЛЗ, використання Мегапіму та Меронему є більш ефективним, а за деяких обставин єдино виправданим.

Інфузійну терапію максимально застосовують в період з 1-ї по 8-му добу. Необхідно зазначити, що поряд з інфузійною терапією здійснюють і трансфузійну терапію, але переважно в період проведення оперативного втручання (1–3 доба).

Інфузійну терапію здійснюють комплексно із застосуванням колоїдних розчинів (препарати вибору): синтетичні – декстрини (поліглюкін, реополіглюкін), препарати гідроксиетильованого крохмалю (рефортан, гекодез) та природні (плазма крові, альбумін) (рис. 5). Водно-електролітне забезпечення досягається переважно завдяки використанню полііонних розчинів (розчини глюкози 5%, калію хлориду 4%, кальцію хлориду 10%, кальцію глюконату 10%, магнію сульфату 25%).

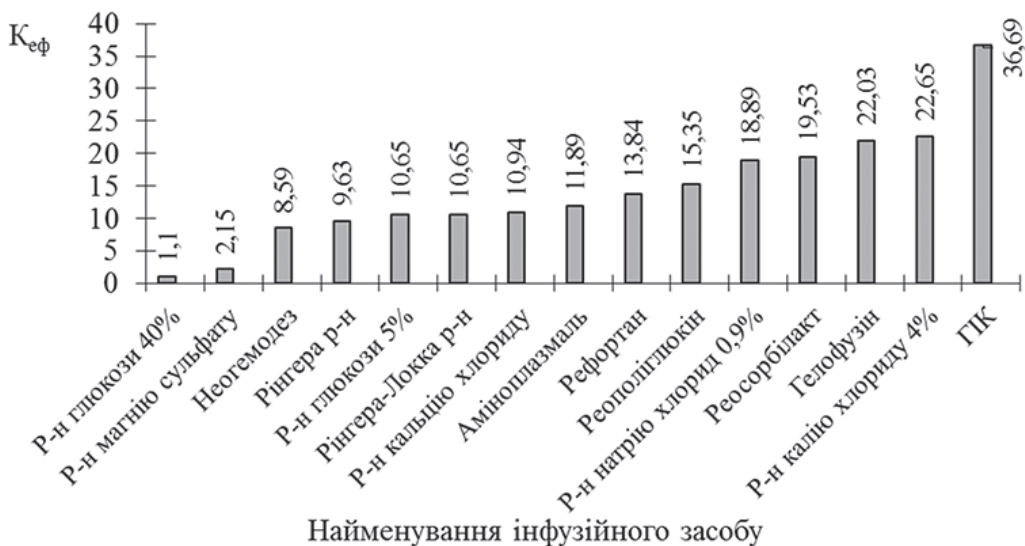


Рис. 5. Економічна ефективність інфузійних засобів

Серед інфузійних розчинів за коефіцієнтом ефективності ($K_{\text{ef}}=36,7$) виділяють ГПК, який має доведену клінічну ефективність та високу ціну, що потребує від пацієнта додаткових витрат. Інші ЛЗ інфузійної терапії слід вважати найбільш раціональними за K_{ef} , а отже, їх можливо рекомендувати до впровадження в базову програму медичного страхування або до закупівлі для потреб закладів та установ охорони здоров'я, які фінансують із бюджету.

Динаміка призначень знеболювальних препаратів схожа на загальну динаміку лікування. Переважну більшість препаратів призначають до 10–12 доби, але при цьому 42% всіх наркотичних препаратів використовують в першу добу після отримання травми з поступовим зменшенням призначень до 12-ї доби. На 1–2 добу спостерігають зміну (перехрест) призначень від наркотичних до ненаркотичні ЛЗ. Максимальне призначення ненаркотичних препаратів здійснюють в період з 2-го по 7-й день (період гострої реакції на травму).

Серед знеболювальних засобів 89% призначень припадає на нестероїдні протизапальні засоби, анагететики та антипірететики (Диклофенак, Анальгін, Ацелизин, Дексалгін, Кетанов, Кетонал, Диклоберл, Кетолонг, Династат, Диклак, Наклофен, Ксефокам, Нимесил, Диклофенак натрію, Падевікс, Фаніган). На препарати наркотичної дії припадає лише 11% (це переважно Омнопон та Фентаніл).

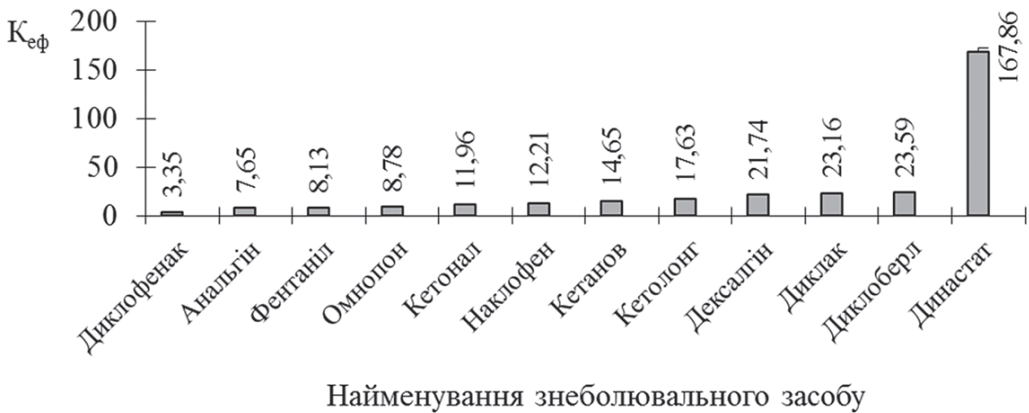


Рис. 6. Економічна ефективність знеболювальних засобів

В групі аналгетиків (рис. 6) можливо вважати всі препарати як раціональні за вартісно-ефективним показником (окрім Династату). Династат – високовартісний препарат, але, зважаючи на фармакотерапевтичні властивості, є досить ефективним.

Враховуючи цінові показники та $K_{\text{еф}}$ дослідні препарати можливо рекомендувати до впровадження в базову програму медичного страхування та до закупівлі для потреб закладів та установ охорони здоров'я, які фінансують з бюджету.

Висновки

1. Визначено найбільш вживані групи ЛЗ та препарати медикаментозного забезпечення постраждалих із ТАТ.
2. Встановлено, що динаміка кількісного використання основних груп корелює з динамікою зміни вартості медикаментозної терапії.
3. В результаті проведення частотного та фармакоекономічного аналізу визначено ЛЗ, які доцільно вносити до формулярних переліків медикаментозного забезпечення постраждалих із ТАТ у разі впровадження медичного страхування або для закупівлі ЛЗ для потреб закладів та установ охорони здоров'я бюджетного фінансування.

ЛІТЕРАТУРА

1. База стандартів медичної допомоги. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register_standardsofmedicalaid.
2. Политравма – современные подходы к диагностике и лечению // Избранные клинические лекции. – Харків: ХМАПО, 2008. – № 3. – С. 338–362.
3. Политравма: актуальные вопросы организации экстренной медицинской помощи в Украине // Укр. мед. журн. – 2010. – № 4. – Режим доступу: <http://www.umj.com.ua/article/6496/politravma-aktualnye-voprosy-organizacii-ekstrennoj-meditsinskoj-pomoshhi-v-ukraine>.
4. «Доступність антибіотикотерапії»: фармакоекономічні аспекти // АПТЕКА. – 2011. – № 39 (810). – С. 18-19.
5. Фармакоэкономика в Украине: состояние и перспективы развития // Рациональная фармакотерапия. – 2010. – № 1 (14). – С. 5–8.
6. *Притула Р. Л., Шматенко О. П., Страшний В. В. та ін.* Клініко-економічний аналіз антибактеріальних засобів, що застосовуються для надання медичної допомоги постраждалим з травматичною хворобою / Проблеми військової охорони здоров'я: Зб. наук. праць УВМА. – Вип. 32. – К., 2012. – С. 253–262.

7. Яковлева Л. В., Матвеева О. В., Матяшова Н. О. Дослідження споживання антибіотиків групи цефалоспоринов, представлених на фармацевтичному ринку України // Клін. фармація. – 2010. – Т. 14, № 2. – С. 22–26.

8. Електронна інформаційно-пошукова система «Довідник лікарських засобів» 2012 рік. – Режим доступу: http://www.pharma-center.kiev.ua/view/dov_lik_zas

9. Бліхар В. Є., Чумак В. Т., Мальцев В. І. та ін. Державний формуляр лікарських засобів, – 4-е вид. – К., 2012. – 1236 с.

Надійшла до редакції 11.07.2013.

А. П. Шматенко, Р. Л. Притула, А. Н. Соломенний
Украинская военно-медицинская академия, г. Киев

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПОСТРАДАВШИХ С ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНОЙ ТРАВМОЙ

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, медикаментозное обеспечение, торакоабдоминальная травма, коэффициент эффективности

А Н Н О Т А Ц И Я

Статья посвящена анализу состояния медикаментозного обеспечения лечения пострадавших с торакоабдоминальной травмой. Учитывая высокую стоимость медикаментозной составляющей такого лечения наше исследование направлено на оптимизацию медикаментозного обеспечения и разработку конкретных рациональных перечней лекарственных средств для определенной категории пострадавших.

Целью исследования было проведение фармакоэкономического обоснования путей оптимизации медикаментозного обеспечения лечения пострадавших с торакоабдоминальной травмой.

Материалы исследования – данные медикаментозного обеспечения 54 пострадавших с торакоабдоминальной травмой различных степеней тяжести, проходивших лечение в отделении политравмы Киевской городской клинической больницы скорой медицинской помощи в период с 2006 по 2012 год.

Методы исследования – системно-обзорный, частотный, фармакоэкономический и экспертных оценок.

В результате исследования установлено, что динамика количественного использования основных групп коррелирует с динамикой изменения стоимости терапии и описывается степенной функцией убывающей на протяжении всего медикаментозного обеспечения; торакоабдоминальная травма в большинстве случаев сопровождается тяжелым состоянием потерпевшего, а преимущество в использовании отдается инъекционным препаратам (78%) по сравнению с пероральными лекарственными средствами (22%); изменения стоимости медикаментозной терапии происходят в каждом клиническом периоде торакоабдоминальной травмы, а причины этих изменений зависят от клинического течения травмы.

В результате были рассчитаны стоимостно-эффективные коэффициенты фармакотерапевтических групп и определены наиболее рациональные лекарственные средства, которые целесообразно вносить в формулярные списки медикаментозного обеспечения при внедрении медицинского страхования или для закупки лекарственных средств для нужд учреждений здравоохранения бюджетного финансирования.

MEDICINAL PROVIDING OF THORACOABDOMINAL TRAUMA

Key words: farmakoeconomic analysis, medicinal providing, thoracoabdominal trauma

ABSTRACT

The article is devoted to the analysis of the state medical supply the treatment of victims with thoracoabdominal injuries. Given the high cost of medical component of such a treatment of our research is aimed at improving the medical supply and rational development of specific lists of medicines for certain categories of victims. The aim of the research was the holding of pharmacoeconomic justification of the ways of optimization of medical supply the treatment of victims with thoracoabdominal injuries.

Materials research: data of medical supply 54 affected with thoracoabdominal injuries of various degrees, undergoing treatment in the Department politrauma the Kyiv city clinical hospital of emergency medical assistance in the period from 2006 to 2012.

Research methods: systematic review, frequency, pharmacoeconomic and expert estimates.

The study showed that the dynamics of quantitative use of major groups correlated with the dynamics of changes in the value of therapy and described by the exponential function decreasing throughout medication security; торакоабдоминальная injury in most cases accompanied by the dire state of the victim, while the advantage of using a given injecting drugs (78 %) compared with oral drugs (22 %); changes in the value of drug therapy occur in each clinical phase of thoracoabdominal injuries, and causes of these changes depend on the clinical course of the injury.

As a result of calculated cost-effective coefficients of pharmaco-therapeutic groups and the most rational medicines that are advisable to make official lists of the medical supply when introducing medical insurance, or for the purchase of medicines for the needs of the health care institutions of the budgetary financing.

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

ДОСЛІДЖЕННЯ ФОРМУЛЯРНИХ ПЕРЕЛІКІВ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПАЛІАТИВНОЇ ТА ХОСПІСНОЇ МЕДИЦИНИ

Ключові слова: паліативна хоспісна допомога, Державний формуляр лікарських засобів, оновлення асортименту

Належна фармакотерапія (ФТ) вимагає призначення лікарських засобів (ЛЗ) відповідно до клінічних показань у дозах, що відповідають індивідуальним потребам пацієнтів упродовж достатнього періоду часу і за мінімальних витрат як їх самих, так і суспільства загалом. Застосування раціональних, тобто організаційно й економічно ефективних методів постачання і використання ЛЗ, з метою забезпечення максимально високої, за конкретних умов, якості медичної допомоги та оптимального використання наявних ресурсів забезпечує формулярна система здоров'я [6].

Згідно з Наказом МОЗ України від 22.07.2009 р. № 529 «Про створення формулярної системи забезпечення лікарськими засобами закладів охорони здоров'я» основними функціями Державного формуляру ЛЗ (ДФ ЛЗ) є: забезпечення системи охорони здоров'я України інформацією про ЛЗ; ідентифікація та застосування лише ефективних та безпечних ЛЗ; раціональне використання коштів та покращення доступу до основних ЛЗ [5].

Станом на 2013 р. в Україні вийшло п'ять випусків ДФ ЛЗ, які містять рекомендації щодо раціонального призначення й використання ЛЗ із урахуванням ефективності, безпеки та економічної доцільності.

Необхідність розроблення різних додатків, спеціалізованих формулярів та клінічних протоколів зумовлена особливостями ФТ деяких категорій пацієнтів (наприклад, хворі на туберкульоз, ВІЛ/СНІД, онкологічні захворювання та ін.), специфічними групами ЛЗ, що застосовують та їх взаємодіями.

У зв'язку із зростанням чисельності хворих з обмеженим прогнозом життя та невиліковними захворюваннями, питання створення спеціальних формулярів та клінічних протоколів надання медичної допомоги паліативним пацієнтам є надзвичайно актуальним. Фахівцями ДП «Інститут паліативної та хоспісної медицини МОЗ України» було сформовано перелік ЛЗ, що рекомендовані для лікування хронічного болювого синдрому (ХБС) в паліативній онкології, а також ад'ювантних ЛЗ для симптоматичної терапії. Цей перелік став основою для проекту Формуляру ЛЗ для паліативної та хоспісної допомоги (2009) та вперше включений до ДФ ЛЗ другого випуску (2010) у вигляді Додатку 8 «Формуляр ЛЗ для надання паліативної та хоспісної допомоги».

Мета роботи – здійснення порівняльного аналізу динаміки асортименту формулярних ЛЗ за міжнародною непатентованою назвою (МНН) для паліативної хоспісної медицини.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були: «Додаток 8. Лікарські засоби для надання паліативної та хоспісної допомоги» ДФ ЛЗ другого (2010), третього (2011), четвертого (2012) та п'ятого (2013) випусків [1, 2, 3, 4]. У роботі використано методи пошуку, контент-

аналізу даних інформаційних джерел та статистичного аналізу.

Для визначення динаміки асортименту ЛЗ було використано коефіцієнт оновлення асортименту (K_{OH}), який обчислювали за формулою:

$$K_{OH} = \frac{(H - B)}{П},$$

де H – кількість МНН ЛЗ, які включені до Додатку 8 певного випуску ДФ ЛЗ;
 B – кількість МНН ЛЗ, які виключені з Додатку 8 цього випуску ДФ ЛЗ порівняно з попереднім (ланцюговий K_{OH}) або прийнятим за базовий (базовий K_{OH});
 $П$ – кількість МНН ЛЗ у попередньому (ланцюговий K_{OH}) або прийнятому за базовий (базовий K_{OH}) Додатку 8 випуску ДФ ЛЗ.

Результати та їх обговорення

На першому етапі дослідження встановлено, що кількість МНН ЛЗ для паліативної хоспісної допомоги становила: у ДФ ЛЗ II випуску – 62, у III випуску – 150, у IV випуску – 144 та у V випуску – 143 (таблиця).

Т а б л и ц я

**Порівняльний аналіз асортименту формулярних лікарських засобів
для надання паліативної та хоспісної допомоги**

№ з/п	Міжнародна непатентована назва лікарського засобу	2 випуск	3 випуск	4 випуск	5 випуск
1	2	3	4	5	6
N02A Опіоїди					
	Гідроморфон	+	+	+	+
	Морфін	+	+	+	+
	Морфіну гідрохлорид + наротин + папаверину гідрохлорид + кодеїн + тебаїн	+	+	+	+
	Фентаніл	+	+	+	+
	Тримеперидин	+	+	+	+
	Парацетамол + дицикломіну гідрохлорид + декстропропосифену гідрохлорид	+	+	+	+
	Бупренорфін	+	+	+	+
	Буторфанол	+	+	+	+
	Налбуфін	+	+	+	+
	Трамадол	+	+	+	+
	Трамадол + парацетамол	+	+	+	+
N02B Інші аналгетики та антипіретики					
	Ацетилсаліцилова кислота	+	+	+	+
	Ацетилсаліцилат лізину		+	+	+
	Кислота ацетилсаліцилова + парацетамол + кофеїн	+	+	+	+
	Кислота ацетилсаліцилова + кислота аскорбінова		+	+	+
	Кислота ацетилсаліцилова + кодеїн		+		
	Кислота ацетилсаліцилова + натрію гідрокарбонат		+		
	Метамізол натрій	+	+	+	+
	Метамізол натрій + дифенгідрамін	+	+	+	+
	Метамізол натрій + бензокаїн + беладонна + натрію гідрокарбонат	+			
	Метамізол натрій + кофеїн-бензоату натрію	+	+	+	+
	Метамізол натрій + кофеїн-бензоат натрію + фенобарбітал + кодеїн	+	+		

1	2	3	4	5	6
	Метамізол натрій + парацетамол + кофеїн-бензоат натрію + фенобарбітал + кодеїн	+	+	+	+
	Метамізол натрій + пітофенон + фенпівериній	+			
	Метамізол натрій+ хінін	+			
	Метамізол натрій + кофеїн + тіамін	+			
	Метамізол натрій + темпідон	+			
	Парацетамол	+	+	+	+
	Парацетамол + кодеїн		+		
	Парацетамол + ібупрофен		+	+	+
	Парацетамол + кислота аскорбінова		+	+	+
	Парацетамол + дицикломін		+	+	+
	Парацетамол + диклофенак		+	+	+
	Парацетамол + декстрометорфан		+	+	+
	Парацетамол + кислота ацетилсаліцилова		+		
	Парацетамол + фенілефрин		+	+	+
	Нефопам	+	+	+	+
N03A Протиепілептичні засоби					
	Фенобарбітал		+	+	+
	Бензобарбітал		+	+	+
	Фенітоїн		+	+	+
	Клоназепам		+	+	+
	Карбамазепін		+	+	+
	Кислота вальпроєва		+	+	+
	Прегабалін		+	+	+
	Габапентин		+	+	+
	Топірамат		+	+	+
	Ламотриджин		+	+	+
N05A Антипсихотичні засоби					
	Левомепромазин		+	+	+
	Хлорпромазин		+	+	+
	Трифлуоперазин		+	+	+
	Флуфеназин		+	+	+
	Тіоридазин		+	+	+
	Галоперидол		+	+	+
	Зипразидон		+	+	+
	Зуклопентиксол		+	+	+
	Хлорпротиксен		+	+	+
	Флюпентиксол		+	+	+
	Оланзапін		+	+	+
	Клозапін		+	+	+
	Кветіапін		+	+	+
	Амісульприд		+	+	+
	Сульпірид		+	+	+
	Літій		+	+	+
	Паліперидон		+	+	+
	Рисперидон		+	+	+
N05B Анксиолітики					
	Діазепам	+	+	+	+
	Хлордіазепоксид	+	+	+	+
	Медазепам		+		

Продовження табл.

1	2	3	4	5	6
	Оксазепам	+	+	+	+
	Альпразолам	+	+	+	+
	Тофізопам	+	+	+	+
	Гідазепам	+	+	+	+
	Феназепам	+	+	+	+
	Гідроксизин	+	+	+	+
	Буспірон		+	+	+
	Мебікар	+	+	+	+
N05C Снодійні та седативні препарати					
	Ментол + етиловий ефір бромізовалеріанової кислоти + фенобарбітал	+	+	+	+
	Нітразепам		+	+	+
	Мідазолам	+	+	+	+
	Зопіклон	+	+	+	+
	Золпідем	+	+	+	
	Залеплон	+	+	+	+
	Гвайфенезин + валеріана лікарська + меліса лікарська + звіробій + глід звичайний + пасифлора + хміль звичайний + бузина чорна	+	+	+	+
	Валеріана	+			
N06A Антидепресанти					
	Мапротилін	+	+	+	+
	Доксепін		+	+	+
	Амітриптилін	+	+	+	+
	Кломіпрамін	+	+	+	+
	Іміпрамін	+	+	+	+
	Есциталопрам	+	+	+	+
	Флувоксамін	+	+	+	+
	Сертралін	+	+	+	+
	Пароксетин	+	+	+	+
	Циталопрам	+	+	+	+
	Флуоксетин	+	+	+	+
	Агомелатин	+	+	+	+
	Венлафаксин	+	+	+	+
	Тіанептин	+	+	+	+
	Міртазапін	+	+	+	+
	Міансерин	+	+	+	+
M01A Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби					
	Індометацин	+	+	+	+
	Диклофенак	+	+	+	+
	Кеторолак	+	+	+	+
	Ацеклофенак		+	+	+
	Мелоксикам		+	+	+
	Лорноксикам		+	+	+
	Піроксикам		+	+	+
	Кислота мефенамінова		+	+	+
	Декскетопрофен		+	+	+
	Кетопрофен		+	+	+
	Напроксен		+	+	+
	Ібупрофен	+	+	+	+

1	2	3	4	5	6
	Парекоксиб		+	+	+
	Рофекоксиб		+	+	+
	Целекоксиб		+	+	+
	Глюкозамін + хондроїтин сульфат		+	+	+
	Хондроїтин сульфат		+	+	+
	Діацереїн		+	+	+
	Німесулід	+	+	+	+
A04A Протиблювотні засоби та препарати, що усувають нудоту					
	Ондансетрон	+	+	+	+
	Тропісетрон	+	+	+	+
H02A Прості препарати кортикостероїдів для системного застосування					
	Флудрокортизон		+	+	+
	Бетаметазон		+	+	+
	Дексаметазон		+	+	+
	Метилпреднізолон		+	+	+
	Преднізолон		+	+	+
	Преднізон		+	+	+
	Тріамцинолон		+	+	+
	Гідрокортизон		+	+	+
R06A Антигістамінні засоби для системного застосування					
	Клемастин		+	+	+
	Дифенгідрамін		+	+	+
	Хлоропірамін		+	+	+
	Прометазин		+	+	+
	Цетиризин		+	+	+
	Секвіфенадин		+	+	+
	Хіфенадин		+	+	+
	Дезлоратадин		+	+	+
	Фексофенадин		+	+	+
	Ебастин		+	+	+
	Акривастин		+	+	+
	Кетотифен		+	+	+
	Мебгідролін		+	+	+
	Лоратадин		+	+	+
	Ципрогептадин		+	+	+
M05B Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток					
	Кислота золедроніва		+	+	+
	Кислота ібандроніва		+	+	+
	Кислота алендроніва		+	+	+
	Кислота памідроніва		+	+	+
	Кислота клондроніва		+	+	+
C03 Діуретики					
	Гідрохлортіазид		+	+	+
	Індапамід		+	+	+
	Торасемід		+	+	+
	Фуросемід		+	+	+
	Кислота етакрінова		+	+	+
	Спіронолактон		+	+	+
	Еплеренон		+	+	+
Всього		62	150	144	143

Обчислені значення базових K_{OH} в аналізованих ДФ ЛЗ становили: 2,32, 2,21 та 2,18. Динаміка ланцюгових K_{OH} характеризувалась такими значеннями – 2,32, 0,92 та 0,99, що свідчить про значне зростання асортименту в ДФ ЛЗ III випуску, а в IV і V – його незначне зниження порівняно з попередніми.

Під час другого етапу дослідження виявлено збільшення кількості терапевтичних підгруп ЛЗ за АТХ-класифікацією. Так, якщо до Додатку 8 ДФ ЛЗ II випуску було внесено ЛЗ лише з 7 підгруп («N02A Опіоїди», «N02B Інші анагетика та антипіретика», «N05B Анксиолітика», «N05C Снодійні та седативні препарати», «N06A Антидепресанти», «M01A Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби» й «A04A Протиблювотні засоби та препарати, що усувають нудоту»), то III, IV та V випуски ДФ ЛЗ містять 17 підгруп ЛЗ (окрім вищезазначених додали ще: «N03A Протиепілептичні засоби», «N05A Антипсихотичні засоби», «H02A Прості препарати кортикостероїдів для системного застосування», «R06A Антигістамінні засоби для системного застосування», «M05B Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток» та підгрупи C03A, C03B, C03C, C03D і C03E терапевтичної групи «C03 Діуретики»).

На третьому етапі дослідження вивчено динаміку змін асортименту ЛЗ у вищезазначених терапевтичних підгрупах. Встановлено, що найбільшими змінами характеризуються терапевтичні підгрупи «M01A Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби» (базовий K_{OH} – 3,80), «N02B Інші анагетика та антипіретика» та «N05C Снодійні та седативні препарати» (базові K_{OH} – 0,71).

У свою чергу, перелік ЛЗ за МНН у підгрупах «N02A Опіоїди» та «A04A Протиблювотні засоби та препарати, що усувають нудоту» не змінювався. Проте, вперше у Додатку 8 V випуску було зазначено дозування у разі застосування морфіну сульфату у формі таблеток, який згідно з Наказом МОЗ № 77 від 1.02.2013 р. зареєстрований в Україні.

В и с н о в к и

1. Порівняльний аналіз переліку МНН ЛЗ для паліативної хоспісної допомоги ДФ ЛЗ II-V випусків показав, що базові коефіцієнти оновлення їх асортименту становили відповідно – 2,32, 2,21 та 2,18, а ланцюгові – 2,32, 0,92 та 0,99, тобто в Додатку 8 II випуску ДФ ЛЗ спостерігалось зростання асортименту, а IV і V випусків – зниження порівняно з попередніми.

2. Відмічено збільшення кількості терапевтичних підгруп ЛЗ для паліативної хоспісної допомоги з 7 у ДФ ЛЗ II випуску до 17 у ДФ ЛЗ III-V випусків.

3. Виявлено, що у Додатку 8 ДФ ЛЗ V випуску вперше включено таблетовану форму морфіну сульфату, що є важливим аспектом у покращенні доступності пацієнтів до адекватного знеболення.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Міністерство охорони здоров'я України, Центральний формулярний комітет МОЗ України, ДП «Державний експертний центр МОЗ України». Державний Формуляр лікарських засобів. Випуск другий. – К., 2010 / Електронний ресурс. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100128_59.html

2. Міністерство охорони здоров'я України, Центральний формулярний комітет МОЗ України, ДП «Державний експертний центр МОЗ України». Державний Формуляр лікарських засобів. Випуск третій. – К., 2011 / Електронний ресурс. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20110329_159.html

3. Міністерство охорони здоров'я України, Центральний формулярний комітет МОЗ України, ДП «Державний експертний центр МОЗ України». Державний Формуляр лікарських засобів. Випуск четвертий. – К., 2012 / Електронний ресурс. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120328_209.html

4. Міністерство охорони здоров'я України, Центральний формулярний комітет МОЗ України, ДП «Державний експертний центр МОЗ України». Державний Формуляр лікарських засобів. Випуск п'ятий. – К., 2013 / Електронний ресурс. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130329_0251.html

5. Наказ від 30.10.2009 № 529 «Про створення формулярної системи забезпечення лікарськими засобами закладів охорони здоров'я» / Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z1003-09>

6. Наказ МОЗ України від 28.10.2010 № 918 «Про затвердження Методичних рекомендацій щодо моніторингу та оцінки дієвості формулярної системи на етапі її впровадження» / Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/65289>

Надійшла до редакції 02.07.2013.

Б. П. Громовик, С. Е. Прокип

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

ИССЛЕДОВАНИЕ ФОРМУЛЯРНЫХ ПЕРЕЧНЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ И ХОСПИСНОЙ МЕДИЦИНЫ

Ключевые слова: паллиативная хосписная помощь, Государственный формуляр лекарственных средств, обновление ассортимента

А Н Н О Т А Ц И Я

В 2009 г. в Украине был разработан проект перечня лекарственных средств (ЛС) для паллиативной хосписной помощи, который впервые включен в Государственный формуляр ЛС (ГФ ЛС) второго выпуска (2010) в виде Приложения 8 «Формуляр ЛС для оказания паллиативной и хосписной помощи».

Поэтому целью работы было осуществление сравнительного анализа динамики ассортимента формулярных ЛС по международным непатентованным названиям (МНН) для паллиативной хосписной медицины. При этом использовались методы поиска, контент-анализа данных информационных источников и статистического анализа.

Сравнительный анализ перечня МНН ЛС для паллиативной хосписной помощи ГФ ЛС II–V выпусков показал, что базовые коэффициенты обновления их ассортимента составили соответственно – 2,32, 2,21 и 2,18, а цепные – 2,32, 0,92 и 0,99. Выявлено увеличение количества терапевтических подгрупп ЛС для паллиативной хосписной помощи с 7 в ГФ ЛС II выпуска до 17 в ГФ ЛС III–V выпусков.

Установлено, что наибольшие изменения в ассортименте ЛС наблюдались в терапевтических подгруппах «M01A Нестероидные противовоспалительные и проти-

воревматические средства», «N02B Другие анальгетики и антипиретики» и «N05C Снотворные и седативные препараты». Обнаружено, что ассортимент опиоидных анальгетиков для лечения хронического болевого синдрома, а также противорвотных средств не менялся. При этом впервые в V выпуске указано дозирование морфина сульфата в форме таблеток.

Установлено, что в III выпуске ГФ ЛС наблюдался значительный рост ассортимента по сравнению с предыдущим, а в IV и V – незначительное снижение. Обнаружено, что в Приложение 8 ГФ ЛС V выпуска впервые включена таблетированная форма морфина сульфата, что является важным аспектом в улучшении доступности пациентов к адекватному обезболиванию.

B. P. Hromovyk, S. Ye. Prokip

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

RESEARCH OF DRUG FORMULARY LISTS FOR PALLIATIVE AND HOSPICE MEDICINE

Key words: palliative & hospice care, State drug formulary, assortment upgrading

ABSTRACT

A draft list of the medicines for palliative and hospice care in Ukraine was developed in 2009, and first included in the second edition of State Drug Formulary (SDF) (2010) as the Annex 8 «Palliative and hospice care drug formulary».

Therefore the aim of the research was the implementation of a comparative analysis of the dynamics of assortment of formulary drugs for palliative medicine according to their International Nonproprietary Names (INN). The methods of searching, content analysis of an information sources and statistical analysis were used.

As a result of the comparative analysis of assortment of drugs for palliative and hospice care according to the SDF from second to fifth edition was found that the basic coefficients of assortment upgrading were, respectively, – 2.32, 2.21 and 2.18 and the chain – 2.32, 0.92 and 0.99. It has been shown that in the second edition of the Formulary were included medicines from 7 therapeutic subgroups of ATC-system, and in the third to fifth editions – 17 subgroups of drugs.

It was determined that the greatest changes in drug assortment were observed in the therapeutic subgroups «M01A Anti-inflammatory and antirheumatic products, non-steroids», «N02B Other analgesics and antipyretics» and «N05C Hypnotics and sedatives». Also it has been found that the assortment of opioid analgesics for the treatment of chronic pain syndrome and antiemetics has not changed. Thus, for the first time in the fifth edition of Formulary the dosage of morphine sulfate in the form of tablets was indicated.

In the third edition of SDF the significant increase of assortment as compared with the previous one was observed, and in fourth and fifth - a significant reduction. The inclusion of morphine sulfate tablets in the SDF is an important step towards the improvement of the availability of oral opioid analgesics and adequate pain relief.

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

ДО 90-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ РЕКТОРА ХАРКІВСЬКОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ІНСТИТУТУ (1971 – 1980 РР.), ДОКТОРА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ НАУК, ПРОФЕСОРА САЛА ДМИТРА ПАВЛОВИЧА



*«Короткая жизнь нам дана природою, но память
о хорошо проведенной жизни остается вечной»*

Цицерон

Дмитро Павлович Сало народився 26 листопада 1923 р. на хуторі Помелуївка, Боровського району, Харківської області в селянській сім'ї. У листопаді 1941 р. закінчив Ізюмську школу фельдшерів і був призваний до лав Радянської Армії. Брав участь у Великій Вітчизняній війні. Після демобілізації вступив до Харківського фармацевтичного інституту (ХФІ).

У 1951 р., закінчивши навчання в інституті, став аспірантом кафедри фізичної і колоїдної хімії. Після закінчення аспірантури у 1954 р. захистив кандидатську дисертацію за темою: «Рефрактометрический анализ двух- и трехкомпонентных систем». У цьому самому році почав працювати на кафедрі технології лікарських форм і галенових препаратів (курс аптечної технології ліків) спочатку асистентом, а з 1963 року – доцентом кафедри.

У 1968 р. Д. П. Сало захистив докторську дисертацію за темою: «Применение глинистых минералов для приготовления лекарств». Його наукові дослідження стосувалися проблеми розроблення різноманітних лікарських форм на основі бентонітів і продуктів бджільництва для лікування виразково-некротичних уражень шкіри, променевих дерматитів, травмо-токсико-хімічних уражень органу зору, а також застосування методів фізико-хімічної механіки під час визначення споживчих властивостей готових лікарських засобів; тобто, ставши першим доктором фармацевтичних наук в ХФІ, започаткував новий оригінальний науковий напрям зі створення лікарських препаратів на основі високодисперсних мінералів вітчизняного походження.

Дмитро Павлович Сало у 1970 – 1971 рр. працював проректором з навчальної та наукової роботи. У 1970 р. одержав звання професора.

У 1971 р. професора Д. П. Сало було призначено ректором ХФІ, цю посаду він обіймав до останнього дня свого життя (1980 р.). Одночасно в 1971 – 1980 рр. він очолював кафедру аптечної технології ліків ХФІ.

Під час перебування на посаді ректора ХФІ Д. П. Сало прикладав титанічні зусилля для росту його іміджу, авторитету фармації в структурі медичної та фармацевтичної освіти не лише в Україні, а й в СРСР. Професор Д. П. Сало завжди повторював, що у «ВНЗ вчать не лише педагоги, але й стіни закладу». Саме ним було започатковано напрям по зміцненню та розширенню матеріально-технічної бази ХФІ. При ньому було розроблено генеральний проект – будівництво

навчальної та наукової бази нашої «Alma mater», який виконував і виконує наш колектив і сьогодні.

Під керівництвом Дмитра Павловича інститут став провідним науковим і навчальним закладом України з підготовки кадрів не лише для республік СРСР, але й для країн Азії, Африки, Європи, Латинської Америки.

Виріс і науковий потенціал ВНЗ – за кількістю докторів наук ХФІ став одним з перших серед фармацевтичних навчальних закладів на той час.

Другим важливим і новітнім напрямом його наукової діяльності було впровадження біофармацевтичних досліджень під час розроблення складу і технології нових лікарських препаратів в Україні, до яких він залучив багато молодих аспірантів, науковців і творців не тільки в Україні, але й в інших республіках СРСР (тепер країни СНД), що стало значним внеском у становлення біофармацевтичного напрямку у фармації.

В аспекті вищевикладеного, Дмитром Павловичем Сало разом із чл.-кор. АМН СРСР, професором Тенцовою А. І. вперше було створено відділення «Біофармація» в АМН СРСР. Це рішення Президії АМН СРСР визначило у фармації теоретичні основи технології ліків як науки зі створення ефективних вітчизняних лікарських препаратів.

Біофармацевтичний напрям було успішно розвинуто його учнями і послідовниками, які створили цілий ряд високоефективних нових вітчизняних лікарських препаратів з широким спектром фармакотерапевтичної дії.

Знаменними віхами цих років у житті ХФІ також були: створення навчальної частини (1970 р.), відкриття аспірантури для іноземних громадян (1974 р.), дозвіл Спецраді інституту приймати до захисту докторські дисертації з технології ліків та організації фармацевтичної справи (1975 р.), збільшення набору студентів до 300 осіб (1976 р.).

Показником високого рівня наукових досягнень професорсько-викладацького складу ХФІ під керівництвом Д. П. Сала безперечно є той факт, що з 1977 р. в інституті розпочала роботу Республіканська проблемна комісія МОЗ України зі спеціальності «Фармація», яка раніше функціонувала в Києві при Інституті удосконалення лікарів, відкрито підготовче відділення (1977 р.).

Відповідно до наказу МОЗ СРСР від 2 листопада 1972 р. «Про поліпшення навчально-методичної роботи у вищих медичних навчальних закладах» в ХФІ було створено п'ять циклових методичних комісій: фармацевтична, фізико-хімічна, медико-біологічна, суспільних дисциплін, російської та іноземних мов. Методичною роботою у ВУЗі стала керувати Центральна методична комісія.

Для підвищення якості підготовки іноземних фахівців у 1977 р. починає функціонувати кафедра російської мови як іноземної. До цього часу викладання російської мови для іноземців велося в рамках іноземних мов.

Під керівництвом професора Д. П. Сала в інституті вперше почали видавати типографським способом методичні вказівки до лабораторних занять і виробничої практики різних дисциплін, в тому числі й аптечної технології ліків (1977 р.).

Наукові напрями Д. П. Сала відображено у 5 монографіях та 150 друкованих роботах. Д. П. Сало – автор 5 авторських свідоцтв, співавтор низки монографій і методичних рекомендацій: «Высокодисперсные минералы в фармации и медицине» (1969 р.), «Защитные средства для кожи» (1975 р.), «Гидрофильно-липофильный баланс» (1977 р.), «Лечебные свойства прополиса» (1977 р.), «Влияние фармацевтических факторов на биологическую доступность лекарств» (1978 р.).

Багато уваги професор Д. П. Сало приділяв підготовці наукових кадрів вищої

кваліфікації. Під його керівництвом було захищено 18 кандидатських та 4 докторських дисертації, тобто підготовлена ціла плеяда видатних вчених в галузі технології ліків, таких як проф. Перцев І. М., проф. Чуєшов В. І., проф. Алюшин М. Т., проф. Тихонов О. І., проф. Дмитрієвський Д. І., проф. Дільбарханов Р. Д., проф. Стрельников Л. С., проф. Цагарейшвілі Г. В., доц. Соболева В. О. та багато інших діячів фармацевтичної галузі. Крім того, розроблено 3 лікарських препарати, один із яких – очні краплі «Пропомікс» – дозволено до медичного застосування та промислового виробництва, за що автора було нагороджено дипломами та медалями ВДНГ СРСР та України.

На всіх ділянках роботи він виявляв високу відповідальність за доручену справу, ініціативу, партійну принциповість, вболівав за подальший розвиток фармацевтичної науки і практики, віддаючи всі сили і досвід улюбленій справі. Невгасиме творче горіння, любов до праці, жага дослідження, невичерпна енергія – відмітні риси Дмитра Павловича Сала.

Д. П. Сало – педагог з великої літери. Він навчав студентів самостійно мислити, підкреслюючи, що творчо працює той, хто думає. Дмитро Павлович надавав виключно важливе значення підготовці спеціалістів, оскільки бачив в них майбутнє фармації, методичному забезпеченню, підвищенню культури навчального процесу.

Студентам 60-70-х рр. запам'яталися його яскраві змістовні лекції з аптечної технології ліків, що супроводжувалися демонстраційним експериментом, застосуванням технічних засобів.

Паралельно з інтенсивною адміністративною, науковою та педагогічною діяльністю Д. П. Сало проводив велику організаційну роботу, відстоюючи значення фармації як самостійної галузі охорони здоров'я.

Як член Пленуму ВАК при Раді Міністрів СРСР професор Сало Д. П. піклувався про підвищення якості дисертаційних робіт, їхньої наукової й практичної значимості.

Він користувався глибокою повагою фармацевтичної громадськості – двічі обирався головою правління Наукового суспільства фармацевтів України, членом президії Наукового фармацевтичного суспільства СРСР, членом Методичного комітету МЗ СРСР. Під керівництвом Дмитра Павловича успішно працювала Республіканська проблемна комісія МЗ УРСР «Фармація». Протягом багатьох років він проводив активну роботу як член Союдної проблемної комісії з фармації і як член редакційної колегії «Фармацевтичного журналу». Завдяки його зусиллям на базі ХФІ в 1979 р. було проведено 3-й з'їзд фармацевтів України.

Дмитро Павлович завжди був доброзичливою й чуйною людиною, проявляв високу відповідальність за доручену справу. Йому завжди були властиві любов до людей, праці, жадоба досліджень і невичерпна енергія.

Плідна наукова, педагогічна та організаторська діяльність Д. П. Сало була відзначена урядовими нагородами. За бойові та трудові заслуги його нагороджено Президією Верховної Ради СРСР сімома медалями. За участь у ВДНГ УРСР та СРСР нагороджено дипломом I ступеню та медаллю ВДНГ УРСР та атестатом I ступеню ВДНГ СРСР.

Дмитро Павлович Сало був відомим вченим і організатором вищої фармацевтичної освіти в країні. Він відноситься до плеяди вчених, які зробили великий вклад у встановлення біофармацевтичного напрямку у фармації.

В пам'яті сучасників, учнів та соратників образ Д. П. Сало назавжди залишиться прикладом самовідданого служіння науці та фармації, прикладом, на якому буде виховане не одне покоління студентської молоді.

Він рано пішов з життя, 31 березня 1980 р., але його коротка та яскрава, повна подіями біографія залишила незабутній слід у науці та серцях його учнів, послідовників, сучасників.

Біографія Дмитра Павловича Сало – це біографія покоління, яке перенесло на своїх плечах всі тяготи Великої Вітчизняної війни та післявоєнного періоду, своєю невтомною працею, творчим горінням збагативши науку новими відкриттями та напрямками освітнього наукового пошуку.

*Фармацевтична спільнота України,
Редакція «Фармацевтичного журналу»,
Проблемна комісія «Фармація» МОЗ, НАМН України,
Колектив Національного фармацевтичного університету*

УДК 615.21

О. О. РИЩЕНКО¹, канд. фарм. наук, В. О. ШАПОВАЛОВА¹, д-р фарм. наук, проф.,
В. В. ШАПОВАЛОВ², д-р фарм. наук, проф.

¹Харківська медична академія післядипломної освіти

²Головне управління охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації

КОНВЕНЦІЯ РАДИ ЄВРОПИ «ПРО БОРотьБУ З ФАЛЬСИФІКАЦІЄЮ МЕДИЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ ТА ПОДІБНИМИ ЗЛОЧИНАМИ, ЯКІ ЗАГРОЖУЮТЬ ЗДОРОВ'Ю НАСЕЛЕННЯ» ЯК ДЖЕРЕЛО РОЗВИТКУ СУДОВОЇ ФАРМАЦІЇ

Ключові слова: медичне і фармацевтичне право, судова фармація, Рада Європи, Конвенція, фальсифікація, медична продукція

Захист прав і свобод, життя і здоров'я людини, громадянина і пацієнта потребує проведення державної політики, спрямованої на протидію, боротьбу і профілактику обігу (розповсюдження) фальсифікованої медичної продукції, до переліку якої входять лікарські засоби (ЛЗ) різних класифікаційно-правових та номенклатурно-правових груп. З цією метою було необхідно розробити міжнародно-правовий акт, зміст якого було б сконцентровано на аспектах, пов'язаних із попередженням злочинів, захистом жертв (потерпілих) та з нормами кримінального права в сфері боротьби з будь-якими формами підроблення медичної продукції та подібними злочинами, які погрожують здоров'ю населення і були б джерелом розвитку судової фармації.

Судова фармація є складовою частиною міжнародного фармацевтичного та медичного права як міждисциплінарної науки, що представлена в країнах Європейського союзу (ЄС) і Співдружності Незалежних Держав (СНД), зокрема Польщі, Німеччині, Україні, Росії. Таким документом стала Конвенція Ради Європи (РЄ) «Про боротьбу із фальсифікацією медичної продукції та подібними злочинами, які погрожують здоров'ю населення» (далі – Конвенція).

Проведення Україною поступової імплементації як процесу запровадження норм міжнародного фармацевтичного та медичного права у національне фармацевтичне і медичне законодавство відіграє суттєву роль у правовому забезпеченні курсу України на міжнародне співробітництво. Тому, з метою реалізації стратегічного курсу України на інтеграцію до ЄС, забезпечення всебічного входження України у європейський політичний, економічний і правовий простір та створення передумов для набуття Україною членства у ЄС [14–16] проводиться імплементація фармацевтичного і медичного законодавства України до вимог Конвенцій РЄ і Директив ЄС. Євроінтеграційний напрям розвитку України сприяв тому, що Президент України В. Ф. Янукович підписав Закон України від 07.06.2012 р. № 4908-VI «Про ратифікацію Конвенції Ради Європи про підроблення медичної продукції та подібні злочини, що загрожують охороні здоров'я», а Верховна Рада України її ратифікувала [18]. Ратифікація Конвенції відбулася 28 жовтня 2011 р. у м. Москва і набрала чинності для України після передачі на зберігання депозитарію її ратифікаційної грамоти та у строки, передбачені статтею 28 зазначеної Конвенції. Таким чином, Уряд України зобов'язався провести зміни у чинному кримінальному законодавстві, Законі

України «Про лікарські засоби» та реформувати систему охорони здоров'я, зокрема і фармацевтичний сектор України, відповідно до європейських вимог і стандартів щодо забезпечення контролю якості на всіх етапах обігу ЛЗ та ввести кримінальну відповідальність за фальсифікацію ЛЗ всіх класифікаційно-правових груп [4].

Відповідно до вимог Конвенції кожна сторона вживає необхідних кримінально-правових та інших заходів для визнання злочинами за своїм національним законодавством порушення контролю якості і правил обігу (умисного виготовлення підробленої медичної продукції, активних речовин, ексципієнтів, частин, матеріалів та аксесуарів). Підписанти документу вживають необхідних нормативно-правових та інших заходів для визнання злочинами за своїм національним законодавством умисно скоєного незаконного обігу (збут, постачання або пропозиції стосовно постачання, зокрема посередництва, торгівлі, зберігання на складі, імпорту та експорту) підробленої медичної продукції, активних речовин, ексципієнтів, частин, матеріалів та аксесуарів [12, 13].

Незважаючи на існуючу в Україні систему контролю якості ЛЗ різних класифікаційно-правових та номенклатурно-правових груп виявляється постійне зростання кількості фальсифікованих ЛЗ, які користуються найбільшим попитом серед пацієнтів, не тільки в аптечній мережі, більша частка якої є приватною власністю, а й в мережі комунальних підприємств охорони здоров'я (аптеки, міжлікарняні відділення та ін.), а також у закладах охорони здоров'я (дитячих поліклініках та ін.). Тому метою роботи було вивчення структури та змісту Конвенції та публікацій щодо обігу фальсифікованої медичної продукції з позиції судової фармації.

Матеріали та методи дослідження

Як матеріали дослідження виступали Конвенція, нормативно-правова база України щодо ратифікації вказаної Конвенції, а також боротьби із обігом фальсифікованих ЛЗ в Україні та наукові публікації по судовій фармації щодо правопорушень з обігу ЛЗ. Серед методів дослідження слід зазначити: судово-фармацевтичний моніторинг, документальний, нормативно-правовий і ретроспективний аналіз.

Результати дослідження та обговорення

Конвенція була прийнята 09.12.2010 р. у м. Страсбург Комітетом міністрів РЄ [10]. Під час розроблення Конвенції було прийнято до уваги основні вимоги таких міжнародних нормативно-правових актів, як: • Загальна декларація про права людини (1948 р.); • Конвенція про захист прав людини та основних свобод (1950 р.); • Європейська соціальна хартія (1961 р.); • Конвенція про розробку Європейської фармакопеї (1964 р.); • Конвенція про захист прав людини та гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини (1997 р.); • Конвенція про права людини та біомедицини (1997 р.); • Конвенція про злочинність в сфері комп'ютерної інформації (2001 р.) тощо.

Метою розроблення Конвенції була необхідність попереджувати загрози (побічні дії) здоров'ю населення та боротьби з ними, а також захист прав людини, громадянина, пацієнта-споживача медичної продукції, яким нанесено шкоду здоров'ю неякісною медичною продукцією (за судово-медичними критеріями як легкі, середні та тяжкі тілесні ушкодження, або якщо вони спричинили тривалий розлад здоров'я особи, смерть особи або інші тяжкі наслідки).

Конвенція складається із преамбули та 33 статей, які за змістовним значенням згруповані у 11 глав: глава I «Об'єкт, мета, принцип недискримінації, сфера

застосування, визначення термінів»; глава II «Матеріальне кримінальне право»; глава III «Розслідування, судові переслідування та процесуальне право»; глава IV «Співробітництво між органами влади та обмін інформацією»; глава V «Заходи попередження»; глава VI «Заходи захисту»; глава VII «Міжнародне співробітництво»; глава VIII «Механізм забезпечення реалізації Конвенції»; глава IX «Співвідношення з іншими міжнародними документами»; глава X «Поправки до конвенції»; глава XI «Заключні положення».

В преамбулі Конвенції визначено основну мету Конвенції, виділено міжнародні документи щодо захисту прав людини, громадянина і пацієнта на принципах яких базується зміст даної Конвенції, а також наведено обґрунтування необхідності її прийняття та ратифікації всіма державами-членами РЄ та державами-кандидатами до членства в РЄ.

Згідно з Конвенцією, яка є джерелом розвитку судово-фармацевтичних досліджень у рамках міждисциплінарної науки – міжнародного медичного та фармацевтичного права, дія якого направлена на попередження загроз правам, життю і здоров'ю населення та боротьбу із злочинністю у медичній галузі та фармацевтичному секторі визначено: • встановлення кримінальної відповідальності за певні діяння, а саме фальсифікацію медичної продукції (ЛЗ); • захист прав, життя і здоров'я потерпілих внаслідок вчинення вказаних злочинів; • розвиток співробітництва на внутрішньодержавних та міжнародних рівнях щодо попередження вчинення злочинів, пов'язаних із фальсифікацією медичної продукції (ЛЗ).

Дія вказаної Конвенції стосується медичних продуктів, включаючи аксесуари, призначені для використання медичної продукції, фармацевтичні субстанції, допоміжні речовини, частини та матеріали, які призначені для використання у виробництві медичних продуктів. В тексті Конвенції розрізняють декілька видів медичної продукції та наведено їх визначення. Серед них медичний продукт, лікарський засіб, фармацевтична субстанція, допоміжна речовина, медичний виріб, аксесуар, частини та матеріали, документ, виробництво відносно лікарського засобу, медичного виробу та аксесуару, фальсифікація, постраждалий, наприклад:

1) термін *«лікарський препарат»* означає ЛЗ для лікування людей та ветеринарного використання, що може включати: будь-яку речовину або поєднання речовин, які представлено як такі, що мають властивості для лікування чи недопущення хвороби у людей або тварин; будь-яку речовину або поєднання речовин, які можуть використовуватися людьми або тваринами чи які можуть допомагати людям або тваринам для відновлення, виправлення чи зміни фізіологічних функцій шляхом здійснення фармакологічної, імунологічної або метаболічної дії чи для встановлення медичного діагнозу; експериментальний лікарський препарат;

– термін *«виготовлення»* означає стосовно лікарського препарату – будь-яку стадію процесу виробництва ЛЗ або активної речовини, або ексципієнту такого препарату, чи приведення лікарського препарату, активної речовини або ексципієнту до кінцевого стану; стосовно пристрою медичного призначення – будь-яку стадію процесу виробництва пристрою медичного призначення, а також частини або матеріалів такого пристрою, у тому числі проектування пристрою, частин або матеріалів, чи приведення пристрою медичного призначення, частин або матеріалів до кінцевого стану; стосовно аксесуару – будь-яку стадію процесу виробництва аксесуару, у тому числі проектування аксесуару чи приведення аксесуару до його кінцевого стану;

2) термін «*підроблення*» означає умисне введення в оману стосовно дійсності та (або) джерела;

3) термін «*постраждалий*» означає будь-яку фізичну особу, яка страждає від несприятливих фізичних або психологічних впливів внаслідок використання підробленого медичного продукту або медичного продукту, виготовленого, поставленого або розміщеного на ринку без дозволу або без дотримання вимог відповідності, описаних у статті 8 Конвенції.

У змісті Конвенції виділено перелік злочинів, за які необхідно впроваджувати кримінальну відповідальність, їх окремо наведено у кожній статті глави II (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Види злочинів, які можуть нести загрозу здоров'ю населення або подібні до них, що передбачені Конвенцією

№ з/п	Стаття глави II	Ознаки злочину
1	Стаття 5	Виробництво фальсифікованих та недоброякісне виробництво медичних продуктів, фармацевтичних субстанцій, допоміжних речовин, частин, матеріалів та аксесуарів
2	Стаття 6	Збут або запропонування збуту, посередницькі операції, транспортування, складування, імпорт та експорт фальсифікованої медичної продукції
3	Стаття 7	Виготовлення підроблених документів або їх фальсифікація
4	Стаття 8	Виготовлення, складування для збуту, імпорт, експорт, збут, пропонування збуту або розміщення на ринках лікарських засобів або медичних виробів без дозволу
		Комерційне використання документів з метою, яка не передбачена чинним законодавством в рамках легального ланцюга медичних продуктів
5	Стаття 9	Пособи́цтво і підбурювання до скоєння будь-яких злочинів, які передбачені Конвенцією

Окрім визначення видів злочинів, які можуть загрожувати здоров'ю населення або подібні до них, в Конвенції запропоновано й перелік основних санкцій та заходів, які можна застосовувати до особи, що скоїла зазначені злочини. При цьому в Конвенції звертається увага на необхідність передбачення ефективних, співрозмірних заходів та таких, що надають стримуючий вплив, які можуть носити як кримінальний, так і адміністративний характер. Так, для осіб, які вчинили злочин, передбачений Конвенцією, та який може нести загрозу здоров'ю населення або подібні до них, запропоновано такі некримінальні санкції фінансового характеру: ▪ тимчасова або постійна заборона на провадження комерційної діяльності; ▪ взяття під судовий нагляд; ▪ винесення судового рішення щодо ліквідації юридичної особи.

Як законодавчі заходи покарання осіб, які вчинили злочин, передбачений у Конвенції, слід виділити такі: накладення арешту та конфіскація фальсифікованої медичної продукції (ЛЗ), документів тощо, а також доходів, що були отримані внаслідок реалізації вказаних злочинів; винесення рішення про знищення конфіскованих медичних продуктів, які стали предметом злочину.

Слід зазначити, що судово-фармацевтичне вивчення причин і умов, що сприяють

фальсифікації ЛЗ та вчиненню злочинів у цій сфері постійно здійснюється науковцями кафедри медичного та фармацевтичного права, загальної і клінічної фармації (у минулому кафедри фармацевтичного права) Харківської медичної академії післядипломної освіти, що сприяло законодавчій ініціативі МВС України, Верховної Ради України та МОЗ України та стало основою для введення та набуття чинності статті 321-1 Кримінального Кодексу України (передбачає кримінальну відповідальність за фальсифікацію ЛЗ або обіг фальсифікованих ЛЗ) [6]. Окрім того, питання протидії фальсифікації ЛЗ та визначення відповідальності за вказаний злочин висвітлено у публікаціях [2, 3, 6, 9–11] та наукових матеріалах по судово-фармацевтичним дослідженням і моніторингу обігу фальсифікованих ЛЗ: «Уніфікована програма циклів підвищення кваліфікації спеціалістів з питань судової фармації» [1, 17]; дисертаційних дослідженнях Данілюка О. В. по спеціальності 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація» на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за темою «Удосконалення державної системи протидії обігу фальсифікованих лікарських засобів» [5]; методичних рекомендаціях «Алгоритм визначення категорії відпуску лікарських засобів, що проходять процедуру державної реєстрації або перереєстрації» [8]; методичних рекомендаціях «Належна аптечна практика: алгоритм віднесення лікарських засобів к категорії рецептурного відпуску» [7].

Таким чином, політика держав ЄС і СНД, що спрямована на протидію, боротьбу і профілактику розповсюдження фальсифікованої медичної продукції і ЛЗ, має на меті захист прав і свобод, життя і здоров'я людини, громадянина, пацієнта, лікаря і провізора, які у повсякденній медико-фармацевтичній діяльності здійснюють обіг ЛЗ всіх класифікаційно-правових груп. Вивчення мети та змісту Конвенції, що ратифікована Українським урядом, є джерелом розвитку судової фармації, яка є складовою частиною фармацевтичного і медичного права. За результатами вивчення тексту Конвенції виділено основну мету, структуру та згруповано основні злочини, які можуть нанести шкоду здоров'ю населення або подібні до таких та основні заходи покарання за їх вчинення.

Ратифікація Конвенції є одним із значних кроків українського суспільства на євроінтеграційному шляху України щодо впровадження міжнародних вимог до фармацевтичного та медичного законодавства. Ратифікація Конвенції передбачає кримінальну та адміністративну відповідальність за фальсифікацію медичної продукції, лікарських засобів або вчинення злочинів, що загрожують здоров'ю населення та тягне за собою необхідність впровадження нормотворчих змін не тільки у фармацевтичному та медичному законодавстві України, а й в юридичній сфері у вигляді доповнень до Кримінального та адміністративного кодексів України, що є джерелом розвитку судової фармації.

В и с н о в к и

За результатами вивчення структури та змісту Конвенції Ради Європи «Про боротьбу з фальсифікацією медичної продукції та подібними злочинами, які погрожують здоров'ю населення» та публікацій щодо обігу фальсифікованої медичної продукції з позиції судової фармації встановлено, що її ратифікація та введення змін у чинне медичне та фармацевтичне законодавство України забезпечить належне попередження загрози (побічні дії) здоров'ю населення, а також захист прав людини, громадянина, пацієнта-споживача медичної продукції, яким нанесено шкоду здоров'ю неякісною медичною продукцією.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Данілюк О. В.* Удосконалення державної системи протидії обігу фальсифікованих лікарських засобів: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи». – Київ, 2006. – 20 с.
2. *Данілюк О. В., Шаповалов В. В., Шаповалова В. О.* Удосконалення державної системи протидії обігу фальсифікованих лікарських засобів // Ліки України. – 2004. – № 9 (додаток). – С. 114–117.
3. *Шаповалов В. В., Данілюк О. В., Петренко С. Л., Шаповалова В. О.* Державний контроль і фармацевтичне право в системі юридичної опіки «лікар–пацієнт–провізор». – Харків: Факт, 2004. – С. 21–24.
4. Закон України «Про ратифікацію Конвенції Ради Європи про підроблення медичної продукції та подібні злочини, що загрожують охороні здоров'я» від 07.06.2012 р. №4908-VI / Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/4908-17?nreg=4908-17&find=1&text=&x=5&y=5>
5. Конвенція Ради Європи про підроблення медичної продукції та подібні злочини, що загрожують охороні здоров'я / Електронний ресурс. – Режим доступу: http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/994_a91/paran2?nreg=994_a91&find=1&text=&x=7&y=7#n2
6. Кримінальний кодекс України / Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/2341-14>
7. *Стефанов А. В., Трахтенберг И. М., Шаповалова В. А. и др.* Надлежащая аптечная практика: алгоритм отнесения лекарственных средств к категории рецептурного отпуска: Метод. реком. – К.: Изд. дом «Авиценна», 2004. – 40 с.
8. *Чумак В. Т., Трахтенберг И. М., Шаповалова В. О. та ін.* Алгоритм визначення категорії відпуску лікарських засобів, що проходять процедуру державної реєстрації або перереєстрації: Метод. реком. – К., 2006. – 96 с.
9. *Шаповалов В. В., Галаван З. С., Шаповалова В. О. та ін.* Алгоритм виявлення правопорушень у сфері незаконного обігу психоактивних речовин: метод. реком. – Харків, 2006. – 48 с.
10. Навчальний посібник з робочим журналом для аудиторної та позааудиторної роботи для спеціалістів фармації з фармацевтичного права, судової фармації та доказової фармації / За ред. *В. О. Шаповалової, В. В. Шаповалова, Ю. В. Васіної*. – Харків, 2008. – 20 с.
11. Практикум до аудиторної та самостійної роботи з фармацевтичного законодавства в системі до дипломної та післядипломної підготовки. Серія: Фармацевтичне право. 7-ме вид. зі змін та доповн. / За ред. *В. О. Шаповалової, В. В. Шаповалова, С. М. Негрецького*. – Харків, 2010. – 28 с.
12. Совет Европы. Конвенция «Медикрим» Противодействие фальсификации изделий медицинского назначения и сходным преступлениям: Метод. пос. / Электронный ресурс. – Режим доступу: medicrime_ru.pdf
13. *Спивак Н.* Конвенция MEDICRIME как инструмент в борьбе с фальсификатом / Электронный ресурс // Еженедельник Аптека. – 2011. – № 821 (50). – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/103639>
14. Указ Президента України від 11.06.1998 р. № 615/98 «Про затвердження Стратегії інтеграції України до Європейського Союзу» / Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/615/98>
15. Украина первая из стран-членов Совета Европы ратифицировала Конвенцию Медикрим / Электронный ресурс. – 29.06.2012; 11:04. – Режим доступу: http://www.kmu.gov.ua/control/publish/article?art_id=245348713

16. Украина ратифицировала конвенцию ЕС о борьбе с фальсификацией лекарств / Электронный ресурс. – 07.06.2012; 1:51. – Режим доступа: <http://delo.ua/ukraine/ukraina-ratificirovala-konvenciju-es-o-borbe-s-falsifikaciej-le-178961>

17. Шаповалова В. О., Шаповалов В. В. Уніфікована програма циклів підвищення кваліфікації спеціалістів з питань судової фармації. – Харків: Друкарня № 18 ТВ, 2001. – 52 с.

18. Янукович підписав закон про ратифікацію Конвенції Ради Європи щодо запобігання підробці медичної продукції / Електронний ресурс // УНІАН. – 26.06.2012; 17:49. – Режим доступа: <http://health.unian.net/ukr/detail/235763>

Надійшла до редакції 31.05.2013.

О. А. Рыщенко¹, В. А. Шаповалова¹, В. В. Шаповалов²

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

²Главное управление здравоохранения Харьковской областной государственной администрации

КОНВЕНЦИЯ СОВЕТА ЕВРОПЫ «О БОРЬБЕ С ФАЛЬСИФИКАЦИЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРОДУКЦИИ И СХОДНЫМИ ПРЕСТУПЛЕНИЯМИ, УГРОЖАЮЩИМИ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ» КАК ИСТОЧНИК РАЗВИТИЯ СУДЕБНОЙ ФАРМАЦИИ

Ключевые слова: медицинское и фармацевтическое право, судебная фармация, Совет Европы, Конвенция, фальсификация, медицинская продукция

А Н Н О Т А Ц И Я

Постоянный рост фальсификации лекарственных средств в Украине вызвал необходимость ратификации Конвенции «О борьбе с фальсификацией медицинской продукции и сходными преступлениями, угрожающими здоровью населения» и реформирования законодательства в соответствии с европейскими требованиями и стандартами.

Цель работы – изучение структуры и содержания Конвенции с позиции судебной фармации.

Материалы исследования – нормативно-правовая база Украины по ратификации Конвенции. Использовали методы судебно-фармацевтического мониторинга, нормативно-правового анализа.

Ратификация Конвенции предусматривает уголовную и административную ответственность за фальсификацию лекарственных средств или совершение преступлений, угрожающих здоровью населения. Это влечет за собой необходимость внесения изменений в фармацевтическое, медицинское и юридическое законодательство Украины.

В статье выделены основные главы Конвенции, составлен перечень преступлений, попадающих под её действие, а также приведены основные санкции за совершение указанных преступлений с позиции судебной фармации.

O. A. Ryschenko¹, V. A. Shapovalova¹, V. V. Shapovalov²

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

²General Directorate of Health of Kharkiv Regional State Administration

COUNCIL OF EUROPE CONVENTION «ON FIGHTING FALSIFICATION OF MEDICAL PRODUCTS AND SIMILAR CRIMES THAT THREATEN PUBLIC HEALTH» AS A SOURCE OF DEVELOPMENT FORENSIC PHARMACY

Key words: medical and pharmaceutical law, forensic pharmacy, Council of Europe Convention, fraud, medical products

A B S T R A C T

The constant growth of counterfeiting of the medicines in Ukraine led to the need for ratification of the Convention “Concerning the fight against counterfeit medical products and similar crimes that threaten the health of the population” and the reform of legislation in line with European requirements and standards.

The purpose of the work – to examine the structure and content of the Convention from the perspective of forensic pharmacy.

Materials – the legal framework of Ukraine to ratify the Convention “Concerning the fight against counterfeit medical products and similar crimes that threaten the health of the population”. Methods – forensic and pharmaceutical monitoring, normative and legal analysis.

Ratification of the Convention “Concerning the fight against counterfeit medical products and similar crimes that threaten the health of the population” provides for criminal and administrative liability for falsification of drugs or commit crimes that threaten the health of the population. This entails the need for changes in the pharmaceutical, medical and legal legislation of Ukraine.

The article highlights the main chapters of the Convention “Concerning the fight against counterfeit medical products and similar crimes that threaten the health of the population”, drawn up a list of crimes that fall under its action, and provides the basic penalties for the commission of these crimes from the perspective of forensic pharmacy.

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

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ТЕМПЕРАТУРНОГО РЕЖИМУ НА ТЕХНОЛОГІЮ МАЗІ

Ключові слова: активний фармацевтичний інгредієнт, м'які лікарські засоби, терапевтична ефективність, фармацевтичні фактори, температурний режим

Основним завданням у разі створення нового лікарського засобу (ЛЗ) в сучасній технології ліків є максимальне підвищення терапевтичної ефективності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) і зниження до мінімуму їхньої можливої побічної дії на організм.

На сьогодні відомо 5 основних фармацевтичних факторів, від яких залежить ефективність ЛЗ. Це хімічна модифікація АФІ (її обов'язково враховують під час розроблення нового ЛЗ, оскільки саме вона зумовлює кінетику його вивільнення і всмоктування); фізико-хімічний стан (форма кристала, розміри частинок, наявність або відсутність заряду на їхній поверхні), що значною мірою впливає на біологічну активність ЛЗ і допоміжні речовини, їх кількість, природа, що можуть підсилювати / знижувати дію АФІ, змінювати їх характер під впливом різних чинників (комплексоутворення, молекулярні реакції). Допоміжні речовини мають відповідати основній вимозі – розкривати всю гамму фармакологічних властивостей ЛЗ, тим самим забезпечивши оптимальну дію АФІ. Оптимальної активності лікарської речовини досягають тільки призначенням його в раціональній, науково обґрунтованій лікарській формі (ЛФ). Останнім фармацевтичним фактором є фармацевтична технологія ЛЗ, оскільки терапевтична ефективність ЛЗ прямо залежить від способу його отримання, який визначає стабільність препарату, швидкість його вивільнення, ЛФ та інтенсивність всмоктування [1, 2, 6].

Фармацевтична технологія багато в чому зумовлює якість ЛЗ, в тому числі його терапевтичну ефективність. Спосіб отримання препарату також визначає його стабільність, швидкість вивільнення АФІ з лікарської форми, інтенсивність його всмоктування тощо. До основних технологічних операцій відносять подрібнення, просіювання, розчинення (суспендування), фільтрування тощо [3].

Під час вибору методу приготування емульсій необхідно враховувати можливість утворення комплексів між АФІ і їх носіями, що з користю може бути використано для посилення дії АФІ у мазі.

Одним із основних фармацевтичних факторів, що впливає на технологію ЛЗ, є температурний режим. З метою визначення оптимальної технології виготовлення мазі було досліджено такі методи отримання емульсій: гарячий/гарячий, гарячий/гарячий/холодний, гарячий/холодний [5].

Стандартним способом одержання емульсій вважають метод гарячий/гарячий, у разі застосування якого олійну фазу (вазелинове масло з емульгаторами) нагрівають приблизно до 75 °С, повністю розплавляють її і об'єднують з водною фазою за температури 75 °С.

Під час отримання емульсій методом гарячий/гарячий/холодний в гарячу олійну фазу додають 1/3 водної фази за температури 80 °С і гомогенізують 5 хв, решту водної фази за кімнатної температури додають порціями. Застосування ненагрітої водної фази дає можливість значно скоротити процес охолодження. Однак, при цьому необхідно звертати увагу на додавання водної фази порціями, щоб запобігти швидкому охолодженню, що може призвести до небажаної кристалізації жирових компонентів [6, 3].

У разі застосування методу гарячий/холодний водна дисперсія на момент об'єднання фаз має кімнатну температуру і її додають одночасно в повному обсязі.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом дослідження була емульсійна мазь із вмістом клотримазолу. Дисперсний аналіз зразків препарату здійснювали на оптичному мікроскопі Krüss MBL 1200 (Німеччина) із мікрометричною решіткою за збільшення у 150 разів.

Визначення антимікробної активності випробовуваних зразків виконували мікробіологічним методом дифузії в агарі на твердих живильних середовищах, який ґрунтується на здатності зразка препарату пригнічувати ріст мікроорганізмів. Зони пригнічення росту тест-штамів мікроорганізмів випробовуваними зразками порівнювали з діаметрами зон пригнічення росту, які утворює референтний зразок [4].

Як тест-культури використовували музейні штами грибів *Candida utilis* ЛИА 01, *Candida albicans* ATCC 885-653, *Candida albicans* ATCC 10231 і бактерії *Staphylococcus aureus* ATCC 6538.

В дослідженнях застосовували дози інокуляту $1 \cdot 10^7$ КУО/мл. Антимікробну активність випробовуваних зразків оцінювали так: діаметр зони затримки росту мікроорганізму <14–15 мм – стійкий штам; 15–18 мм – слабчутливий штам; >18 мм – чутливий.

Результати дослідження та обговорення

В першу чергу нами вивчена залежність вивільнення клотримазолу від рідини, яку використовували для суспендування (рисунок).

Криві, які характеризують вивільнення клотримазолу залежно від виду допоміжної речовини, з якою суспендували АФІ, майже однакові. Таким чином, дослідження щодо обґрунтування вивільнення АФІ показали відсутність суттєвої різниці в вивільненні клотримазолу залежно від виду рідини для суспендування. Динаміка вивільнення АФІ не зменшується протягом усього періоду досліду (8 год). Це можна пояснити присутністю у складі мазі гідрофільних неводних розчинників – пропіленгліколю (ПГ) – та добрим вивільненням із маzewої основи.

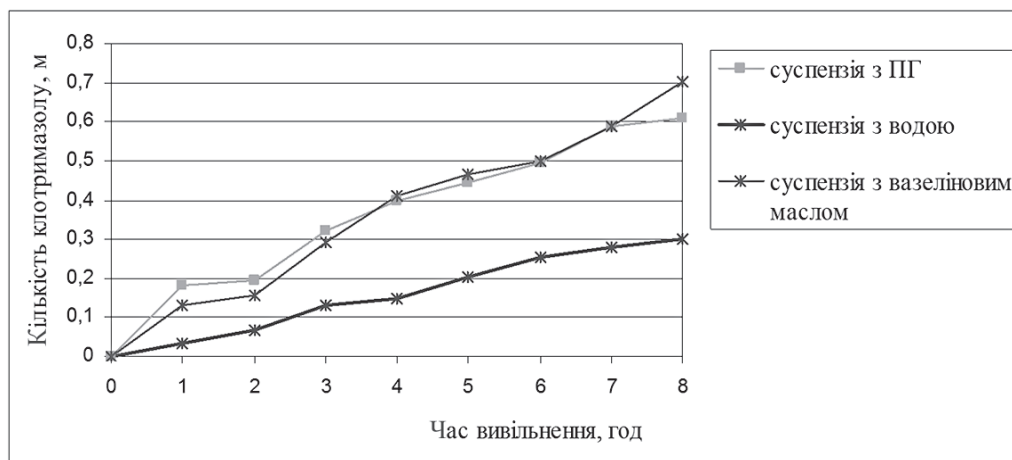


Рис. Вивільнення клотримазолу залежно від використаної для суспендування рідини

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення залежності розміру частинок від способу одержання мазі. Для цього клотримазол суспендували з маслом вазеліновим і додавали до сплаву основи. Результати досліджень наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Розмір частинок клотримазолу у модельних зразках

Метод	Діаметр частинок, мкм		
	75–80	80–90	90–120
	Вміст частинок, %		
Гарячий/гарячий	30	50	20
Гарячий/гарячий/холодний	90	10	0
Гарячий/холодний	40	60	20

Як випливає з табл. 1, найменший розмір частинок мають АФІ у разі одержання мазі методом гарячий/гарячий/холодний.

Для оцінки вищенаведених результатів вивчали антимікробну активність зразків, виготовлених вищеописаними методами (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Антимікробна активність зразків, виготовлених різними методами

№ зразка	Мікроорганізми/діаметр зон пригнічення росту тест-штамів (мм)		
	<i>C. utilis</i> (ЛИА 01)	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	<i>St. epidermidis</i> ATCC 12228
1	30,21±0,24	12,59±0,73	10,47±0,52
2	31,56±0,98	13,97±0,25	10,78±0,35
3	30,13±0,64	13,21±0,31	10,32±0,12

П р и м і т к и: кількість вимірів $n = 5$, $P = 95\%$; методи виготовлення: 1 – гарячий/гарячий, 2 – гарячий/гарячий/холодний, 3 – гарячий/холодний.

Аналіз даних табл. 2 свідчить, що методи одержання мазі істотно впливають на антимікробну активність модельних зразків. Так, значне збільшення зон пригнічення росту тест-культур навколо лунок спостерігали у разі застосування методу гарячий/гарячий/холодний.

В и с н о в к и

1. Проведені комплексні дослідження підтверджують вплив фармацевтичних факторів на етапі розроблення ЛЗ для місцевого застосування. Допоміжні речовини, які було введено до складу мазі, сприяють вивільненню АФІ із основ, що є важливим фактором у разі оцінювання терапевтичної ефективності ЛЗ.

2. Проведенні мікробіологічні дослідження підтверджують необхідність врахування впливу технології виготовлення ЛЗ на антимікробну активність.

3. За результатами дисперсійного аналізу та визначення антимікробної активності модельних зразків нами для подальших досліджень обрана мазь, що виготовлена методом гарячий/гарячий/холодний.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Биофармация: Учеб. для фармац. вузов и фак. / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, И. А. Зупанец и др. Под ред. А. И. Тихонова. – Харьков: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. – 238 с.

2. Дмитрієвський Д. І., Рибачук В. Д., Хоменко В. М. та ін. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і

терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / За ред. *I. М. Перцева*. – Харків: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.

3. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм. Уч. Для студентов высш. учеб. Заведений / Под ред. *И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой*. 2 изд. – М., 2006 – 448 с.

4. *Gupta G. D., Gaud R. S.* Practical Microbiology. 3rd ed. – Pune: Nirali Prakashan, 2004. – P. 40–44.

5. *Sinko P. J.* Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 5th ed. – Lippincott W Philadelphia, 2006. – P. 301–326.

6. *Patrick J. Crowley, Luigi G. Martini.* Excipients for Pharmaceutical Dosage Forms / Encyclopedia of Pharmaceutical Technology / Eds.: *J. Swarbrick, J. C. Boylan*. 3rd ed. – N. Y. : Marcel Dekker Inc., 2002. – P. 1151–1163.

Надійшла до редакції 19.06.2013.

В. В. Руденко

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

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ТЕМПЕРАТУРНОГО РЕЖИМА НА ТЕХНОЛОГИЮ МАЗИ

Ключевые слова: активный фармацевтический ингредиент, мягкие лекарственные средства, терапевтическая эффективность, фармацевтические факторы, температурный режим

А Н Н О Т А Ц И Я

На сегодняшний день в дерматологической практике всех стран мира для лечения хирургических ран широко применяют мягкие лекарственные средства в форме мази. Это обусловлено следующими преимуществами данной лекарственной формы: относительная простота и безопасность применения, возможность использования как местной, так и резорбтивного действия, обеспечение высокой концентрации действующих веществ в месте нанесения, возможность пролонгированного действия, возможность сочетания в одной форме активных фармацевтических ингредиентов из разных фармакотерапевтических групп. Разработка новых отечественных лекарственных средств именно в форме мази актуальна, поскольку количество дерматологических заболеваний постоянно растет.

Целью данной работы было изучение микробиологической активности образцов эмульсионных мазей с содержанием клотримазола. Проведению этих исследований предшествовало изучение зависимости высвобождения клотримазола из жидкости, которую использовали для суспендирования, и изучение зависимости размера частиц от способа получения мази.

Материалами исследования были образцы эмульсионной мази с содержанием клотримазола, изготовленные тремя различными методами. В работе были использованы микробиологические и фармакотехнологические методы исследования.

В результате проведенного исследования было установлено, что вспомогательные вещества, которые входили в состав мази, способствуют высвобождению

клотримазола из мазовой основы. Как известно, одним из фармацевтических факторов, который непосредственно влияет на терапевтическую эффективность лекарственного средства, является технология его изготовления. Учитывая этот важный фактор, нами были изготовлены модельные образцы мазей по различной технологии и изучена их микробиологическая активность.

Микробиологический анализ показал, что самые большие зоны задержки роста микроорганизмов наблюдали в модельном образце мази, который был изготовлен методом горячий / горячий / холодный.

Таким образом, проведенные комплексные исследования позволяют выбрать для дальнейших исследований образец мази, изготовленный методом горячий / горячий / холодный.

V. Rudenko

P. L. Shupik National Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

THE INFLUENCE OF TEMPERATURE CONDITION FOR TECHNOLOGY OINTMENT

Key words: pharmaceutical active ingredient, soft drugs, therapeutic efficacy, pharmaceutical factors, temperature

ABSTRACT

Today in dermatological practice all over the world are widely used soft drugs in the form of an ointment. This is due to the following advantages of this formulation: the relative ease and safety of use, ability to use both local and resorptive action, ensuring a high concentration of active ingredients in the application, the possibility of prolonged action, combination in the form of one-pharmaceutical active ingredients from different pharmacological groups. The development of new domestic drug is in the form of topical ointments, as the number of dermatological diseases is constantly increasing.

The aim of this study was to investigate the microbiological activity of samples of emulsion ointments containing clotrimazole. Of these studies preceded the study of the dependence of release of clotrimazole from the liquid which was suspended, and the study of particle size depending on the production method of ointment.

Research materials were samples of emulsion ointment containing clotrimazole, made by three different methods. In the work we used microbiological and pharmacological technological methods.

The study was the establishment of that auxiliaries which were part of the ointment promotes the release of clotrimazole with an ointment base. As is known, one of the pharmaceutical factors that directly affect the therapeutic effectiveness of the drug is the technology for their manufacture. Considering this important factor we have produced pilot models ointments on different technology and studied their microbiological activity.

Microbiological analysis showed that the greatest area of growth retardation organisms we see in the model sample ointment was prepared by hot / hot / cold.

Thus conducted comprehensive studies allow us to select a sample of ointment made by hot / hot / cold for further investigations.

Електронна адреса для листування з авторами: xrudenkox@bigmir.net

РЕОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЯК ОСНОВА ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ У РАЗІ СТВОРЕННЯ НОВОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Ключові слова: ксантанова камідь, гуарова камідь, гідрофільні неводні розчинники, гель, реологічний оптимум, реограма

Реологічні дослідження дають можливість виявити фізику явищ, які відбуваються під час технологічного процесу виготовлення лікарського засобу [1, 2, 6]. Реологічні властивості можуть бути використані в розрахунках процесів, які необхідно виконувати у разі створення нових і вдосконалення існуючих лікарських засобів, а також для вибору найбільш раціональних режимів роботи обладнання і оптимальних технологічних схем виробництва, застосовувати як контрольовані параметри під час створення автоматизованих систем управління виробничими участками та автоматизованого контролю якості продукції [5, 7, 8, 9]. Реологія дає змогу управляти структурою та якістю продукту шляхом внесення допоміжних речовин, зміною режимів і способів механічного та технологічного оброблення [10, 11].

Властивості сировини та готового продукту залежать від таких факторів як температура, вологість, величина та тривалість механічного впливу, від технологічного способу одержання готового продукту, а також від терміну зберігання та ін.

Метою даної роботи було вивчення структурно-механічних (реологічних) властивостей модельного зразка з метою створення лікарського засобу у формі гелю.

Матеріали та методи дослідження

Як об'єкт дослідження використовували модельний зразок, що містить розчини полімерів (ксантанова та гуарова камідь) із гідрофільними неводними розчинниками (ГНР).

Реологічні дослідження здійснювали за допомогою приладу «Rheotest-2» (Німеччина).

Для дослідження брали наважку експериментального зразка (близько 30 г) і вміщували в об'єм зовнішнього непорушного циліндра, після чого циліндр кріпили до станини приладу, вміщуючи в нього внутрішній рухомий циліндр. В результаті досліджувана основа заповнювала кільцеву щілину коаксіальних циліндрів. За певних швидкостях обертання внутрішнього циліндра фіксували показники індикатору приладу. Показники віскозиметра фіксували на кожному ступені швидкості, після витримки упродовж 15 с. Визначення виконували за збільшення швидкості обертання циліндра і в зворотному напрямку. На максимальній швидкості обертання систему витримували 1 хв з подальшою фіксацією напруги зсуву.

Дотичну напругу зсуву обчислювали за формулою 1:

$$\tau_r = z \cdot a, \quad (1)$$

де τ_r – дотична напруга зсуву, Па;

z – константа приладу (залежить від типу циліндра);

a – показання приладу.

Після обчислення напруги зсуву за визначених швидкостей зсуву, розраховували структурну в'язкість досліджуваних основ, користуючись формулою 2:

$$\eta = \frac{\tau_r}{D_r} \quad (2)$$

де η – структурна в'язкість, Па·с;

D_r – швидкість зсуву, с⁻¹.

На основі одержаних даних будували реограми зсуву систем, розміщуючи їх відносно оптимуму консистенції та оптимуму намащуваності.

Осмотичну активність вивчали за температури 34 ± 1 °С в дослідях *in vitro* методом діалізу через напівпроникну мембрану. Для цього до нижнього отвору внутрішнього циліндра діалізної камери кріпили напівпроникну мембрану. Наважку модельного зразка (близько 0,5 г) рівномірним шаром наносили на поверхню напівпроникненої мембрани, площа якої за діаметра циліндра 50 мм становить близько 2 000 мм². Внутрішній циліндр разом зі зразком вміщували в діалізну камеру, куди заздалегідь наливали певну кількість води. Вимірювання маси внутрішнього циліндра виконували на аналітичних вагах з точністю до 0,001 г через рівні проміжки часу до постійної маси. Періодично об'єм води очищеної в діалізній камері доводили до початкового рівня. За різницю маси між двома зважуваннями визначали кількість рідини, що поглиналася.

Результати дослідження та обговорення

Попередніми дослідженнями нами обгрунтовано склад модельного зразка гелю із вмістом гуарової (0,2%), ксантанової (0,8%) камеді з додаванням гідрофільних неводних розчинників (ГНР), зокрема пропиленгліколю (ПГ) та етанолу в кількості 10% та 5% відповідно (рис. 1).

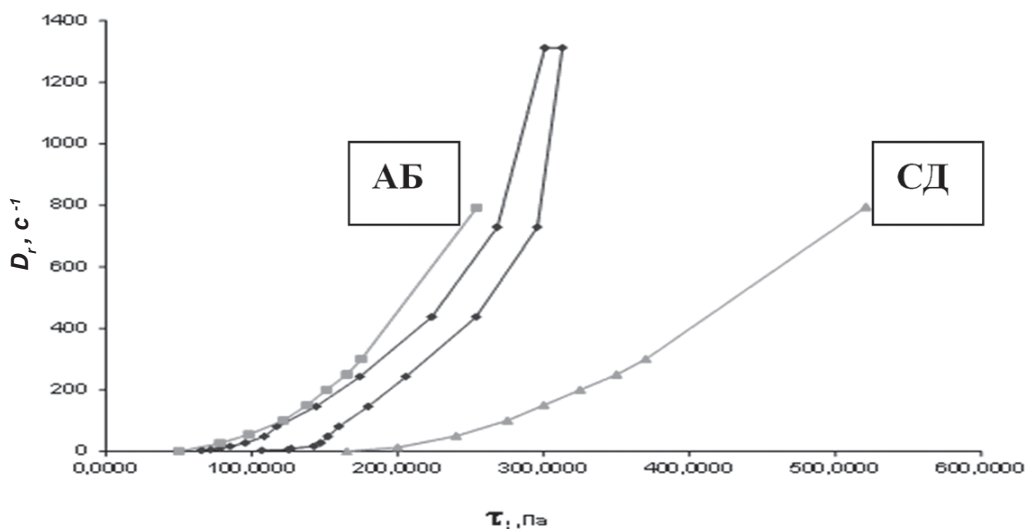


Рис. 1. Реограма течії модельного зразка із вмістом гуарової (0,2%) і ксантанової (0,8%) камеді з додаванням гліцеролу (10%) і етанолу (5%) за температури 20 °С. АБ і СД – межі реологічного оптимуму консистенції

Виходячи із медико-біологічних вимог до стоматологічних м'яких лікарських засобів (адгезія, осмотична активність, намащуваність тощо), необхідним було вивчення осмотичної активності модельного зразка. Необхідно відзначити, що м'які лікарські засоби для стоматологічної практики повинні мати високою осмотичною активністю [3, 4]. Це пов'язано з тим, що лікарський засіб у порожнині рота спричинює гіперсаливацію. Результатом є те, що препарат вбирає в себе рідину (слину) і тим самим зменшується його осмотична активність і забезпечується адгезія на слизову порожнини рота. Тому нами вивчено осмотичну активність модельного зразка, яку представлено на рис. 2 (тривалість експозиції 720 хв).

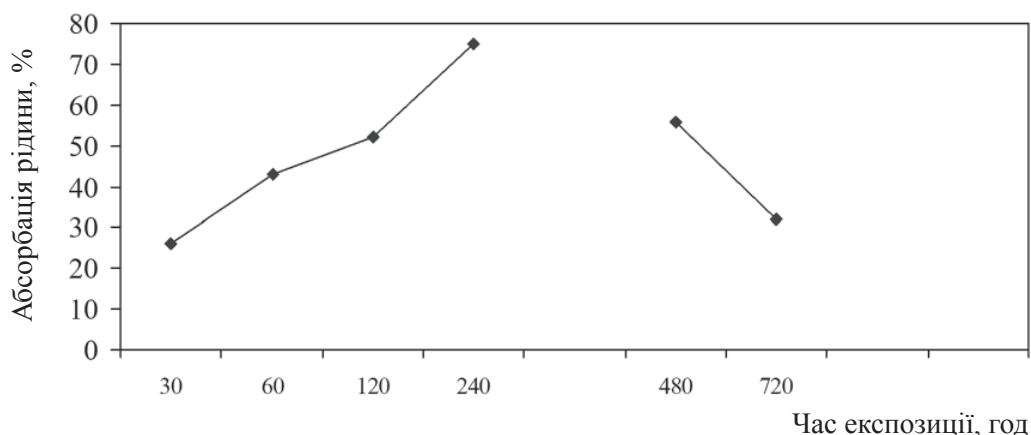


Рис. 2. Осмотична активність модельного зразка

Аналіз результатів експерименту свідчить, що протягом 240 хв відбувається збільшення осмотичної активності від 26% до 75%. В межах від 240 хв до 480 хв йде поступове зниження абсорбуючої активності основи – з 75% до 56%. Такий невеликий відсоток абсорбованої рідини пов'язано з кількістю полімеру – ксантанової (0,8%) та гуарової камеді (0,2%). Подальше збільшення кількості камеді не є доцільним з погляду структурно-механічних характеристик модельного зразка, що було доведено попередніми дослідженнями.

Відомо, що й на осмотичну активність, і на реологічні параметри модельного зразка впливають ГНР. Однак їх кількість у модельному зразку (гліцеролу 10%, етанолу 5%), яка забезпечує оптимальність намащування, не є достатньою для надання йому осмотичної активності. Кількість абсорбованої рідини залежить від в'язкості системи. Цей показник може бути збільшено не за рахунок збільшення концентрації ксантанової та гуарової камеді, що є недоцільною, а завдяки комбінації полімерів. Тому в подальшому було вивчено реологічні параметри модельного зразка із сполученням камедів із карбомером.

Карбомер (карбопол) входить до складу лікарських засобів Беби гель та Дентол, які застосовують у стоматологічній практиці у дитячому віці під час прорізання зубів. Попередніми дослідженнями [4] встановлена оптимальна концентрація карбополу (1%) і загущувача триетаноламіну (0,65%) у складі м'якого лікарського засобу.

На рис. 3 наведено реологічні параметри та реограма модельного зразка, що містить ксантанову камідь (0,2%), гуарову камідь (0,8%), карбомер (1%) та триетаноламін (0,65%).

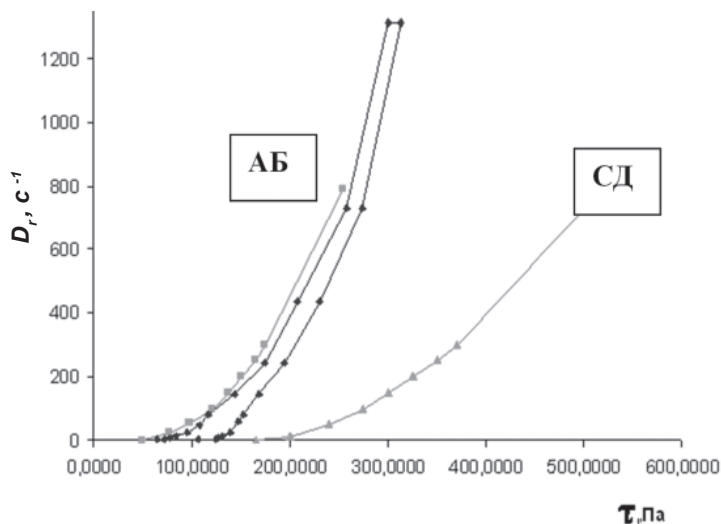


Рис. 3. Реограма течії модельного зразка із вмістом гуарової (0,2%), ксантанової (0,8%) камеді та карбополу (1%) з триетаноламіном (0,65%) за температури 20 °С. АБ і СД – межі реологічного оптимуму консистенції

Як випливає з рис. 3, додавання до розчину камедів розчину карбополу, який нейтралізовано триетаноламіном, покращує реологічні параметри модельного зразка відносно зразка, що містить тільки розчин камедів (рис. 1).

Враховуючи те, що реограма модельного зразка із вмістом ксантанової, гуарової камеді та карбополу входить в межі реологічного оптимуму, здійснено спробу зменшити концентрацію ГНР в два рази – гліцеролу від 10% до 5%, а етанолу – від 5% до 2,5% (рис. 4).

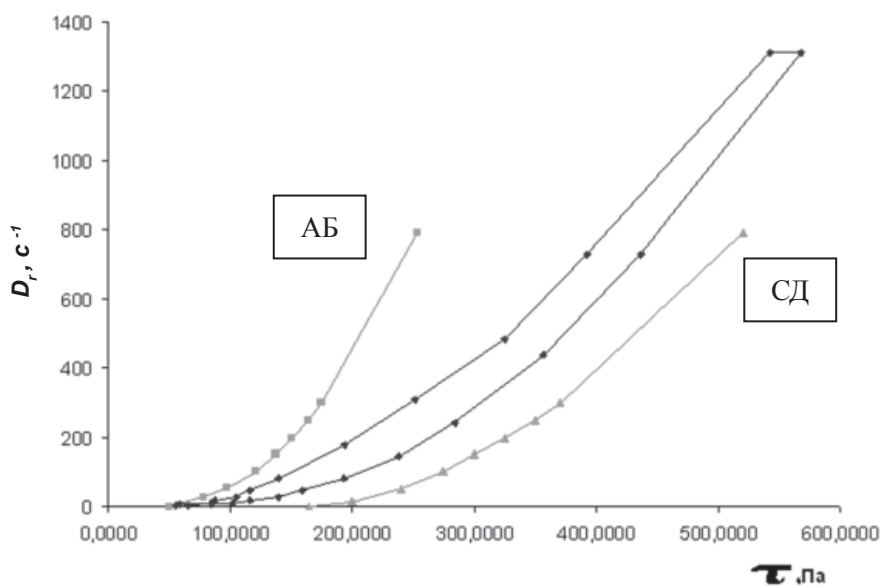


Рис. 4. Реограма течії модельного зразка із вмістом гуарової (0,2%), ксантанової (0,8%) камеді та карбополу (1%) з триетаноламіном (0,65%) з додаванням гліцеролу (5%) та етанолу (2,5%) за температури 20 °С. АБ і СД – межі реологічного оптимуму консистенції

Отже, комбінування полімерів (ксантанова, гуарова камідь з карбомером) у складі модельного зразка є доцільним і з позицій структурно-механічних характеристик, і з точки зору зменшення кількості ГНР.

В и с н о в о к

Експериментальними дослідженнями встановлено, що додавання до ксантанової та гуарової камеді карбомеру покращує реологічні параметри модельного зразка гелю та дає змогу зменшити кількість гідрофільних неводних розчинників в два рази (гліцеролу 5%, етанолу 2,5%).

Перспективою дослідження є використання даних під час подальших досліджень структурно-механічних властивостей гелю: ефективна в'язкість, розрідження, механічна стабільність.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Баранова И. И., Запорожская С. Н. Сравнительная характеристика реопараметров гелеобразователей различного происхождения // Запорож. мед. журн. – 2008. – № 4. – С. 81–84.
2. Бурлака Б. С., Гладышев В. В. Вивчення структурно-механічних властивостей композиційних засобів з бішофітом / Мат. XII міжнар. мед. конгресу студентів і молодих вчених 31 березня – 2 квітня 2008. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – С. 212.
3. Давтян Л. Л. Вивчення осмотичних властивостей модельних основ залежно від носія // Фармац. журн. – 2003. – № 3. – С. 74–77.
4. Давтян Л. Л., Коритнюк Р. С. Вивчення технологічних і фізико-хімічних властивостей стоматологічного геля // Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2004. – Вип. 13, Кн. 1. – С. 659–665.
5. Косой В. Д. Инженерная реология: Уч. пособие. – М.: ГИОРД, 2007. – 664 с.
6. Косой В. Д., Виноградов Я. И., Малышев А. Д. Инженерная реология биотехнологических сред: Учебник. – СПб.: ГИОРД, 2005. – 648 с.
7. Куряшов Д. А., Баширцева Н. Ю., Дияров И. Н. Структурные и вязкоупругие свойства смешанных мицеллярных растворов олеиламидопропилбетаина и анионного ПАВ // Вест. Казанского технологического ун-та. – 2009. – № 6. – С. 385–390.
8. Насыбулина Н. М., Мустафин Р. А., Эль Али Ф. А. Изучение растворимости производных бензотиазина и процесса набухания гелеобразователя // Фармация. – 2010. – № 5. – С. 29–31.
9. Пантюхин А. В. Оптимизация состава гетерогенных жидких лекарственных форм для перорального применения на основании реологических параметров // Вест. Воронежского гос. ун-та. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2010. – № 1. – С. 161–166.
10. Пирогов А. Н., Доня Д. В. Инженерная реология: Уч. пособие. – Кемерово: КТИПП, 2004. – 110 с.
11. Семкина О. А., Суслина С. Н., Краснюк И. И. Обоснование состава геля эвкалимина на основе сравнительного изучения реологических параметров редкосшитых акриловых полимеров // Вест. Росс. ун-та дружбы народов. Серия: Медицина. – 2004. – № 4. – С. 216–222.

Надійшла до редакції 19.06.2013.

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КАК ОСНОВА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ СОЗДАНИИ НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Ключевые слова: ксантановая камедь, гуаровая камедь, гидрофильные неводные растворители, гель, реологический оптимум, реограмма

А Н Н О Т А Ц И Я

Реологические (структурно-механические) исследования являются технологической основой при создании нового лекарственного средства в виде мази, крема, геля и др. Изучение реологических показателей мягкого лекарственного средства дает возможность определить контрольные точки технологического процесса при изготовлении препарата.

Реологические исследования проводили при помощи прибора «Rheotest-2» (Германия).

Осмотическую активность изучали при температуре 34 ± 1 °C в исследованиях *in vitro* методом диализа через полупроницаемую мембрану.

Одним из медико-биологических требований, предъявляемых к стоматологическим мягким лекарственным средствам, является высокая осмотическая активность модельного образца. Экспериментальными исследованиями показано, что на протяжении 240 мин происходит постепенное увеличение осмотической активности геля до 75%. С 240 мин до 480 мин происходит снижение абсорбирующей активности основы до 56%. Это обусловлено количеством полимеров в составе геля (ксантановая камедь 0,8%, гуарова – 0,2%). Известно, что повышение вязкости системы приводит к увеличению осмотической активности модельного образца. Однако дальнейшее увеличение количества камеди не является целесообразным с точки зрения структурно-механических характеристик. Поэтому проведены экспериментальные исследования структурно-механических (реологических) свойств модельного образца, который содержит смесь ксантановой, гуаровой камеди и карбомера с добавлением гидрофильных неводных растворителей.

Таким образом, добавление карбомера к ксантановой и гуаровой камеди, с одной стороны, улучшает реологические параметры модельного образца, а с другой, – позволяет уменьшить количество гидрофильных неводных растворителей в составе геля в два раза – глицерина с 10% до 5%, а этанола – с 5 до 2,5%. Кроме того, добавление карбомера к ксантановой и гуаровой камеди приводит к увеличению осмотической активности образца.

RHEOLOGICAL RESEARCH PROCESS AS THE BASIS FOR CREATING A NEW DRUG

Key words: xanthan gum, guar gum, hydrophilic, non-aqueous solvents, gel rheological optimum

ABSTRACT

Rheological (structural and mechanical) researches are a technological basis at creation of new drugs in the form of ointment, cream, gel, etc. Studying of rheological indicators of the soft medicine will give the chance to define control points of technological process when receiving a preparation.

Rheological studies were performed using the instrument «Rheotest-2» (Germany).

Osmotic activity was studied at a temperature of 34 ± 1 °C studies *in vitro* by dialysis through a semipermeable membrane.

One of the bio-medical needs that have dental, SM is osmotic activity of model sample. Shows that over 240 min there is a gradual increase in osmotic activity of gel to 75%. With 240 minutes to 480 minutes declining absorbent activity base to 56 %. This is due to the number of polymer gel (xanthan gum guarova, 0,8 % – 0,2 %) are known to increase the viscosity of a system increases the osmotic activity of model sample. However, further increase of gum is not desirable from the standpoint of structural and mechanical characteristics.

Therefore, we carried out an experimental study of the structural and mechanical (rheological) properties of a model sample that contains a mixture of xanthan gum, guar gum, and carbomer with the addition of hydrophilic non-aqueous solvents. Shown shcho adding carbomer to guar and xanthan kamedm one hand improves reoparametry model sample, while the other – will reduce the amount of hydrophilic nonaqueous solvent in the gel twice, with 10% glycerol and 5% ethanol and 5 s to 2% 5%.

Moreover, adding carbomer to the xanthan gum and guar increases the osmotic activity of the sample.

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

ВИВЧЕННЯ РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МАЗІ З ЦИНКОВОЮ СІЛЛЮ КИСЛОТИ ГІАЛУРОНОВОЇ ТА ТІОТРИАЗОЛІНОМ

Ключові слова: мазь, цинкова сіль кислоти гіалуринової, тіотриазолін, реологічні властивості

Мазі, гелі, креми й інші подібні їм ліки відносять до структурованих дисперсних систем, які характеризуються рядом реологічних параметрів (пластичність, еластичність, структурна в'язкість, ступінь тиксотропності тощо). Державна фармакопея України (ДФУ) вимагає, щоб мазі мали завжди постійні реологічні характеристики, оскільки останні відображають як лікувальні, так і споживчі властивості готових лікарських препаратів [1–5].

Під час розроблення лікарського препарату недостатньо здійснювати аналіз тільки тих показників, які закладено в основу методик контролю якості (МКЯ). Безумовно, запропоновані методи контролю дають змогу зробити вичерпні висновки щодо якості досліджуваного препарату, проте певні фізичні і фізико-хімічні властивості м'яких лікарських засобів для місцевого застосування рекомендують досліджувати ще на етапі їх підготовки до впровадження в промислове виробництво. Це дає можливість адекватно і всебічно оцінити споживацькі характеристики препарату, який розробляють, і, якщо це потрібно, скорегувати склад і технологію його виробництва. До таких властивостей м'якого лікарського засобу, перш за все, відносять реологічні параметри препарату [2, 6–9]

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були зразки мазі для лікування ран у другій та третій фазах ранового процесу з цинковою сіллю кислоти гіалуринової та тіотриазоліном на емульсійній основі типу олія/вода.

Вивчення структурно-механічних властивостей розробленої мазі здійснювали на ротаційному віскозиметрі «Rheotest-2» (Німеччина) за температури 20 ± 5 °C (кімнатна температура, що прогнозується для зберігання мазі) та 34 ± 1 °C (температура шкірного покриву людини), для дослідження брали наважку експериментального зразка (близько 30 г) і вміщували в ємність зовнішнього непорушного циліндра, після чого циліндр кріпили до станини приладу, вміщуючи в нього внутрішній рухомий циліндр. В результаті досліджувана мазь заповнювала кільцеву щілину коаксіальних циліндрів. За певної швидкості обертання внутрішнього циліндра фіксували показники індикатора приладу. Показники віскозиметра фіксували на кожному ступені швидкості, після витримки протягом 15 с. Визначення виконували за збільшення швидкості обертання циліндра і в зворотному напрямку. На максимальній швидкості обертання систему витримували 1 хв з подальшою фіксацією напруги зсуву. Записували реограму – криву плинності, що відображає залежність дотичної напруги зсуву (τ_r) від градієнта швидкості зсуву (D_r). Виходячи з виду кривої плинності, визначали тип течії системи, структурну в'язкість (η), екстрапольоване граничне напруження зсуву, наявність тиксотропних властивостей.

Оцінку намазування робили по тим зусиллям, які докладають для розподілу на поверхні шкіри певної кількості препарату. Цей процес аналогічний процесу, що відбувається під час зрушення випробовуваного зразка в ротаційному віскозиметрі, а зусилля, затрачуване на намазування, є не що інше, як напруга зрушення, яка характеризує опірність зразка деформаціям зсуву за певної швидкості [7].

Вивчення намазування мазі здійснювали відразу після приготування. Зразок мазі вміщували до зовнішнього циліндра ротаційного віскозиметра, який попередньо термостатували за температури 34 ± 1 °C в інтервалі швидкості зсуву $145,8\text{--}243,0$ с⁻¹, за яких моделюють намазування гідрофільних мазей на шкірний покрив. Для кожної швидкості зсуву брали окрему наважку зразка. Показання шкали вимірювального приладу віскозиметра реєстрували через 2 та 15 с роботи приладу.

Про екструзійну здатність можна судити за величиною напруги зсуву. Цей показник визначали за такою методикою: наважку досліджуваного зразка вміщували у вимірювальний циліндр віскозиметра «Rheotest-2», який потім термостатували за температури 20 °C. Дослідження виконували в діапазоні дотичних напруг за швидкості зсуву від 3,0 до 1 312,0 с⁻¹.

Результати дослідження та обговорення

Будували реограму плинущості мазі в координатах швидкість зсуву–напруга зсуву. Одержану реограму наносили на графічне зображення оптимуму реології намазування для гідрофільних систем типу олія/вода, границі якого обмежені точками А, Б, В, Г, Д, Е, К, Л, М [7].

На рис. 1 наведено обмежену реограму плинущості мазі. Із зображення випливає, що намазуваність дослідного зразка задовільна – криві плинущості не виходять за межі реологічного оптимуму.

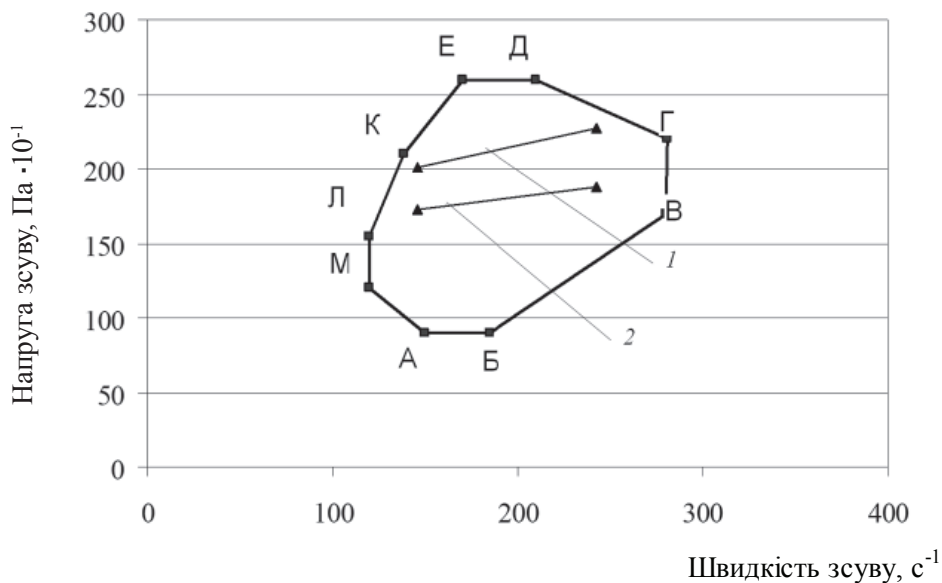


Рис. 1. Обмежена реограма плинущості мазі: 1 – через 2–3 с; 2 – через 15 с

Будували реограми течії (рис. 2) в координатах швидкість зсуву–напруга зсуву. Одержані реограми наносили на графічне зображення оптимуму реології екструзійної здатності для гідрофільних систем типу олія/вода. Район оптимуму

визначено внаслідок кореляції даних інструментального і органолептичного методів вивчення екструзійної здатності великої кількості модельних систем. Екструзія випробовуваного зразка буде визнаватися задовільною в тому випадку, якщо реограми плинущого зразка не виходять за межі площі, обмеженої районом оптимуму реології (позначені кривими $A-A$ та $B-B$) [7].

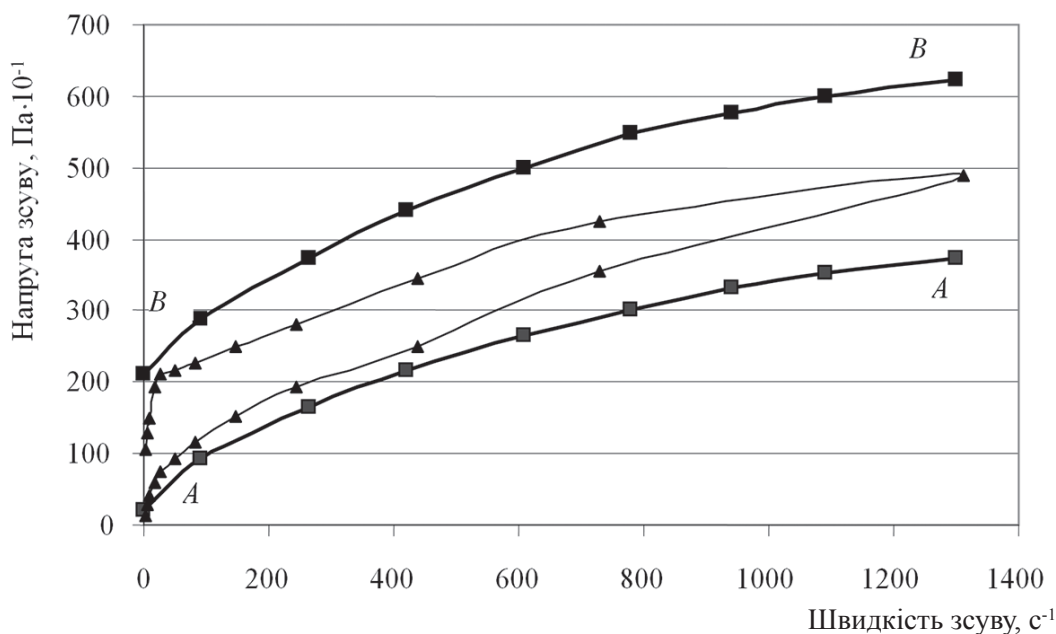


Рис. 2. Залежність напруги зсуву від швидкості зсуву

Як впливає з рис. 2, реограма плинущого мазі не виходить за межі площі, обмеженої районом оптимуму реології екструзії, це свідчить про задовільну консистенцію мазі.

Отримані залежності нелінійні, що свідчить про неньютонівський тип плинущого розробленої мазі. За збільшення швидкості зсуву криві напруги зсуву плавно зростають, а далі переходять у прямі, що свідчить про поступове повне руйнування структури.

Побудовані криві плинущого мазі свідчать також про те, що її плинущий починається не відразу, а лише після деякої прикладеної напруги, необхідної для розриву елементів структури. У період спадаючої напруги в'язкість зразка поступово відновлюється. Це підтверджує пластично-в'язкі і тиксотропні властивості мазі. При цьому характерно, що в період зменшення напруги зсуву відновлення структури запізнюється. На реограмах низхідні та висхідні криві утворюють петлю гістерезису, що підтверджує тиксотропність досліджуваної мазі.

Характер реограм вказує на те, що зі збільшенням швидкості зсуву з'являється прямопропорційна залежність напруги зсуву від швидкості деформації, що також вказує на приналежність мазі до в'язко-пластичних тіл, які мають певну структуру.

Розрахувавши значення ефективної в'язкості, одержали графік залежності в'язкості від швидкості зсуву (рис. 3).

Із підвищенням ступеня руйнування структури мазі різко зменшується в'язкість і, досягнувши свого найменшого значення, практично не змінюється. В ділянці високих швидкостей зсуву зміна в'язкості описується прямолінійною залежністю.

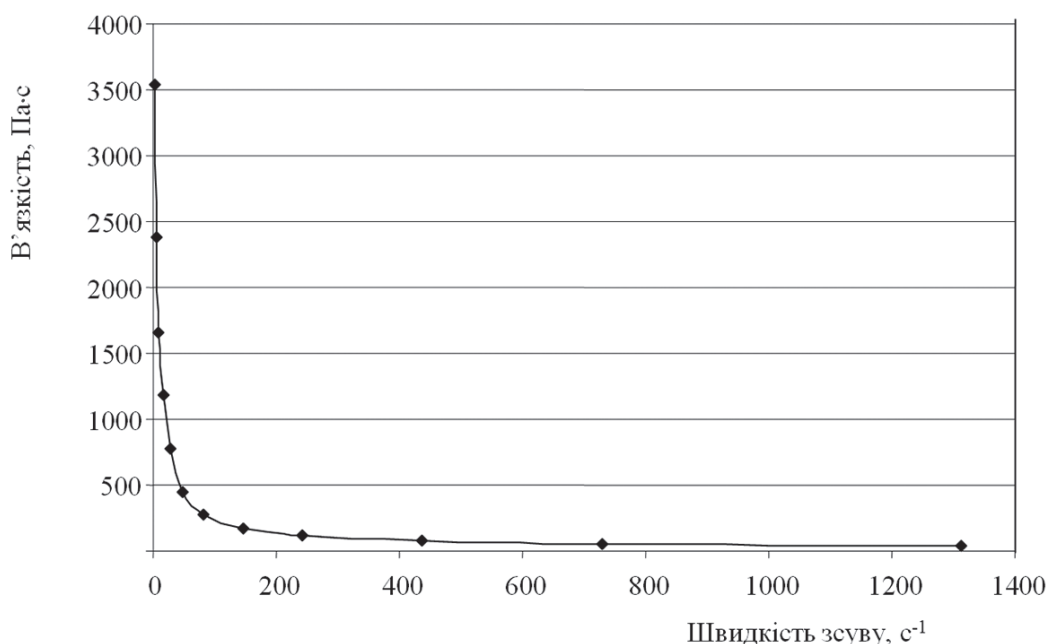


Рис. 3. Залежність в'язкості мазі від швидкості зсуву

Таким чином, одержані результати свідчать, що досліджувана мазь має достатню тиксотропність, спроможна розріджуватися на шкірі під час нанесення, добре намазуватися та здатна до екструзії із туб. Окрім того, консистенція мазі є задовільною.

В и с н о в о к

На підставі вивчення реологічних властивостей мазі з цинковою сіллю кислоти гіалуронової та тіотриазоліном встановлено, що досліджувана мазь належить до структурованих систем і має тиксотропні властивості. Визначено, що намазуваність та екструзійна здатність мазі є задовільними.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: ТОВ «РІРЕГ», 2001. – 556 с.

2. Бурлака Б. С., Гладішев В. В. Вивчення структурно-механічних властивостей композиційних засобів з бішофітом / Мат. XII міжнар. мед. конгресу студентів і молодих вчених, 31 березня – 2 квітня 2008. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – С. 212.

3. Мельникова Н. В., Фуклева Л. А., Пучкан Л. О. та ін. Дослідження реологічних властивостей вагінального крему з ефірною олією чебрецю // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2010. – Вип. XXIII, № 4. – С. 46–47.

4. Кухтенко Г. П., Ляпунова О. О., Лисокобилка О. А. Вивчення структурно-механічних властивостей крему на основі емульсії і роду // Там само. – 2012. – № 3 (10). – С. 83–87.

5. Рубан О. А., Гладух Є. В. Розробка технології мазі з глюкорибіном // Фітотерапія. Часопис. – 2009. – № 1. – С. 71–74.

6. Рубан О. А. Наукове обґрунтування складу та технології лікарських препаратів протиалергічної дії на основі полісахаридів смородини чорної. Дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.01. – Харків, 2009. – 344 с.

7. Сердюк Є. В., Ляпунова О. О., Чусшов В. І. Обґрунтування технології виробництва мазі з густим екстрактом кори ясеня // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2010. – Вип. XXIII, № 4. – С. 56–57.

8. Nishikawa M., Onuki Y., Okuno Y., Takayama K. Improving rheological characteristics of hydrophilic ointment base by treatment with a high-pressure wet-type jet mill // Drug Dev. Industr. Pharm. – 2010. – V. 36, N 6. – P. 625–631.

9. Ramanauskienė K., Žilius M., Briedis V. Propolio eksperimentinių pusiau kietų preparatų reologiniai ir biofarmaciniai tyrimai // Medicinos teorija ir praktika. – 2012. – V. 1, N 2. – P. 181–188.

Надійшла до редакції 19. 08. 2013.

Е. А. Безрукавый

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ИЗУЧЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МАЗИ С ЦИНКОВОЙ СОЛЬЮ КИСЛОТЫ ГИАЛУРОНОВОЙ И ТИОТРИАЗОЛИНОМ

Ключевые слова: мазь, цинковая соль кислоты гиалуроновой, тиотриазолин, реологические свойства

А Н Н О Т А Ц И Я

Физические и физико-химические свойства мягких лекарственных форм для местного применения необходимо исследовать еще на этапе их подготовки к внедрению в промышленное производство. Это позволяет адекватно и всесторонне оценить потребительские характеристики разрабатываемого препарата, и, если это необходимо, скорректировать состав и технологию его производства. К таким свойствам мягкой лекарственной формы, прежде всего, относятся реологические параметры препарата.

В данной работе изучены реологические свойства мази с цинковой солью кислоты гиалуроновой и тиотриазолином с целью определения тиксотропных свойств, экструзионной способности, консистенции и намазываемости.

Объектами исследования были образцы мази с цинковой солью кислоты гиалуроновой и тиотриазолином, реологические свойства которых изучали на приборе «Rheotest-2» с коаксиальными цилиндрами.

На основании проведенных исследований построены реограммы образцов мази с цинковой солью кислоты гиалуроновой и тиотриазолином на оптимумах намазываемости и консистентных свойств. При анализе этих кривых видно, что кривые течения мази не выходят за пределы оптимумов. Это свидетельствует о принадлежности мази к структурированным системам и она обладает тиксотропными свойствами, удовлетворительными показателями намазываемости и консистенции.

THE STUDY OF THE RHEOLOGICAL PROPERTIES OF THE OINTMENT WITH
ZINC SALT OF HYALURONIC ACID AND THIOTRIAZOLIN

Key words: ointment, zinc salt of hyaluronic acid, thiotriazolin, rheological properties

A B S T R A C T

Physical and physical-chemical properties of soft medicinal forms for topical use should be investigated at the stage of their preparation for implementation in industrial production. This allows adequate and comprehensive assessment of consumption characteristics of the drug, developed and, if necessary, adjustment the composition and technology of its production. Such properties of soft dosage forms primarily include rheological parameters of preparation.

In the present study the rheological properties of the ointment with a zinc salt of hyaluronic acid and thiotriazolin have been examined to determine thixotropic properties, extruding ability, texture and spreadability.

The objects of the study were samples of the ointment with zinc salt of hyaluronic acid and thiotriazolin, which rheological properties investigated on the unit «Rheotest-2» with coaxial cylinders.

Basing on the studies plotted rheograms of sample ointments with zinc salt of hyaluronic acid and thiotriazolin on the spreadability and consistency properties optima. In the analysis of these curves it is clear that ointments flow curves do not go beyond the optima. This demonstrates the attribution of the ointment to structured systems and it possesses thixotropic properties, satisfactory spreadability and consistency indicators.

Електронна адреса для листування з автором: glad_e@i.ua

УДК 547.792'367.03/.04.057

Ю. Г. САМЕЛЮК, здобувач, А. Г. КАПЛАУШЕНКО, д-р фарм. наук, доцент
Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ГІДРАЗИДІВ ТА ІЛІДЕНГІДРАЗИДІВ 2-(5-(4-МЕТОКСИФЕНІЛ), (3,4,5-ТРИМЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО) АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ

Ключові слова: 1,2,4-триазол, синтез, гідразиди, іліденгідразиди

В плані синтезу похідних 3-тіо-1,2,4-триазолу за останні десятиріччя напрацьовано досить потужний матеріал. Цей факт зумовлено тим, що 1,2,4-триазоли використовують не тільки з метою створення лікарських засобів, а також для виготовлення різноманітної продукції, яку широко застосовують у сільському господарстві, промисловості різноманітних галузях науки тощо.

Арсенал сучасної медицини містить численну кількість препаратів – похідних 1,2,4-триазолу з найрізноманітнішим спектром біологічної дії.

Метою наших досліджень було вивчення гідразидів та іліденгідразидів 1,2,4-триазол-3-ілтїоацетатних кислот, що містять в положенні 5 ядра 1,2,4-триазолу метоксифенільні радикали, а саме 4-метоксифенільний та 3,4,5-триметоксифенільний. Зацікавленість цією тематикою зумовлена раніше одержаними та проаналізованими даними стосовно введення в 5-R-1,2,4-триазол-3-ілтїоацетатні залишки гідразиногрупи, які виявили протимікробну та протитуберкульозну дію [3].

Матеріали та методи дослідження

В роботі використано хімічні методи (реакції гідразінолізу, каталітичної конденсації), фізико-хімічні методи (елементний аналіз, ІЧ- і УФ-спектрофотометрія, ПМР- та мас-спектрометрія, тонкошарова хроматографія).

Протимікробну активність вивчали на кафедрі мікробіології і вірусології Запорізького державного медичного університету (зав. кафедри д-р мед. наук Камишний О. М.) у дослідях *in vitro* методом «серійних розведень» на рідкому живильному середовищі. Як живильне середовище використовували амінопептид, попередньо розведений водою, рН середовища – 7,2. Як еталон порівняння використовували етакридину лактат.

Результати дослідження та обговорення

Синтетична та фізико-хімічна частина досліджень

Гідразиди карбонових кислот знаходять широке застосування в медичній практиці [2, 4] як засоби для лікування туберкульозу, вірусних інвазій тощо. Тому, займаючись пошуком біологічно активних речовин серед S-похідних 5-(R)-1,2,4-триазол-3-тіонів, вважали за доцільне одержати гідразиди 5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіоацетатних кислот та вивчити їх біологічну дію.

Синтез гідразидів можна здійснити декількома методами (рис. 1) [2, 3]. Перший метод передбачає одержання гідразиду через проміжну стадію етерифікації відповідної 2(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтїо) ацетатної кислоти.

Другий метод передбачає утворення гідразиду з 2(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетату додаванням гідразину гідрату в безводному спиртовому середовищі за помірного нагрівання (65–70 °C). Третій метод передбачає взаємодію 2(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетату з тіоніл хлоридом в безводному спиртовому середовищі, що супроводжується утворенням хлорангідриду 2(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетатної кислоти. Гідразиди виділяють додаванням водного розчину гідразину до одержаного хлорангідриду. Спираючись на власні дослідження слід зазначити, що найоптимальнішим є метод двостадійного синтезу (рис. 1), який передбачає одержання спочатку складних естерів відповідних кислот їх 10-годинним нагріванням з надлишком спирту в присутності каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти і подальшим гідрозинолізом одержаних складних естерів, оскільки синтезовані речовини мають високий вихід, а проміжні продукти синтезу нетоксичні (табл. 1).

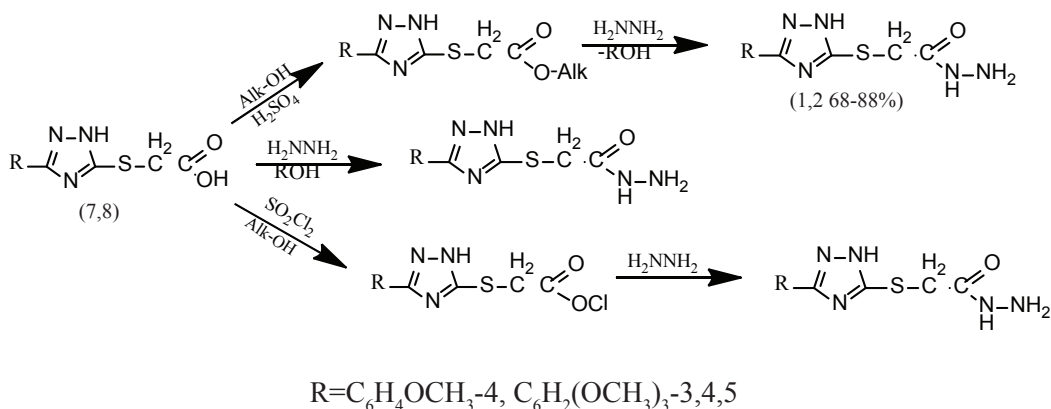


Рис 1. Синтез гідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетатних кислот

Як відомо з джерел літератури [2, 4], іліденгідразиди карбонових кислот виявляють спазмолітичну, антиоксидантну активність, знаходять застосування в синтетичній і аналітичній хімії.

В зв'язку з цим вважали за доцільне синтезувати іліденгідразиди 2-(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-іло) ацетатних кислот і вивчити їхню біологічну активність.

Як вихідні речовини для синтезу використовували одержані раніше гідразиди 2-(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-іло)ацетатних кислот (1, 2). У разі взаємодії цих гідразидів з карбонільними сполуками в концентрованій ацетатній кислоті протягом 12 год одержували відповідні іліденгідразиди 2-(5-R-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетатних кислот (рис. 2, табл. 1).

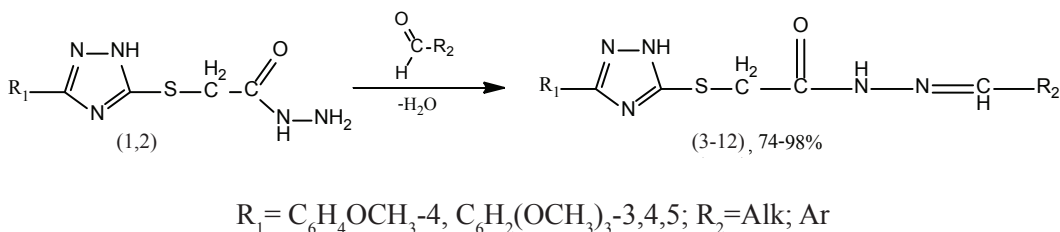
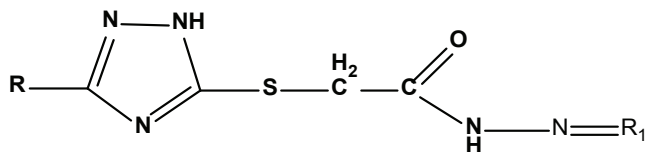


Рис 2. Синтез іліденгідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетатних кислот

Таблиця 1

Фізико-хімічні константи гідразидів та іліденгідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетатних кислот



№ сполуки	R	R ₁	Т. пл., °С	Бруто- формула	Вихід, %
1	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	H ₂	270	C ₁₁ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	96
2	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	H ₂	172	C ₁₃ H ₁₇ N ₅ O ₄ S	76
3	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₇ H ₅ Cl	190	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₅ O ₂ S	75
4	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₈ H ₈ O	243	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	85
5	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₉ H ₁₁ N	215	C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O ₂ S	77
6	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	162	C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₄ S	83
7	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₁₁ H ₈ O	228	C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	92
8	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₁₁ H ₁₄ O ₂	168	C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₄ S	88
9	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₁₄ H ₁₀ N ₂	235	C ₂₈ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	82
10	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	C ₈ H ₈ O	162	C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₅ S	79
11	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	C ₁₁ H ₁₄ O ₂	182	C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₆ S	87
12	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	C ₁₄ H ₁₀ N ₂	250	C ₂₇ H ₂₅ N ₇ O ₄ S	70

Будову синтезованих іліденгідразидів підтверджено елементним аналізом (табл. 2), ІЧ-спектроскопією (табл. 3), а їх індивідуальність – хроматографічним методом [5].

Таблиця 2

Результати визначення елементного складу гідразидів та іліденгідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетатних кислот

№ сполуки	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	47,30	4,69	25,07	11,48	47,11	4,55	25,11	11,37
2	43,94	4,82	19,71	9,02	23,87	4,69	19,81	8,98
3	57,25	4,82	17,62	8,07	57,25	4,77	17,33	8,12
4	58,01	5,59	15,37	7,04	57,93	5,69	15,44	7,12
5	60,96	4,42	16,16	7,40	61,08	4,25	16,37	7,14
6	59,66	4,64	15,04	5,9	59,12	4,43	15,27	5,87
7	53,80	4,01	17,43	7,98	53,44	4,18	17,05	7,73
8	55,13	5,07	15,31	7,01	55,23	5,18	15,44	7,35
9	62,10	4,38	20,28	6,63	62,22	4,30	20,47	6,51
10	60,96	4,42	16,16	7,40	61,08	4,25	16,37	7,14
11	58,52	5,40	20,47	7,81	58,37	5,34	20,51	7,64
12	55,91	5,67	13,58	6,22	56,03	5,78	13,34	6,45

Т а б л и ц я 3

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах гідразидів та іліденгідразидів
2-(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)
ацетатних кислот

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹					
	$\nu_{\text{C=N цикл.}}$	$\nu_{\text{C=O}}^{\text{с}} \text{ OCH}_3$	$\nu_{\text{C-O-C}}$	ν_{Ar}	<div>Амід-1 Амід-2</div>	$\nu_{\text{C-S}}$
1	1511	2831	1152	1437	<div>1681 1612</div>	787
2	1499	2833	1134	1452	<div>1653 1609</div>	743
3	1508	2833	1157	1490	<div>1680 1595</div>	827
4	1501	2836	1116	1440	<div>1730 1612</div>	817
5	1499	2825	1136	1451	<div>1609 1587</div>	794
6	1485	2827	1137	1495	<div>1703 1614</div>	758
7	1485	2855	1136	1485	<div>1682 1612</div>	815
8	1495	2798	1155	1450	<div>1693 1598</div>	788
9	1503	2797	1122	1495	<div>1700 1612</div>	756
10	1512	2826	1124	1471	<div>1630 1598</div>	806
11	1523	2820	1134	1490	<div>1668 1608</div>	813
12	1520	2830	1093	1487	<div>1721 1605</div>	809

В ІЧ-спектрах гідразидів та іліденгідразидів (табл. 3) наявні смуги «Амід І» в межах 1721–1630 см⁻¹, що характеризують С=О-групи, подвійні смуги «Амід ІІ» в межах 1614–1587 см⁻¹, що характеризують коливання NH- і C-N-груп.

Експериментальна частина

Гідразиди 2-(5-R-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетатних кислот (1, 2, табл. 1)

Суміш 0,01 моль відповідного естеру 2-(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазоліл-3-тію)-ацетатної кислоти, 2 мл 40%-го розчину гідразину гідрату в 30 мл етанолу кип'ятили 4 год. Розчинник випаровували, залишок кристалізували з етанолу. Жовті кристалічні (табл. 1, 2, 3) речовини розчинні в розчинах мінеральних кислот, важко розчинні у воді й спиртах, розчинні в органічних розчинниках.

Іліденгідразиди 2-(5-R-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетатних кислот (3–12, табл. 1)

До розчину 0,01 моль відповідного гідразиду (1, 2) в 30 мл концентрованої ацетатної кислоти додавали 0,01 моль відповідного альдегіду 4-хлоробензальдегід, 2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-3-карбальдегід, 4-метоксибензальдегід, 7-нітро-2-феніл-1,2,3,3а-тетрагідробензо[d]піроло[2,1-b]тіазол-1-карбальдегід,

4-гідрокси-3-метокси-5-нітробензальдегід, 2,4-дистоксибензальдегід, 4-етокси-3-метоксибензальдегід, 4-(диметиламіно)бензальдегід, 2-хлорохінолін-3-карбальдегід), суміш залишали за кімнатної температури на 12 год, осади сполук 3–12 відфільтровували, промивали ефіром і висушували. Одержані таким чином іліденгідрозиди 2-(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетатних кислот 3–11 (табл. 1, 2) являють собою жовті (3–6, 8–12) або помаранчеві (7) кристалічні речовини важкорозчинні у воді й органічних розчинниках. Для аналізу сполуки очищені з суміші диметилформамід–вода 1:1.

У ході виконання роботи досліджена протимікробна активність, встановлена закономірність зв'язку між хімічною будовою та біологічною дією синтезованих сполук. Результати дослідження свідчать, що введення метоксифенільного радикала в 5 положення ядра триазолового циклу значно підвищує показники протимікробної активності. Найбільшу протимікробну активність виявляють речовини з 3,4,5-триметоксифенільним радикалом. За результатами досліджень протимікробної активності нами отримано позитивне рішення (№U 2013-04373) на патент України.

В и с н о в к и

1. Проведено цілеспрямований синтез 12 нових сполук.
2. Будову синтезованих речовин підтверджено елементним аналізом, ІЧ-спектроскопією, а їх індивідуальність – хроматографічним методом.
3. Досліджено протимікробну активність отриманих сполук, при цьому встановлена закономірність впливу метоксифенільних радикалів на протимікробну дію.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Каплаушенко А. Г., Парченко В. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей іліденгідрозидів 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетатних кислот // Фармац. журн. – 2009. – № 2. – С. 120–124.
2. Куліш С. М., Книш Є. Г., Панасенко О. І., Лісничка А. М. Вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей іліденгідрозидів 2-(5-(піридин-2-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетатних кислот // Запорозж. мед. журн. – 2006. – Т. 1, № 5. – С. 144–146.
3. Георгиевский Г. В. Биологическая активность производных 1,2,4-триазола // Фармаком. – 2006. – № 3. – С. 27–31.
4. Каплаушенко А. Г., Парченко В. В., Маковик Ю. В. и др. Изучение некоторых особенностей синтеза и биологической активности в ряду замещенных 4-амино, 3-моно-(3,5-дибром)-1,2,4-триазолов и 5-R-2,4-дигидро-1,2,4,-триазол-3-тионов / Вінницький нац. мед. ун-т. – Вінниця, 2005. – С. 6–7.
5. Казицына Л. А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. – 236 с.
6. Bei Yan, Guang Wang-Ji, Jian-guo Sun et al. Determination of 5-n-Butyl-4-{4-[2-(1H-tetrazole-5yl)-1H-pyrrol-1-yl]phenylmethyl}-2,4-dihydro-2-(2,6-dichloridephenyl)-3H-1,2,4-triazol-3-one, a New Angiotenzin Type 1 Receptor Antagonistin Rat Plasmaby LC-ESI-MS: Applicationto Pharmacokinetic Studies // Chromatographia. – 2007. – V. 66, N 1–2. – P. 55–56.

Надійшла до редакції 1.07.2013.

СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ГИДРАЗИДОВ И ИЛИДЕНГИДРАЗИДОВ 2-(5-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ),
(3,4,5-ТРИМЕТОКСИФЕНИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТИО) АЦЕТАТНЫХ КИСЛОТ

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, синтез, гидразиды, илиденгидразиды

А Н Н О Т А Ц И Я

Научная статья посвящена важной проблеме фармацевтической науки, а именно – разработке новых, малотоксичных и высокоэффективных отечественных лекарственных средств с широким спектром биологической активности, которые могли бы конкурировать с дорогими импортными препаратами, что является одним из актуальных заданий фармацевтической науки.

Основная цель работы – поиск новых высокоэффективных и малотоксичных соединений с потенциальной фармакологической активностью, установление закономерностей взаимосвязи между химическим строением и биологическим действием новых соединений на основе S-производных 5-(4-метоксифенил), (3,4,5-триметоксифенил)-1Н-1,2,4-триазол-3-тиона.

В работе использованы химические и физико-химические методы (элементный анализ, ИК- и УФ-спектрофотометрия, ПМР- и мас-спектрометрия, тонкослойная хроматография). Противомикробную активность изучали на кафедре микробиологии и вирусологии Запорожского государственного медицинского университета *in vitro* методом «серийных разведений» на жидкой питающей среде.

Разработаны препаративные методы синтеза, синтезировано, установлено строение и индивидуальность, изучены физико-химические свойства 5-(4-метоксифенил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 5-(3,4,5-триметоксифенил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 2-(5-(4-метоксифенил), (3,4,5-триметоксифенил)-1,2,4-триазол-3-илтио) ацетатных кислот, их гидразидов и илиденгидразидов. Изучена противомикробная активность синтезированных соединений.

Изучение противомикробной активности новых синтезированных соединений позволило установить влияние наличия и характера заместителей на данный вид действия. Исследования показали, что введение метоксифенильного радикала в 5 положение ядра триазолового цикла значительно повышает показатели противомикробной активности. Наибольшую противомикробную активностью проявляют вещества с 3,4,5-триметоксифенильным радикалом.

Разработаны препаративные методы синтеза гидразидов и илиденгидразидов 2-(5-R-1,2,4-триазол-3-илтио) ацетатных кислот, которые стали полупродуктами для получения бензилиденгидразидов.

Проведено подтверждение строения, установление индивидуальности и чистоты полученных веществ при комплексном использовании химических превращений, встречного синтеза, элементного анализа, ИК-спектрометрии, ПМР-спектроскопии, мас-спектрометрии тонкослойной хроматографии.

Исследована противомикробная активностью полученных соединений, при этом установлена закономерность влияния метоксифенильных радикалов на противомикробное действие.

THE SYNTHESIS AND PHYSICAL-CHEMICAL RESEARCH OF
HYDRAZIDES AND YLIDENHYDRAZIDES OF 2-(5-(4-METHOXYPHENYL),
(3,4,5-THREEMETHOXYPHENYL)-1,2,4-TRIAZOLE-3-ILTHIO) ACETATE ACIDS

Key words: 1,2,4-triazole, synthesis, hydrazides, ylidenhydrazides

ABSTRACT

This scientific article is devoted to the important issue of pharmaceutical science – namely, the development of new, low-toxic and highly-efficient medicaments with a wide spectrum of biological activity which could compete with expensive imported medicaments, and this is one of the important tasks of pharmaceutical science.

The main purpose of our work is the search of new high-efficient and low-toxic compounds with potential pharmacological activities, determination of regularities between chemical structure and biological activity of new compounds based on the S-derivatives of 5-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-thione and 5-(3,4,5-threemethoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-thione.

Such chemical methods as alkylation, etherification, nucleophilic substitution and physical-chemical methods (elemental analysis, IR and UV spectrophotometry, NMR and mass spectrometry, thin-layer chromatography) have been used during our work.

The methods of synthesis, have been developed, the structure and individuality have been identified, physical-chemical properties of 5-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-thione, 5-(3,4,5-threemethoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-thione, 2-(5-(4-methoxyphenyl), (3,4,5-threemethoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio) acetate acid, their hydrazides and ylidenhydrazides have been studied.

The study of the antimicrobial activity of newly synthesized compounds has allowed to establish the influence of the presence and nature of the substituents on this type of action. Studies have shown that the introduction of a methoxyphenyl radical in the 5 position of the nucleus triazole cycle significantly increases the performance of antimicrobial activity. The largest exhibit antimicrobial activity of substance with 3,4,5-trimethoxyphenyl radical.

Preparative methods of synthesis of hydrazides and ylidenhydrazides among 2-(5-R-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate acids have been developed, these substances are intermediates for benzylydenhydrazides.

The verification of the structure has been conducted, the identity and purity of the substances have been obtained by using the complex of chemical transformations, counter synthesis, elemental analysis, IR spectroscopy, NMR spectroscopy, mass spectrometry, and thin layer chromatography.

Antimicrobial activity of the obtained compounds with established law methoxyphenyl radical impact on antimicrobial action was been investigated. The application for patent of Ukraine by results of biological tests has been issued.

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

ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ СКАНУВАЛЬНОЇ КАЛОРИМЕТРІЇ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ЯКОСТІ ФІЛЬТРАЦІЇ НА ПРИКЛАДІ ПРЕПАРАТУ «ЛЕСФАЛЬ»

Ключові слова: парентеральні препарати, фільтрація, якість, диференціальна сканувальна калориметрія

Для парентеральних препаратів в формі розчинів, які не піддають термічній стерилізації, використовують стерилізуючу фільтрацію. Втрати основних і допоміжних речовин на цій стадії виробництва можуть становити 3–5%.

У ході розроблення препарату «Лесфаль» використовували фільтри Kleenpak Capsule Filters компанії Pall Corporation (Part number: KA2DFLP1S; LOT NO: IN5441, LOT NO: IN8854 та LOT NO: IS5774) та DEMICAP PROPOR PES 0,20 micron компанії Domnick hunter (LOT NO: 1212538).

Було визначено основні параметри фільтрації та встановлено втрати основних і допоміжних речовин, які становили 2–3%. Але під час напрацювання трьох дослідно-промислових серій препарату «Лесфаль», після фільтрації (KA2DFLP1S; LOT NO: IN 5441, LOT NO: IN8854) першої серії втрати консерванту становили більш ніж 15%. Під час фільтрації другої серії (KA2DFLP1S; LOT NO: IS5774) втрати становили 3%. Третю серію профільтрували на фільтрі DEMICAP PROPOR PES, і втрати становили 2%.

За результатами напрацювання трьох дослідно-промислових серій було зроблено припущення, що причиною сорбції консерванту (втрати) є фільтр, а саме його теплофізичні характеристики.

Метою нашої роботи було визначення можливості застосування диференційної сканувальної калориметрії (ДСК) для оцінки якості фільтрації препарату «Лесфаль», а саме для з'ясування причин втрати консерванту.

Для дослідження фільтрів методом ДСК було взято нові фільтри тих самих серій, що і під час напрацювання дослідно-промислових серій препарату «Лесфаль».

Диференціальна сканувальна калориметрія є найпопулярнішим методом теплофізичних досліджень [1]. ДСК є відносно новим методом – його появу у тому вигляді, в якому він існує сьогодні, можна датувати 1963 р. Загалом, в науці у разі використання терміна «ДСК» мають на увазі одержання якісної калориметричної інформації про матеріал під час його лінійного/ступеневого нагрівання або охолодження. Першочерговими напрямками застосування ДСК є полімерна та фармацевтична галузі, а також органічна та неорганічна хімія. Важливим також є використання ДСК у колоїдній та біолоїдній хімії, медицині, біології та генетиці. Найголовнішими перевагами методу ДСК є легкий та швидкий шлях визначення фізико-хімічних процесів та процесів перетворення, що відбуваються у матеріалі.

Існують дві різні методики ДСК, що базуються на принципах компенсації енергії

та теплового потоку. У наших дослідженнях використовували лише методику теплового потоку, яка історично розвинулась як частина диференційного термічного аналізу.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами випробовувань були матеріали фільтрів Kleenpak Capsule Filters компанії Pall Corporation (Part number: KA2DFLP1S; LOT NO: IN5441, LOT NO: IN8854 та LOT NO: IS5774) та DEMICAP PROPOR PES 0,20 micron компанії Domnick hunter (LOT NO: 1212538; нового та що був у використанні – б/в).

Для проведення випробовувань фільтри було розгерметизовано та препаровано. З кожного фільтра було вирізано по три зразка матеріалу фільтрів масою ~ 6–10 мг кожний зверху, зсередини та знизу фільтрів, які позначені як *верх*, *середин* та *низ* відповідно для кожного з фільтрів, надалі позначені за власними номерами (LOT NO).

Зразки до вимірювань кондиціонували за нормальних умов за температури 19 °C протягом 24 год. Визначення теплофізичних характеристик матеріалу фільтрів здійснювали методом ДСК на приладі DSC Q2000 виробництва компанії TA Instruments (США) в інертній атмосфері (азот газоподібний підвищеної чистоти, ГОСТ 9293-74, за сертифікатом якості № 23 від 09. 04. 2012) у діапазоні температур від –90 °C до +300 °C з постійною швидкістю нагріву/охолодження 20 °C/хв. Прилад DSC Q2000 сертифіковано компанією TA Instruments (США) відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2000. Точність вимірювань по температурі була $\pm 0,01$ °C, по тепловому потоку – $\pm 0,01$ Дж/г. Зважування зразків для розрахунку теплофізичних характеристик матеріалу фільтрів робили на електронних вагах ANG50C з точністю 0,0001 г. Після зважування зразки вміщували в алюмінієву кювету, яку вміщували в вимірювальну комірку приладу DSC Q2000 TA Instruments.

Результати дослідження та обговорення

Результати проведених теплофізичних випробовувань наведено на термограмах (рис. 1–7). З одержаних термограм за допомогою програмного забезпечення Universal Analysis V4.7 (компанія TA Instruments) розраховували теплофізичні характеристики матеріалу фільтрів (табл. 1, 2).

З табл. 1 видно, що зразки з фільтрів Kleenpak Capsule Filters компанії Pall Corporation LOT NO: IN5441 та LOT NO: IN8854 мають деякі відмінності в теплофізичних характеристиках. Так, значення середніх величин температур склування T_g , плавлення T_m та кристалізації T_c для фільтрів LOT NO: IN5441 та LOT NO: IN8854 відрізняються на 1–2 градуси. Також є різниця в величинах стрибка теплоємності ΔC_p під час склування. З термограм кожного зразка матеріалу фільтрів LOT NO: IN5441 (рис. 1) та LOT NO: IN8854 (рис. 2) видно, що кожний зразок має одну температуру склування T_g аморфної фази, та нечітко розділений пік плавлення T_m , що свідчить про наявність принаймні двох типів кристалітів, яким відповідають два чітко розділені піки кристалізації (T_{c1} та T_{c2}). Піки кристалізації (T_{c1} та T_{c2}) зразків матеріалу фільтрів LOT NO: IN8854 змінюють форму (відношення півширини до висоти піку) залежно від місця забору зразка (зверху, зсередини чи знизу), особливо для середини зразка.

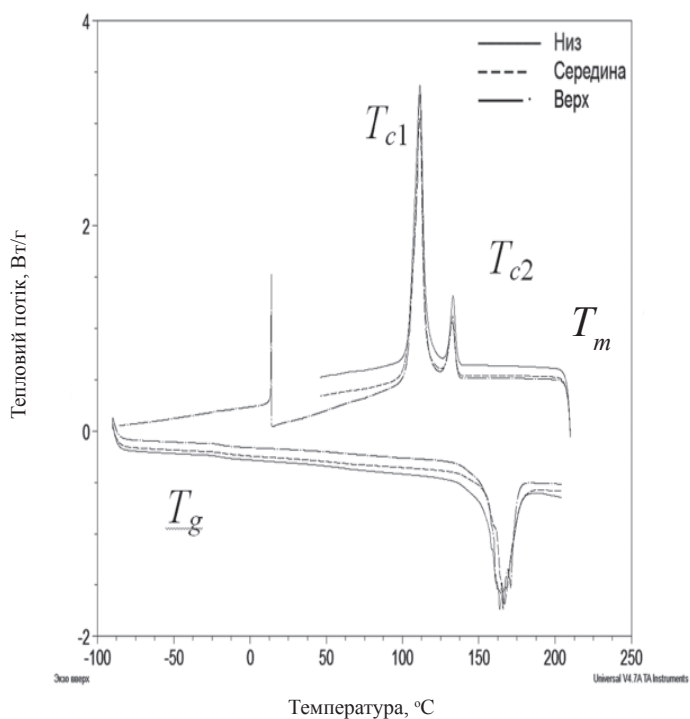


Рис. 1. Термограми зразків матеріалу фільтра LOT NO: IN5441

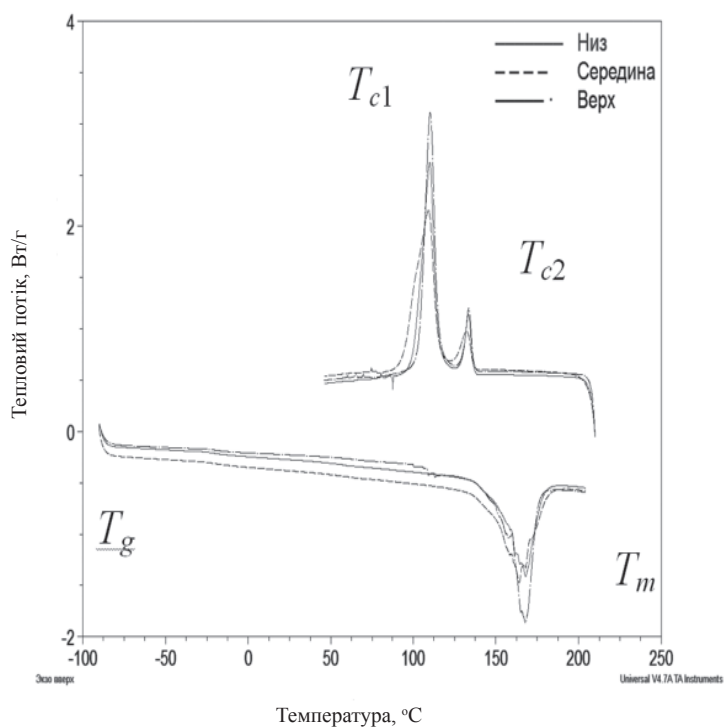


Рис. 2. Термограми зразків матеріалу фільтра LOT NO: IN8854

**Теплофізичні характеристики зразків матеріалу фільтрів
Kleenpak Capsule Filters компанії Pall Corporation**

Зразок LOT NO	Теплофізичні характеристики*							
	$T_g, ^\circ\text{C}$	$\Delta C_p,$ Дж/г $^\circ\text{C}$	$T_m, ^\circ\text{C}$	$H_m,$ Дж/г	$T_{c1}, ^\circ\text{C}$	$T_{c2}, ^\circ\text{C}$	$H_c,$ Дж/г	$\alpha, \%$
IN5441 Низ	-19,13	0,0773	163,63	60,46	111,49	132,95	77,82	64
IN5441 Середина	-19,79	0,0744	166,59	59,41	111,52	132,95	74,32	62
IN5441 Верх	-19,80	0,0792	165,87	61,16	111,48	132,51	79,51	64
IN5441 Середній	-19,57	0,0780	165,4	60,3	111,5	132,8	77,2	63
IN8854 Низ	-20,04	0,0836	167,87	56,08	109,99	133,38	71,53	59
IN8854 Середина	-20,24	0,0882	164,06	60,49	109,17	133,08	75,37	64
IN8854 Верх	-20,86	0,0820	167,90	65,37	109,31	133,38	73,98	68
IN8854 Середній	-20,38	0,0846	166,6	60,6	109,5	133,2	73,6	64
IS5774 Низ	-22,98	0,0681	165,30	40,90	110,08	133,47	58,78	44
IS5774 Середина	-21,57	0,0759	158,88	54,72	110,09	133,44	65,83	57
IS5774 Верх	-24,68	0,0805	166,69	49,88	110,81	133,31	67,70	52
IS5774 Середній	-23,08	0,0748	163,62	48,5	110,33	133,41	64,10	51

П р и м і т к и: * T_g – температура склування, ΔC_p – стрибок теплоємності під час склування, T_m – температура плавлення, H_m – ентальпія плавлення, T_{c1} та T_{c2} – температури кристалізації, H_c – сумарна ентальпія кристалізації, α – ступінь кристалічності.

Для матеріалу фільтра LOT NO: IN5441 форма піків кристалізації зберігається для всіх трьох зразків. Також виявлено, що зразки матеріалу фільтра LOT NO: IN8854 мають додаткові теплові ефекти незначної інтенсивності, які відсутні на термограмах зразків матеріалу фільтра LOT NO: IN5441. Збільшену частину термограми зразків матеріалу фільтра LOT NO: IN8854, яка містить зазначені ефекти, наведено на рис. 3.

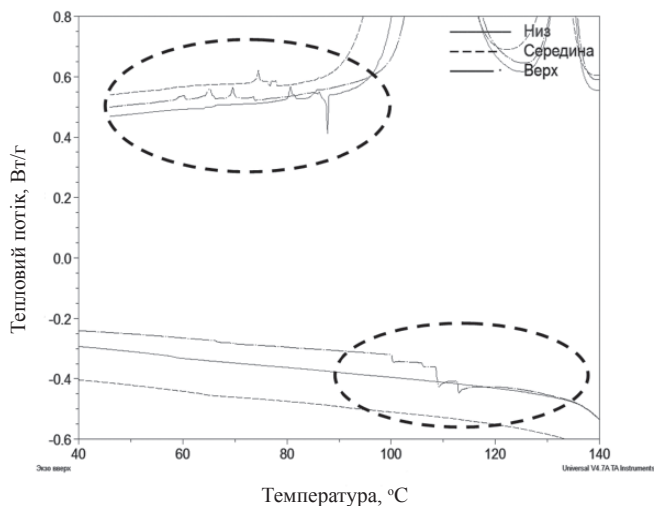


Рис. 3. Збільшена частина термограми зразків матеріалу фільтра
LOT NO: IN8854

Для зразків матеріалу фільтра LOT NO: IS5774 (рис. 4, табл. 1) видно, що кожний зразок має температуру силювання T_g аморфної фази, яка дещо відрізняється залежно від місця відбору, та не чітко розділений пік плавлення T_m , що свідчить про наявність принаймні двох типів кристалічної структури, яким відповідають два чітко розділені піки кристалізації (T_{c1} та T_{c2}) різної інтенсивності залежно від місця відбору. Значення середніх величин температури силювання T_g та плавлення T_m відрізняються на 1–2 градуси залежно від місця відбору зразка, при цьому наявна різниця в величинах стрибка теплоємності ΔC_p під час склування. Піки кристалізації (T_{c1} та T_{c2}) зразків матеріалу фільтра LOT NO: IS5774 не змінюють форму (відношення півширини до висоти піка) залежно від місця забору зразка (зверху, зсередини чи знизу), але зразки мають суттєво різну ступінь кристалічності, яка відображається в значеннях H_c . Також для зразків матеріалу фільтра LOT NO: IS5774 виявлено теплових екзотермічних ефектів незначної інтенсивності в області температур 60–100 °C за лінійного охолодження.

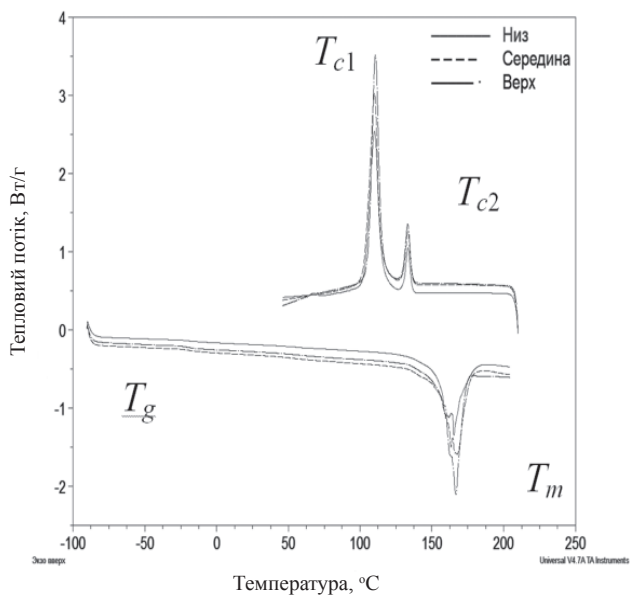


Рис. 4. Термограми зразків матеріалу фільтра LOT NO: IS5774

Збільшену частину термограми зразків матеріалу фільтра LOT NO: IS5774, яка містить зазначені ефекти, наведено на рис. 5.

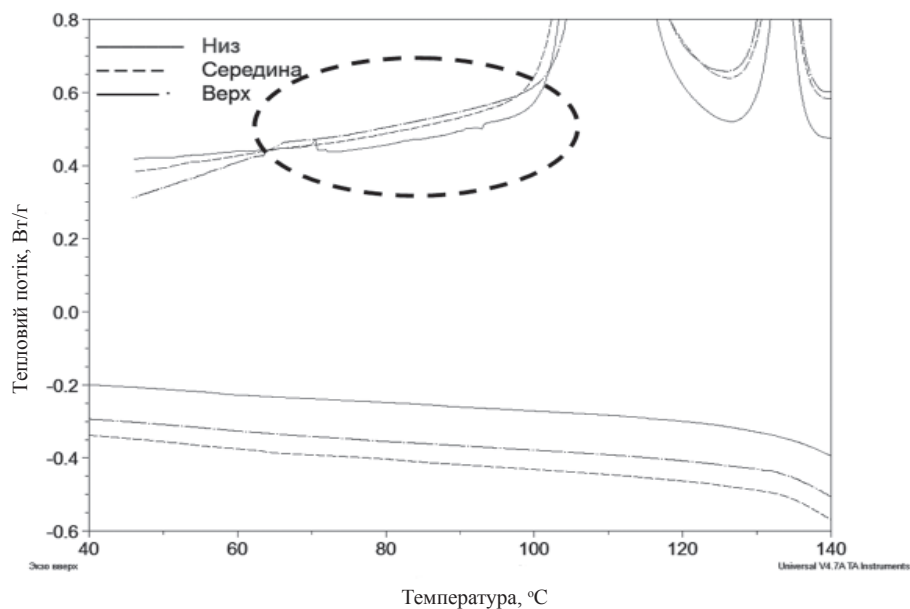


Рис. 5. Збільшена частина термограми зразків матеріалу фільтра LOT NO: IS5774

Суттєвим чином за теплофізичною поведінкою та теплофізичними характеристиками від зразків матеріалу фільтрів Kleenpak Capsule Filters компанії Pall Corporation відрізняються зразки матеріалу фільтрів DEMICAP PROPOR PES 0,20 micron компанії Domnick hunter. З термограм (рис. 6, 7), а також табл. 2 видно, що кожний зразок має температуру склування T_g аморфної фази, яка дещо відрізняється залежно від місця відбору, при цьому спостерігається різниця в величинах стрибка теплоємності ΔC_p під час склування для нового і б/в фільтрів.

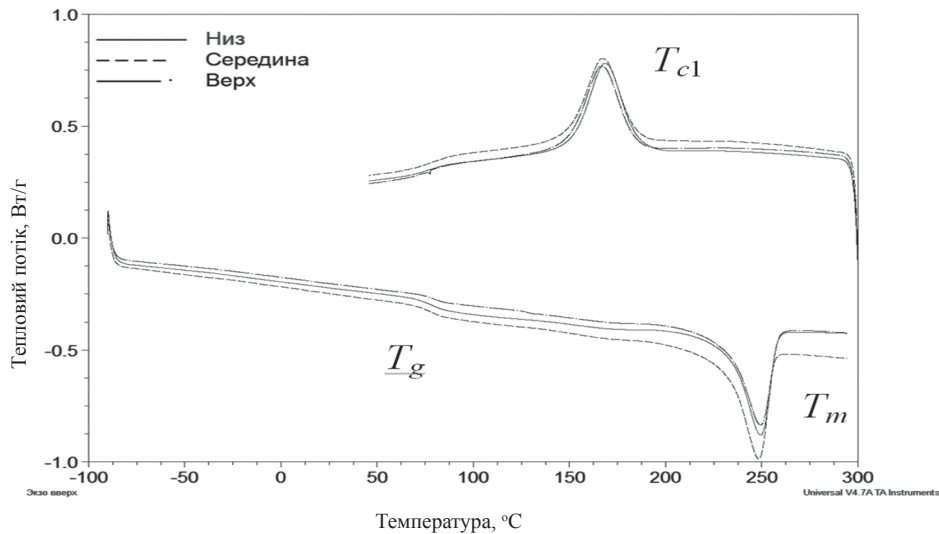


Рис. 6. Термограми зразків матеріалу фільтра LOT NO: 1212538 (нового)

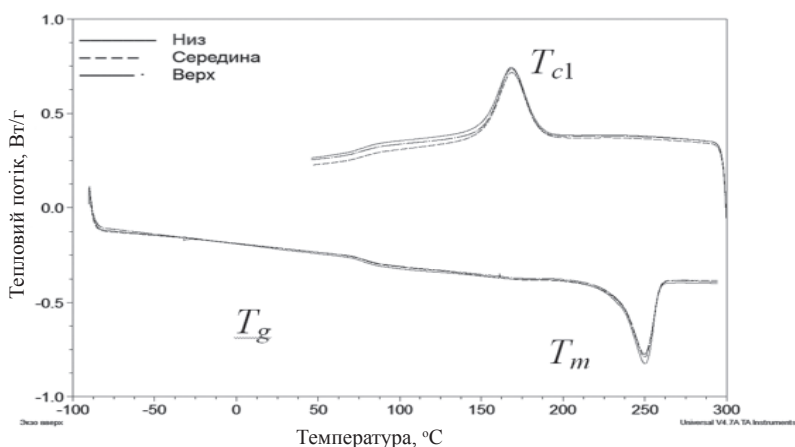


Рис. 7. Термограми зразків матеріалу фільтра LOT NO: 1212538 (б/в)

Загалом, власне для самого фільтра LOT NO: 1212538 значення середніх величин температури склування T_g та плавлення T_m для нового і б/в зразків суттєво не відрізняються. Зразки мають один чіткий пік кристалізації (T_{cl}), який не змінює форми (відношення півширини до висоти піку) та інтенсивності залежно від місця забору зразка (зверху, зсередини чи знизу), при цьому зразки мають різний ступінь кристалічності для нового і б/в фільтрів, який відображається в значеннях H_c .

Т а б л и ц я 2

**Теплофізичні характеристики зразків матеріалу фільтра DEMICAP
PROPOR PES 0,20 micron компанії Domnick hunter**

Зразок	Теплофізичні характеристики*						
	$T_g, ^\circ C$	$\Delta C_p, \frac{Дж}{г^\circ C}$	$T_m, ^\circ C$	$H_m, \frac{Дж}{г}$	$T_{cl}, ^\circ C$	$H_c, \frac{Дж}{г}$	$\alpha, \%$
1212538 Низ	79,01	0,1724	249,42	25,69	168,51	27,10	24
1212538 Середина	78,96	0,1704	248,19	24,97	167,11	25,22	22
1212538 Верх	78,91	0,1506	249,20	24,17	167,29	26,40	23
1212538 (новий)	78,96	0,1645	248,93	24,94	167,64	26,24	23
1212538 Низ	77,40	0,1371	249,84	23,54	168,83	24,18	21
1212538 Середина	79,38	0,1219	249,98	22,13	168,49	23,25	20
1212538 Верх	77,95	0,1206	249,80	21,80	168,29	23,78	21
1212538 б/в	78,24	0,1265	249,87	22,49	168,53	23,74	20,6

П р и м і т к и: T_g – температура склування, ΔC_p – стрибок теплоємності при склуванні, T_m – температура плавлення, H_m – ентальпія плавлення, T_{cl} – температура кристалізації, H_c – сумарна ентальпія кристалізації, α – ступінь кристалічності.

Зразки матеріалу фільтрів LOT NO: IN5441 та LOT NO: IN8854 Kleenpak Capsule Filters компанії Pall Corporation мають деякі відмінності за окремими теплофізичними характеристиками. Так, наприклад, піки кристалізації зразків матеріалу фільтра LOT NO: IN8854 змінюють форму залежно від місця забору зразка, що може говорити про неоднорідність структури полімерного матеріалу по об'єму фільтра. Наявність додаткових теплових ефектів на термограмах зразків матеріалу фільтра LOT NO: IN8854, які відсутні на термограмах зразків матеріалу фільтра LOT NO: IN5441, також є свідченням структурних неоднорідностей у матеріалі фільтра LOT NO: IN8854 порівняно з однорідною полімерною структурою матеріалу фільтра LOT NO: IN5441.

Схожу ситуацію спостерігали і для зразків матеріалу фільтра LOT NO: IS5774 Kleenpak Capsule Filters компанії Pall Corporation, тобто його теплофізичні характеристики мають деякі відмінності залежно від місця відбору. Температура склування T_g аморфної фази зразків матеріалу фільтрів LOT NO: IS5774 дещо відрізняється залежно від місця відбору зразка, а піки кристалізації (T_{c1} та T_{c2}) зразків матеріалу фільтрів LOT NO: IS5774 мають різну інтенсивність, що свідчить про відмінну ступінь кристалічності, але не змінюють форму (відношення півширини до висоти піку) залежно від місця забору зразка. Так само як і для зразків матеріалу фільтра LOT NO: IN8854, зразки матеріалу фільтра LOT NO: IS5774 мають теплові екзотермічні ефекти в області температур 100–60 °C незначної інтенсивності за лінійного охолодження, а, отже, і для цих зразків є справедливим висновок про наявність неоднорідностей структури полімерного матеріалу.

Окремим випадком є зразки матеріалу фільтрів LOT NO: 1212538 DEMICAP PROPOR PES 0.20 micron компанії Domnick hunter. Зразки самі по собі мають деякі відмінності за окремими теплофізичними характеристиками залежно від місця відбору та нового або б/в фільтрів. Температура склування T_g аморфної фази зразків матеріалу фільтрів LOT NO: 1212538 дещо відрізняється залежно від місця відбору зразків, як для нового, так і для б/в фільтрів, піки кристалізації T_{c1} зразків матеріалу фільтрів LOT NO: 1212538 мають однакову інтенсивність та відмінну ступінь кристалічності, для нового і б/в фільтрів, але не змінюють форму (відношення півширини до висоти піку) залежно від місця забору зразка, що може говорити про одноманітність самого полімерного матеріалу нового фільтра та, що важливо, деякий вплив самого процесу використання фільтра цього типу на його аморфну та кристалічну фазу.

Різниця в температурах склування T_g , плавлення T_m та кристалізації T_c між зразками фільтрів Kleenpak Capsule Filters компанії Pall Corporation та DEMICAP PROPOR PES 0.20 micron компанії Domnick hunter є безумовним свідченням відмінності самого полімерного матеріалу фільтрів. Згідно з [2, 3], значення температур склування, плавлення та кристалізації матеріалу фільтрів Kleenpak Capsule Filters компанії Pall Corporation є найбільш близьким до відповідних значень полівініліденхлориду (PVDC) або полівінілфториду (PVF), в той час як матеріал фільтрів DEMICAP PROPOR PES 0.20 micron компанії Domnick hunter за теплофізичними характеристиками є найбільш подібним до поліетилентерефталату (PET).

Висновки

1. Вивчено можливість використання методу ДСК для визначення якості фільтрації, а саме для з'ясування причин втрати основних і допоміжних речовин під час фільтрації препарату «Лесфаль».

2. Методом ДСК встановлено, що зразки досліджуваних матеріалів нових фільтрів, які використовували для фільтрації препарату «Лесфаль», мають відмінності в теплофізичних характеристиках.

3. Доведено, що причиною втрати консерванту під час фільтрації препарату «Лесфаль» є наявність додаткових теплофізичних ефектів у матеріалі фільтрів, які призводять до сорбції консерванту.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Menczel J. D., BrucePrime R. (Ed.) Thermal analysis of polymers.* – John Wiley & Sons, Hoboken, NewJersey, 2009.

2. *Brandrup J., Immergut E. H. Polymer Handbook, Third Edition.* – John Wiley & Sons, London, NewYork, 1989.

3. *Cowie J. M. G. Polymers: Chemistry and Physics of modern materials, Second Edition, Chapman & (http://www.ihvs.kiev.ua/ctia/)*

Надійшла до редакції 10. 06. 2013.

Г. И. Борщевский

ПАО «Фармак», г. Киев

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ СКАНИРУЮЩЕЙ КАЛОРИМЕТРИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАЧЕСТВА ФИЛЬТРАЦИИ НА ПРИМЕРЕ ПРЕПАРАТА «ЛЕСФАЛЬ»

Ключевые слова: парентеральные препараты, фильтрация, качество, дифференциальная сканирующая калориметрия

А Н Н О Т А Ц И Я

В работе изучена возможность использования метода дифференциальной сканирующей калориметрии для определения качества фильтрации растворов в аспекте выяснения причин потери основных и вспомогательных веществ на данной стадии производства.

Изучены теплофизические показатели (температура сканирования, прыжок теплоемкости при стекловании, температура плавления, энтальпия плавления, температура кристаллизации, суммарная энтальпия кристаллизации, степень кристалличности) материалов фильтров Kleenpak Capsule Filters компании Pall Corporation (Partnumber: KA2DFLP1S; LOT NO: IN5441, LOT NO: IN8854 и LOT NO: IS5774) и DEMICAP PROPOR PES 0,20 micron компании Domnick hunter (LOT NO: 1212538).

Целью работы было определение возможности использования дифференциальной сканирующей калориметрии для оценки качества фильтрации препарата «Лесфаль», а именно для выяснения причин потери консерванта.

Установлено, что исследуемые фильтры имеют различия в некоторых теплофизических характеристиках, которые влияют на качество фильтрации. Доказано, что наличие дополнительных теплофизических эффектов в материале фильтров приводит к сорбции консерванта при фильтрации препарата «Лесфаль».

APPLICATION METHOD DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY TO
DETERMINE THE QUALITY FILTERING OF THE MEDICINE «LESFAL»

Key words: parenteral preparations, filtering, quality, differential scanning calorimetry

A B S T R A C T

This paper studied using differential scanning calorimetry method for determining the quality filtration solutions, in terms of finding out the causes of loss of main and auxiliary substances at this stage of production.

The purpose of our work was to determine the applicability of differential scanning calorimetry for assess mentoffil tration quality of the L'esfal product, especially for establishing of cause of preservative loss.

Studied the thermal parameters (temperature scanning heat capacity jump at the glass transition, melting point, enthalpy of melting, crystallization temperature, the total enthalpy of crystallization, the degree of crystallinity) materials filter Kleenpak Capsule Filters of Pall Corporation (Part number: KA2DFLP1S; LOT NO: IN5441, LOT NO: IN8854 and LOT NO: IS5774) and DEMICAP PROPOR PES 0,20 micron of Domnick hunter (LOT NO: 1212538).

Found that investigating filters have some differences in thermal characteristics that affect the quality of filtration. It is proved that the presence of additional thermal effects in the material leads to adsorption filters for filtration preservative preparation «Lesfal».

Електронна адреса для листування з автором: O.Pavlova@farmak.ua

УДК 588.084 + 582.746.21

А. Р. ГРИЦИК, д-р фарм. наук, проф., М. В. МЕЛЬНИК, асистент

Івано-Франківський національний медичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ ТРАВИ РУТИ САДОВОЇ (*RUTA GRAVEOLENS* L.)

Ключові слова: рута садова, анатомічні ознаки, трава, листки, стебло, квітки

Траву рути садової використовують у медицині при спазмах гладких м'язів шлунка, кишечника, жовчних і сечовидільних шляхів, при запамороченні, задусі [1, 5].

Руту садову культивують переважно в південно-західній частині України як лікарську та ефіроолійну рослину [1, 2].

Трава містить алкалоїди (похідні хіноліну, фуροхіноліну, акрадину), велику кількість ефірної олії (до 1,75%), фурокумарини, смоли, акроніцин, гідроксикоричні кислоти, анісову та гравіолонову кислоти, жирні кислоти (капронову і пальмітинову), флавоноїди (від 1 до 2,2% рутину), смоли, гіркоти, дубильні речовини [4].

У джерелах літератури представлено лише загальну характеристику рослин роду Рута. Для ідентифікації лікарської сировини проведено дослідження анатомічної будови трави рути садової.

Мета нашої роботи – дослідження анатомічної будови трави рути садової для виділення основних діагностичних ознак.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження була трава рути садової, заготовлена на дослідних ділянках лікарських рослин фармацевтичного факультету ІФНМУ у фазу цвітіння в 2011 році.

Для анатомічних досліджень використовували повітряно-суху та свіжозібрану і фіксовану у суміші гліцерин–етанол–вода (1:1:1) рослинну сировину. Дослідження здійснювали за загальновідомими методами [6, 7] з використанням мікроскопів ЛОМО Р-1 (Росія) та REICHERT L.4 (Австрія) (окуляр – $\times 7$, $\times 10$, $\times 15$, об'єктиви – $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$). Отримані дані фіксували за допомогою схематичних рисунків та фотографій, зроблених фотокамерою Canon A 720 IS.

Результати дослідження та обговорення

Рута садова (*Ruta graveolens* L.) родини Рутові (*Rutaceae*) – це сизувато-зелений голий напівкущ з потужним коренем.

Морфологічний опис. За зовнішніми ознаками трава рути являє собою цільні або частково подрібнені стебла, листя, квіти (рис. 1).

Цільна сировина. Прямостоячі стебла завдовжки до 30 см, розгалужені, циліндричні, голі, сизувато-зелені. Листки чергові, залозисто-крапчасті, яйцевидно-трикутні, 2–3-перисторозсічені з видовжено оберненояйцевидними цілокрайми або дрібнозубчастими тупуватими частками, з яких середня більша і часто з виїмкою на верхівці. Колір листя яскраво-зелений з верхнього боку, блідо-зелений з нижнього боку. Квітки правильні, двостатеві у верхівковому щитковидному суцвітті (верхня квітка в суцвітті п'ятичленна, решта – чотиричленні); пелюстки жовті, на верхівці

з шоломиком, до основи раптово звужені в нігтик, угорі цілокраї або зубчасті. Плід — 4–5-гніздова коробочка з численним темно-сірим зморшкуватим насінням [1–3]. Запах специфічний. Смак гіркий.



Рис. 1. Зовнішній вигляд цільної висушеної сировини трави рути садової

Анатомічна будова стебла. Стебло рути садової зовні вкрите однорядною епідермою. В основній паренхімі периферійної частини стебла кільцем лежить велика кількість судинно-волокнистих пучків. Пучки яйцевидно-видовжені, колатеральної будови. Центральну частину стебла займає серцевина.

Анатомічна будова стебла різна залежно від того, на якій висоті зроблено поперечний зріз. На поперечному зрізі (рис. 2) квітконосної частини стебла порожнина вмістища вистелена декількома рядами витягнутих клітин і заповнена жовтуватим секретом. Верхня поверхня вмістища закрита кришечкою, яка складається із декількох дрібних епідермальних клітин, розміщених нещільно. В результаті утворення щілини проходить безперервний процес випаровування летких фракцій секрету. В міжклітинниках знаходиться світло-жовтий секрет. Волоски дрібні, одноклітинні, залозисті, які представлені окремими епідермальними клітинами, витягнутими у вигляді волоска із заокругленою верхівкою і заповнені безколірним рідким секретом.

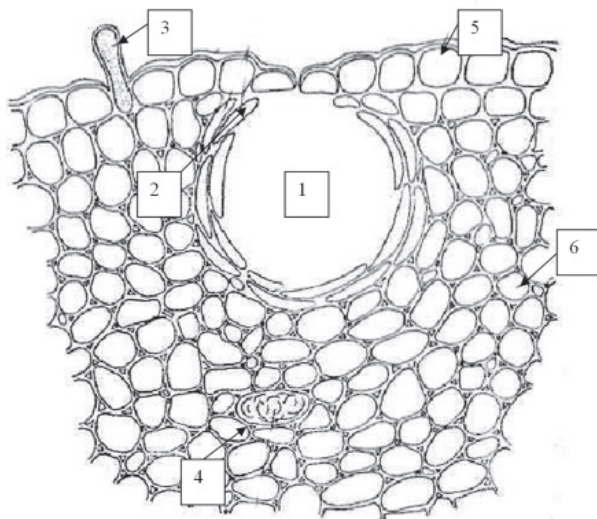


Рис. 2. Фрагмент анатомічної будови стебла рути садової:

1 – схізолізогенне вмістище; 2 – клітини, які оточують вмістище; 3 – залозистий волосок; 4 – ідіобласт; 5 – епідерміс; 6 – паренхіма

Черешок листка. Черешки листків рути садової на поперечному зрізі мають округлу форму, вираженість якої збільшується з віком органа, а також у напрямку від базальної до верхівкової частини черешка. Зовні черешок вкритий одним шаром епідермальних клітин. Базисні клітини епідерми з поверхні черешка прямиотинні, поперечно витягнуті, мозаїчно укладені з вервичкоподібними оболонками. Місцями клітини епідерми вкриті складчастою кутикулою. Судинно-волокнисті провідні пучки колатерального типу розташовані впорядковано по колу на верхівці черешка (рис. 3).

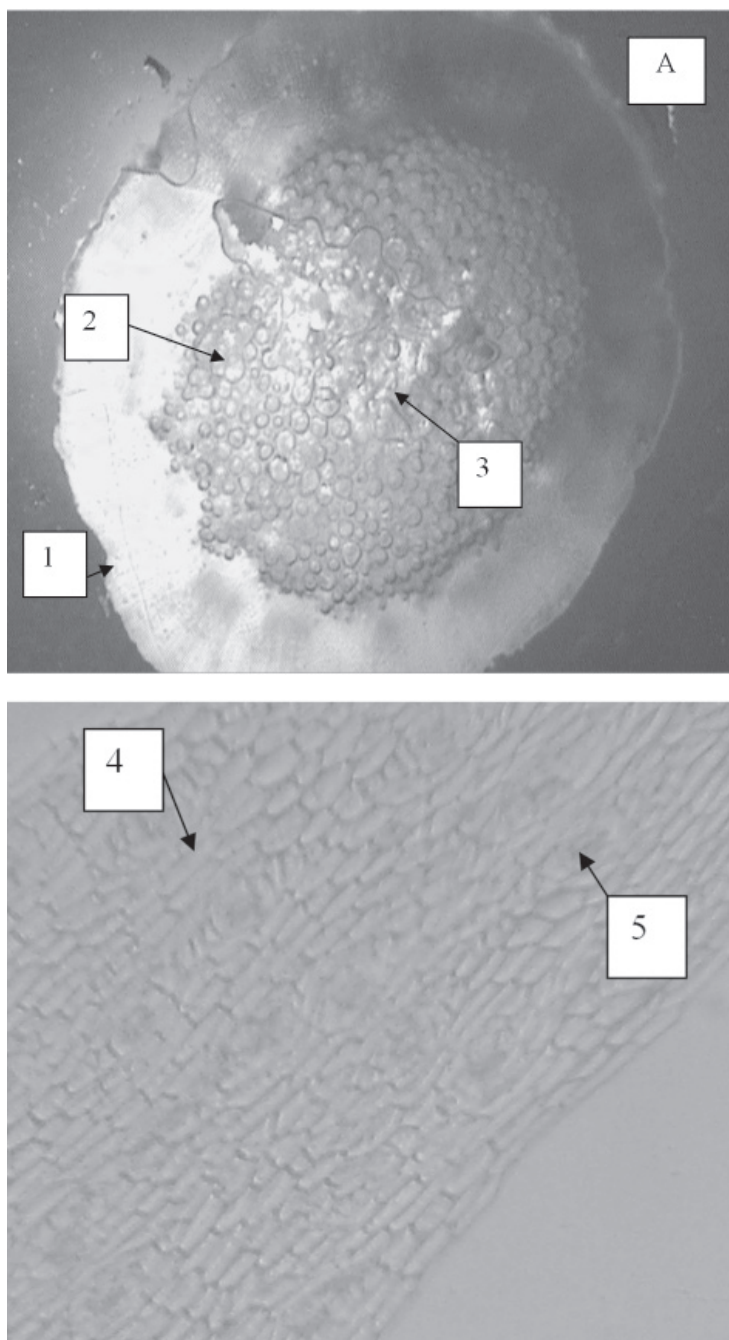


Рис. 3. Анатомічні ознаки черешка листка рути садової:
 А – поперечний зріз; Б – повздовжній зріз; 1 – епідерма, 2 – ендодерма, 3 – провідні судини, 4 – вервичкоподібне потовщення, 5 – продиховий комплекс

Листкова пластинка. У разі мікроскопічного аналізу листка рути садової з поверхні видно верхню та нижню епідерму листка. Клітини верхнього епідермісу (рис. 4) із слабохвилястими і рівномірно потовщеними оболонками, нижнього – сильнозвивистими стінками (рис. 5). Продихи розміщені на нижньому епідермісі, оточені 3–4 (рідше 2) побічними клітинами (аномоцитний тип). Вздовж жилок епідермальні клітини дрібні, прозенхімні, в окремих місцях їхні оболонки вервичкоподібно потовщенні.

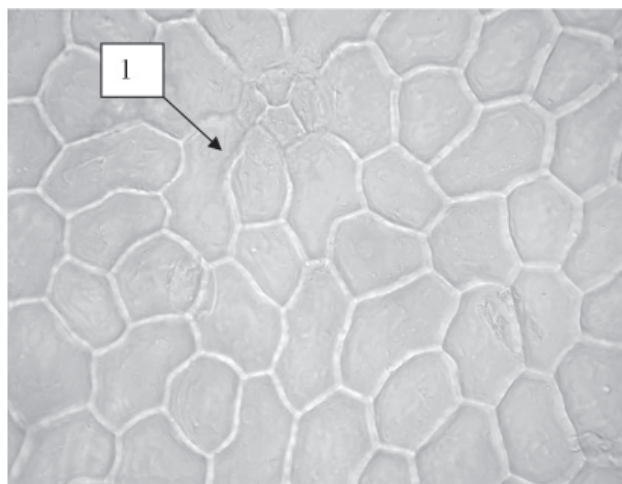


Рис. 4. Анатомічні ознаки верхнього епідермісу листка рути садової:

1 – епідерма листкової пластинки з поверхні

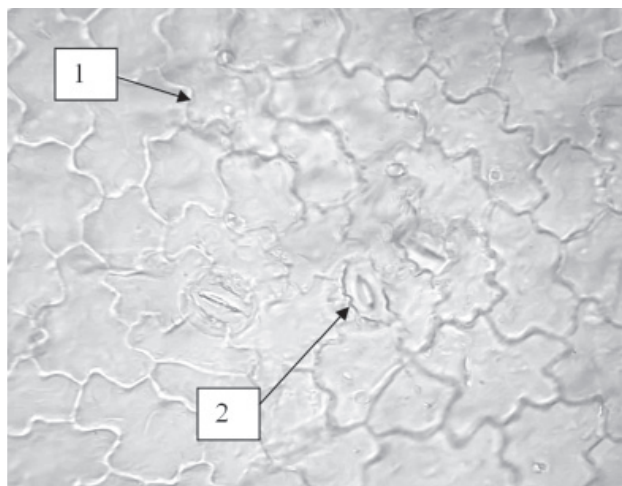


Рис. 5. Анатомічні ознаки нижнього епідермісу листка рути садової:

1 – клітини епідерми із звивистими стінками, 2 – продихи аномоцитного типу

Анатомічна будова пелюстки квітки рути садової. Під час розгляду пелюстки квітки рути садової (рис. 6) з поверхні видно витягнуті із загостреними кінцями та звивистими стінками клітини верхнього епідермісу, клітини нижнього епідермісу сильно звивисті. Продихи аномоцитного типу розміщені тільки на нижній стороні пелюстки. Пелюстки і чашолистки характеризуються наявністю друз кальцію оксалату. На поверхні пелюсток видно ефіроолійні залози, які складаються із 6 – 8 клітин, розміщених в 2 ряди і в 3–4 яруса.

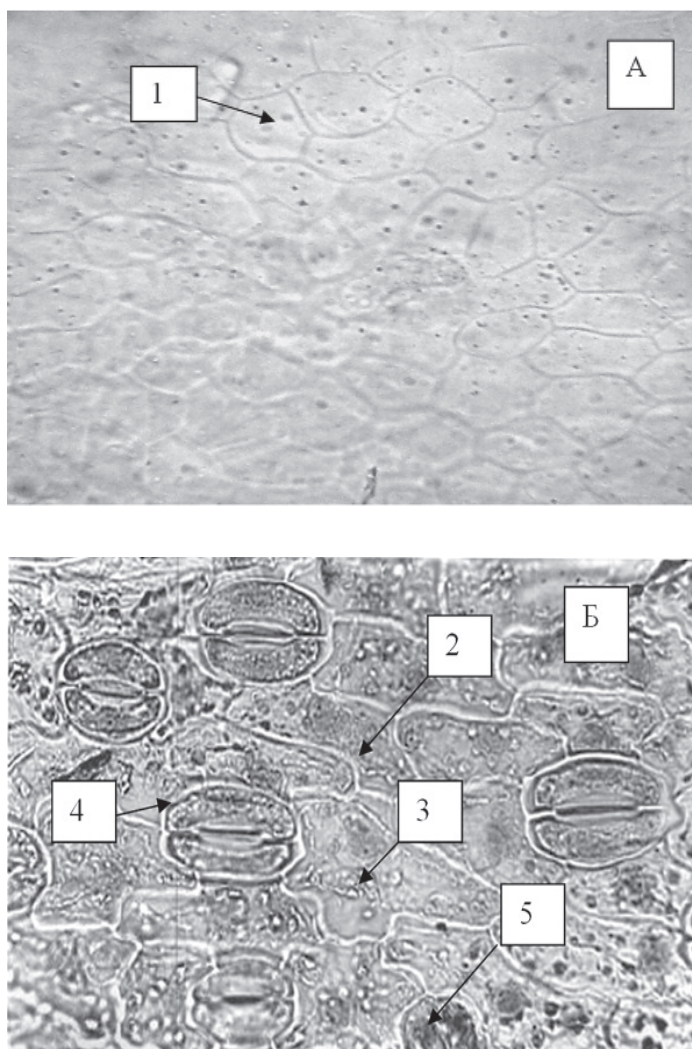


Рис. 6. **Анатомічні ознаки епідермісу пелюстки квітки рути садової:**
 А – верхній епідерміс, Б – нижній епідерміс; 1 – витягнуті із загостреними кінцями та звивистими стінками клітини, 2 – звивисті клітини, 3 – ефірноолійні залози; 4 – продири аномоцитного типу; 5 – групи друз кальцію оксалату

В и с н о в о к

Проведено анатомічне дослідження стебла, черешка, листкової пластинки та квітів рути садової та встановлено мікроскопічні діагностичні ознаки надземних органів рути садової: для стебла характерні субепідермальні схізо-лізогенні вмістища, екзогенний одноклітинний залозистий волосок та ендогенні ідіобласти; клітини верхньої епідерми листка із слабохвилястими стінками; нижньої – із звивистими; продири зустрічаються в основному на нижній стороні листка; продири комплекс аномоцитного типу.

Перспективою та практичним значенням дослідження стало використання встановлених основних анатомічних діагностичних ознак трави рути садової під час розроблення проекту методів контролю якості на лікарську рослинну сировину.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / За ред. акад. АН УРСР А. М. Гродзинського. – К.: Українська енциклопедія ім. М. П. Бажана, 1990. – С. 387–388.
2. Доброчаева Д. Н., Котов М. И., Прокурин Ю. Н. Определитель высших растений Украины. 2-е изд. – К.: Фитосоциоцентр, 1999. — С. 213–214.
3. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейство *Rutaceae* - *Elaeagnaceae*. – СПб: Наука, 1988. – С. 17–19.
4. Фармакогнозия. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения: Уч. пособие / Под ред. Г. П. Яковлева. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб.: Спец. Лит., 2010. – 863 с.
5. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія. – К.: ТОВ «Рада», 2006. – 656 с.
6. Фурст Г. П. Методы анатомо-гистохимического исследования растительных тканей. – М.: Наука, 1979. – 154 с.
7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доп. 2. – Харків : РІРЕГ, 2008. – 618 с.

Надійшла до редакції 01.06.2013.

А. Р. Грицьук, М. В. Мельник

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

ИССЛЕДОВАНИЕ АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЕ ТРАВЫ РУТЫ САДОВОЙ (*RUTA GRAVEOLENS* L.)

Ключевые слова: рута садовая, анатомические признаки, трава, листья, стебель, цветки

А Н Н О Т А Ц И Я

Актуальным является исследование анатомического строения травы руты садовой в связи с тем, что изучена и представлена в литературе лишь общая характеристика морфологических признаков вегетативных органов растений рода Рута.

Микроскопический анализ проведен по общим методикам с использованием микроскопов ЛОМО Р-1 (Россия) и REICHERT L.4 (Австрия).

Проведены исследования анатомического строения травы руты садовой. Изучено анатомическое строение травы руты садовой и выделены основные диагностические признаки.

Диагностическими микроскопическими признаками сырья руты садовой являются: субэпидермально схизо-лизогенные вместилища, экзогенный одноклеточный железистый волосок и эндогенные идиобласты в стеблях; клетки верхней эпидермы листа со слабоволнистыми стенками, нижней – с извилистыми; устьица аномоцитного типа, встречаются в основном на нижней стороне листа.

Результаты исследования использованы при разработке проекта методов контроля качества на лекарственное растительное сырье – «Трава руты».

STUDY OF THE ANATOMICAL STRUCTURE OF HERBA RUTAE
(*RUTA GRAVEOLENS* L.)

Key words: *Ruta graveolens*, anatomical features, grass, leaves, stems, flowers

A B S T R A C T

In the article the results of *Ruta graveolens* anatomical structure research are represented.

Microscopic analysis was carried out by the well-known methods using the microscopes LOMO R-1 (Russia) and REICHERT L.4 (Austria).

Anatomical structure of *Ruta graveolens* is studied and basic diagnostic features are distinguished.

The diagnostic microscopic features of *Ruta graveolens* raw material are: subepidermal skhizo-lysogenic containers, external single-celled glandular hair and internal idioblasts in the stems; upper epidermis cells of the leaf are with faintly undulating sides; lower epidermis cells are with sinuous sides; stomata are found mostly on the underside of leaves; stoma complexis of the anomotsitis type.

The practical significance of our research is used to work out the project of quality control methods for medicinal herbal raw material – «Herba Rutae».

Електронна адреса для листування з авторами: melnick.mariia@yandex.ru

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ РІЗНИХ ГРУП ВУГЛЕВОДІВ У ЛИСТІ, СТЕБЛАХ ТА СУЦВІТТЯХ ВІТЕКСУ СВЯЩЕННОГО (*VITEX AGNUS-CASTUS* L.) ТА ВІТЕКСУ КОНОПЛЕВИДНОГО (*VITEX CANNABIFOLIA* SIEB.)

Ключові слова: *Vitex agnus-castus* L., *Vitex cannabifolia* Sieb., полісахариди, пектини, геміцелюлоза, водорозчинні полісахариди, метод Дрейвуда

Перспективною лікарською сировиною для створення нових лікарських форм є надземна частина вітексу священного (*Vitex agnus-castus* L.) та вітексу коноплевидного (*Vitex cannabifolia* Sieb.). Однак біологічно активні речовини у цій сировині вивчено недостатньо [1, 2], тому метою роботи було кількісне визначення групового вмісту її вуглеводного комплексу.

На сьогодні відомі методики кількісного визначення полісахаридів, засновані на взаємодії з ароматичними фенолами (резорцин, антрон, фенол) у присутності концентрованої сірчаної кислоти, на здатності відновлювати в лужному середовищі пікринову кислоту до пікрової, на здатності утворювати забарвлення з етилгідразином у лужному середовищі [3].

Матеріали та методи дослідження

Кількісне визначення полісахаридів виконано методом, що базується на об'єднанні схеми розділення вуглеводів по Бейлі і модифікованого спектрофотометричного методу Дрейвуда [4]. З метою порівняння отриманих результатів здійснили також визначення їх загальновідомим відтворюваним методом гравіметрії [5].

Об'єктом дослідження були листя, стебла та суцвіття вітексу священного та вітексу коноплевидного, заготовлені у липні 2012 р. у фазі цвітіння на території Національного ботанічного саду НАН України імені М. М. Гришка.

Підготовка матеріалу. Аналітичну пробу сировини подрібнювали до розміру частинок, що проходять через сито з отворами діаметром 1,0 мм.

Визначення вмісту водорозчинних полісахаридів (ВРПС), пектинових речовин (ПР) та геміцелюлоз (ГЦ) спектрофотометричним методом. Для визначення ВРПС біля 2 г (точна наважка) подрібненої сировини екстрагували 50 мл води очищеної на киплячій водяній бані протягом 1 год. Після охолодження витяг фільтрували в мірну колбу ємність 100 мл. Екстракцію повторювали у тих самих умовах ще раз. Об'єм об'єднаного фільтрату доводили водою очищеною до мітки (розчин А). Для екстракції ПР залишок сировини обробляли сумішшю рівних частин 0,5% розчину кислоти щавлевої та 0,7% розчину амонію за тих самих умов (розчин Б). Сумарний вміст геміцелюлоз витягали 5%-м розчином калію гідроксиду за тих самих умов (розчин В). По 1 мл розчинів А, Б і В переносили у центрифужну пробірку, приливали 4 мл 95%-го спирту етилового, перемішували і нагрівали на киплячій водяній бані протягом 10 хв. Після охолодження вміст пробірки центрифугували протягом 10 хв зі швидкістю обертання 3 000 об/хв. Надосадову рідину зливали, а осад продували в пробірці гарячим повітрям до видалення слідів етанолу. До осаду приливали

4 мл 0,2%-го розчину антрону в кислоті сірчаній концентрованої, нагрівали на киплячій водяній бані протягом 10 хв. Вміст пробірки після охолодження переносили в мірну колбу об'ємом 25 мл і доводили до мітки 95%-м спиртом етиловим. Для визначення вмісту ГЦ групи А до 1 мл розчину В приливають 2 мл 5%-ї кислоти сульфатної, перемішували і нагрівали на киплячій водяній бані протягом 5 хв і далі за загальною схемою. Кількісне визначення ГЦ Б робили по різниці значень загального вмісту і ГЦ А.

Оптичну густину отриманих розчинів вимірювали на спектрофотометрі Hewlett Packard 8453 (США) в кюветі з шаром завтовшки 10 мм за довжини хвилі 414 нм (ВРПС) та 430 нм (ПР і ГЦ). Як компенсаційний розчин використовували 4 мл антронсірчаного реактиву, витриманого в тих самих умовах. Розрахунок вмісту полісахаридів здійснювали у перерахунку на домінуючий моносахарид, визначений методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) після гідролізу. Тому вміст ВРПС обчислювали у перерахунку на арабінозу, ПВ і ГЦ – на галактуранову кислоту, використовуючи відомі значення питомих показників поглинання названих моносахаридів [4].

Визначення вмісту водорозчинних полісахаридів (ВРПС) гравіметричним методом. Близько 1 г сировини (точна наважка) вміщували в конічну колбу, приливали 50 мл води очищеної і здійснювали визначення за методикою, наведеною в Державній фармакопеї СССР (Х видання) [5].

Ідентифікація моносахаридів методом ТШХ з попереднім гідролізом. Витяги, виготовлені для визначення ВРПС, ГЦ і ПР, випаровували до об'єму 1 мл. До 1 мл витягу додавали 4 мл 96%-го етанолу і витримували на водяній бані (70 °С) 10 хв. Охолоджували пробірки і центрифугували протягом 10 хв за 3 000 об/хв. Спирт зливали, осад переносили у віали, приливали по 3 мл трифтороцтової кислоти. Віали герметично закупорювали і термостатували за температури 110 °С протягом 6 год. Після цього випаровували залишки трифтороцтової кислоти під витяжною шафою і приливали по 2 мл суміші метанол–вода (2:1), фільтрували через вологий фільтр і досліджували методом ТШХ на пластинках із силікагелем 60 F₂₅₄ 10 x 10 см у системі розчинників ацетонітрил–вода (85:15) [6], використовуючи як розчини порівняння 0,05%-ні водні розчини вуглеводів. Проявлення хроматограми здійснювали тимол-сірчанним реактивом, детекцію здійснювали у видимому світлі.

Результати дослідження та обговорення

Результати кількісного визначення вуглеводів у різних видах досліджуваної сировини представлено в таблиці та на рис. 1.

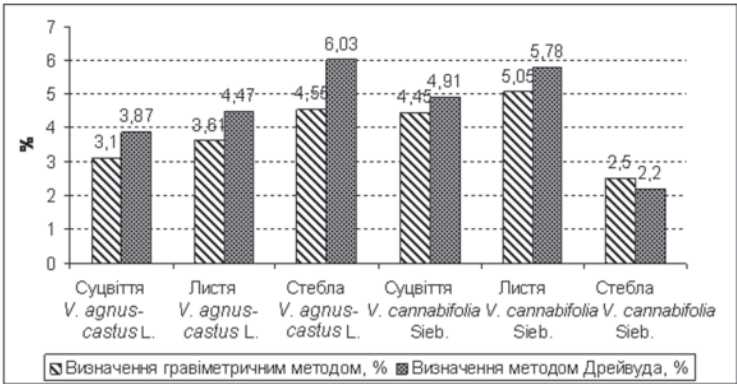


Рис. 1. Кількісний вміст водорозчинних полісахаридів у різних органах вітексу священного та вітексу коноплевидного (визначений спектрофотометричним та гравіметричним методами)

Як свідчать отримані дані, результати кількісного визначення сумарної кількості ВРПС, отримані гравіметричним та спектрофотометричним методами, відрізняються на 10–25% залежно від виду сировини. Вищі показники результатів гравіметричного визначення можуть свідчити про меншу точність останнього за рахунок осадження 96%-м етанолом інших груп речовин, окрім ВРПС, а також можливості наявності механічних включень у витягу, недостатньому видаленню вологи з фільтрів тощо. Проте, для скринінгових досліджень перспективної з точки зору вмісту ВРПС сировини, ця методика не має заперечень для застосування з огляду на її простоту й доступність.

Т а б л и ц я

Кількісний вміст різних груп вуглеводів у листі, суцвіттях та стеблах вітексу священного та вітексу коноплевидного

Об’єкт	Середній вміст груп вуглеводів, %				
	Водо-розчинні полісахариди	Пектинові речовини	Гемі-целюлози	Гемі-целюлоза А	Гемі-целюлоза Б
Суцвіття <i>V. agnus-castus</i> L.	3,87	2,78	1,19	1,06	0,13
Листя <i>V. agnus-castus</i> L.	4,47	3,76	1,22	1,07	0,15
Стебла <i>V. agnus-castus</i> L.	6,03	2,23	0,98	0,88	0,10
Суцвіття <i>V. cannabifolia</i> Sieb.	4,91	2,86	2,54	2,33	0,21
Листя <i>V. cannabifolia</i> Sieb.	5,78	3,25	2,49	2,26	0,23
Стебла <i>V. cannabifolia</i> Sieb.	2,20	1,56	0,67	0,64	0,03

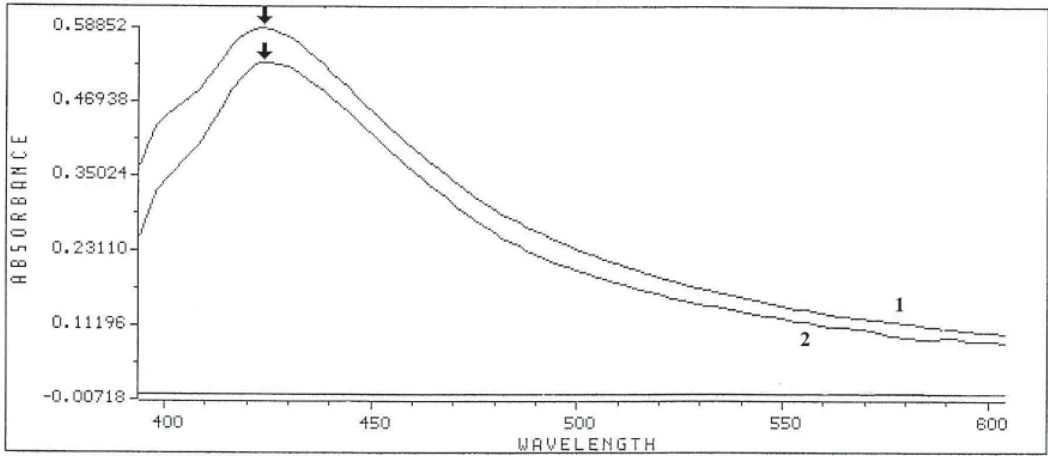


Рис. 2. Спектр поглинання ПР екстрактів суцвіть (1) та листя (2) вітексу коноплевидного

На ТШХ-пластинах виявлено рожеві плями, які за кольором і значенням R_f відповідають розчинам порівняння: серед гідролізату ВПРС виявлено глюкозу ($R_f = 0,48$), галактозу ($R_f = 0,34$) і арабінозу ($R_f = 0,71$), серед ПР та ГЦ – галактуронову кислоту ($R_f = 0,09$) (рис. 3).

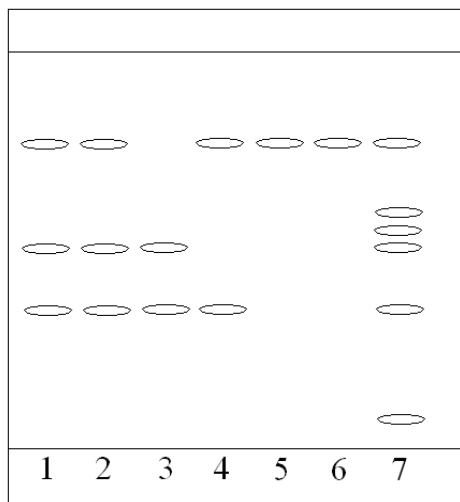


Рис. 3. ТШХ-хроматограма досліджуваних розчинів:

1 – гідролізат ВПРС витягу суцвіть вітексу священного, 2 – гідролізат ВПРС витягу листя вітексу священного, 3 – гідролізат ВПРС витягу стебел вітексу священного, 4 – гідролізат ВПРС витягу суцвіть вітексу коноплевидного, 5 – гідролізат ВПРС витягу листя вітексу коноплевидного, 6 – гідролізат ВПРС витягу стебел вітексу коноплевидного, 7 – розчини порівняння: галактуронова кислота, галактоза, глюкоза, маноза, арабіноза, рамноза

Висновки

1. Вперше визначено кількісний вміст ВПРС, пектинів та геміцелюлоз А і Б у листі, стеблах та суцвіттях вітексу священного та вітексу коноплевидного.

2. Вперше встановлено компонентний склад гідролізатів вуглеводневих комплексів. Найбільший вміст пектинів знайдено в листі та суцвіттях *V. cannabifolia* Sieb. (відповідно 2,49% і 2,54%). Також в листі останнього виявлено найвищий вміст пектинів (3,25%). А найбільшу кількість ВПРС (6,03%) виявлено в стеблах *V. agnus-castus* L.

3. Встановлено відчутну розбіжність (10–25%) в абсолютних значеннях сумарного вмісту ВПРС у разі визначення спектрофотометричним та гравіметричним методами, хоча відносні показники однакові у результатах обох досліджень.

4. Для порівняльного аналізу сумарного вмісту водорозчинних полісахаридів можна рекомендувати гравіметричний метод з огляду на його простоту, для абсолютного визначення – спектрофотометричний метод за Дрейвудом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Chantaronthai P. A Revision of the Genus *Vitex* (Lamiaceae) in Thailand // Tropical Natural History. – 2011. – V. 11, N 2. – P. 91–118.
2. Ganapaty S., Vidyadhar K. N. Phytoconstituens and biological activities of *Vitex* – a review // J. Natural Remedies. – 2005. – V. 5, N 2. – P. 75–95.

3. Цуркан О. О., Ковальчук Т. В., Бурмака О. В. Ідентифікація та кількісне визначення полісахаридів у квітках конюшини лучної // Фармац. журн. – 2008. – № 6. – С. 109–113

4. Оленников Д. Н., Танхаева Л. М. Методика количественного определения группового состава углеводного комплекса растительных объектов // Химия раст. сырья. – 2006. – № 4. – С. 29–33.

5. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 10-е изд., доп. – М.: Медицина, 1968. – 815 с.

6. Коновалова О. Ю., Джан Т. В., Шураєва Т. К. та ін. Дослідження вмісту полісахаридів і танінів у квітках різних видів і сортів хеномелесу *Chaenomeles* Lindl. // Фітотерапія – 2009. – № 3. – С. 64–65.

Надійшла до редакції 21. 06. 2013.

О. В. Ющишена, А. А. Цуркан

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗНЫХ ГРУПП УГЛЕВОДОВ В ЛИСТЬЯХ, СТЕБЛЯХ И СОЦВЕТИЯХ *VITEX AGNUS-CASTUS* L. И *VITEX CANNABIFOLIA* SIEB.

Ключевые слова: *Vitex agnus-castus* L., *Vitex cannabifolia* Sieb., полисахариды, пектины, гемицеллюлоза, водорастворимые полисахариды, метод Дрейвуда

А Н Н О Т А Ц И Я

Известно, что витекс священный (*Vitex agnus-castus* L.) и витекс коноплевидный (*Vitex cannabifolia* Sieb.) проявляют различные виды фармакологической активности, однако химический состав их биологически активных соединений изучен недостаточно.

Проведено количественное определение группового состава углеводного комплекса (водорастворимые полисахариды, пектины, гемицеллюлозы) листьев, стеблей и соцветий витекса священного и витекса коноплевидного, для чего использовалась методика, основанная на объединении схемы разделения углеводов по Бейли и спектрофотометрического метода Дрейвуда. Также проведено количественное определение водорастворимых полисахаридов гравиметрическим методом. Изучен компонентный состав гидролизатов углеводных комплексов методом тонкослойной хроматографии.

В гидролизате водорастворимых полисахаридов обнаружены арабиноза, галактоза и глюкоза, пектинов и гемицеллюлоз – галактуроновая кислота. Наибольшее содержание пектинов и гемицеллюлоз обнаружено в листьях *V. cannabifolia* (соответственно 2,49% и 3,25%), а водорастворимых полисахаридов (6,03%) – в стеблях *V. agnus-castus*.

Сопоставление результатов количественного анализа водорастворимых полисахаридов гравиметрическим и спектрофотометрическим методами показало меньшую точность первого, однако мы можем рекомендовать гравиметрический метод для проведения скрининговых исследований.

THE QUANTITATIVE ANALYSE OF SUMMARY AMOUNT OF
POLYSACCHARIDES IN LEAVES, STEMS AND INFLORESCENCES OF
VITEX AGNUS-CASTUS L. AND *VITEX CANNABIFOLIA* SIEB.

Key words: *Vitex agnus-castus* L., *Vitex cannabifolia* Sieb., polysaccharides, pectins, hemicelluloses, water-soluble polysaccharides, Dre Woodward's method

A B S T R A C T

Vitex agnus-castus L. and *Vitex cannabifolia* Sieb. are reported to have a plenty of pharmacological activities, but their biologically active compounds are not discovered enough. The aim of present study was quantitative analysis of summary amount of water-soluble polysaccharides, pectines and hemicelluloses in leaves, stems and inflorescences of these herbals.

We applied method based on combination of separation by Beily method and Dre Woodward's spectrophotometric analysis of polysaccharides. Also we made quantitative analysis of water-soluble polysaccharides in these raw material using gravimetric method. The components of carbohydrate complexes after hydrolysis have been researched by thin layer chromatography.

We have found arabinose, galactose and glucose in hydrolysate of water-soluble polysaccharides, and galacturonic acid – in those of pectines and hemicelluloses. The highest amounts of pectines and hemicelluloses were found in leaves of *V. cannabifolia* (accordingly 2,49% and 3,25%), while the highest range of water-soluble polysaccharides (6,03%) was found in stems of *V. agnus-castus*.

Also it was noticed, that gravimetric method of quantitative analysis of water-soluble polysaccharides is less accurate, than combined Beily-Dre Woodward one, although it could be recommended as a fast analysis in screening researches. We realized inflorescences and leaves of *V. cannabifolia* have the highest amount of polysaccharides among discovered types of raw material.

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

УДК 615.015.44

Г. А. ГУСЕЙНОВА, канд. мед. наук, доцент,

Р. М. АБДУЛЛАЕВА, канд. мед. наук

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРОИЗВОДНОГО 2-Н-1-БЕНЗОПИРАН-2-ОНА – ДЕКУРСИНОЛА

Ключевые слова: антагонисты кальциевых каналов, поведенческая активность, моноамины, декурсинол

2-Н-1-бензопиран-2-он (кумарин, фурукумарины, пиранокумарины, изокумарины и пр.) был впервые получен 180 лет назад Г. А. Вогелем из растения *Coumarouna odorata*. В настоящее время естественные и синтетические представители бензопиранового ряда, обладая широким спектром фармакологического воздействия, такими как спазмолитическое, гипотензивное, антилейкодермическое, противоопухолевое, антикоагулянтное, противоаритмическое, адреноблокаторное, иммуностропное, противовирусное и пр., используются при лечении ряда патологий. В исследованиях, проведенных методами внутрizarодышевой перфузии изолированных нейронов и фиксации мембранного потенциала на нейронах моллюска *Lymnaea stagnalis* было определено, что производные 2-Н-1-бензопиран-2-она обладают потенциальной активностью кальциевых антагонистов [1]. В основе механизма действия антагонистов кальциевых каналов (АКК) – производных 2-Н-1-бензопиран-2-она – находится прямая блокада входа Ca^{2+} -каналов медленного типа и конкуренция с ионами Ca^{2+} за их активные центры, деформация всей структуры кальциевого транспортного канала и неспецифическая стабилизация зародышевой мембраны. Декурсинол – производное 2-Н-1-бензопиран-2-она – считается представителем нового поколения АКК, наряду с влиянием на белки Ca^{2+} -каналов L типа проявляет высокую чувствительность к кальциевым каналам N и T типа [1]. В результате исследований, проведенных с различными дозами декурсинола, стало известно, что он в малых дозах приводит к активности поведения, а в высоких дозах – напротив, к инертности реакций поведения [2]. В зависимости от используемых доз декурсинола, изменения в двигательной активности животных, имеющие то же направление, что и для других АКК, можно связать с воздействиями на соответствующие канальные системы. Так, в источниках литературы встречаются научные суждения о том, что АКК в малых дозах открывают, а в высоких дозах – блокируют каналы Ca^{2+} [3]. Результаты проведенных фармакологических исследований дает основание думать, что декурсинол обладает нейротропной активностью и в механизме его действия участвуют сложные нейромедиаторные механизмы. В целях уточнения этих суждений декурсинол был исследован на фоне различных фармакологических анализаторов (апоморфин, клонидин, альфа-метил-тирозин (α -МТ)), а также было проведено нейрхимическое исследование.

По своему химическому составу декурсинол – это 2,2-диметил-3-окси-3,4-дигидропирано-5,6:6,7-кумарин. Декурсинол получен из корня распространенного на территории Шахбузского района Нахчыванской Автономной Республики (Азер-

байджанская Республика) растения *Seseli grandivittatum*, которое относится к виду *Seseli* из рода *Apiaceae* и в составе которого имеются кумарины – остол, грандивитинол, эдултин, декурсинол и апомалин. Декурсинол также получается из широко распространенного в Китае, Корее и Японии растения *Angelica gigas Nakai* из рода *Apiaceae*. Лекарственное средство декурсинол эффективен при аритмии и обладает β -адреноблокаторной активностью [1]. Также другие исследователи указывают, что декурсинол изменяет активность супраспинальной циклооксигеназной системы и обладает анальгетическим действием [6].

Согласно данным литературы установлено, что терапевтическая широта декурсинола составляет 17,5, показатель LD_{50} – 175 мг/кг, а показатель ED_{50} – 10 мг/кг. Декурсинол легко проходит клеточные и тканевые барьеры. Спустя 5 мин после энтрального введения он обнаруживается в миокарде и легких, а спустя 15 мин – в мозге. При пероральном введении стремительно и полностью всасывается, коэффициент абсорбции составляет 0,08, а биодоступность – 95%, выводится почками из организма, практически не растворяется в воде [1].

Материалы и методы исследования

В целях выявления роли катехоламинергических медиаторных систем головного мозга в центральных механизмах действия декурсинола были использованы методы нейрофармакологического и нейрохимического анализа. Нейрофармакологические исследования были проведены спустя 30 мин после внутриперитонеального введения декурсинола методом «открытое поле», а нейрохимические исследования – предложенным Б. М. Коганом и Н. В. Нечаевым методом одномоментного назначения моноаминов [4]. Исследования интенсивности флюорофоров были проведены на спектрофлюорометре «Hitachi»-MPF-4 (Япония). В исследованиях были использованы такие лекарственные вещества: верапамил 5 – 15 мг/кг (Изоптин, Abbot Laboratories S. A., Швейцария), декурсинол 1,5 – 10 мг/кг (Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток). Исследования были проведены на 520 белых беспородных крысах (самцах) весом 150–220 г. Опыты проводили в одно и то же время суток для устранения воздействия биологических ритмов на двигательную активность животных и уровень нейротрансмиттеров. В каждую группу были включены 7–8 крыс. Изучаемые вещества были изготовлены *ex tempore* на изотоническом растворе хлорида натрия с добавлением Tvin-80, их вводили в форме суспензии.

Статистический анализ полученных результатов был проведен непараметрическим методом Вилкоксона–Манна–Уитни с помощью компьютерных программ MS EXJEL XP и S-PLUS 2000 [5].

Результаты исследования и обсуждение

Определение связи возбуждающего действия малых доз декурсинола на поведенческие реакции с центральными катехоламинергическими системами было исследовано на фоне ингибитора фермента тирозингидроксилаза – α -МТ. Его применение, в зависимости от доз использования, приводит к сокращению или истощению эндогенного запаса медиаторов. В исследовательской работе опытным животным спустя 4 ч 30 мин после введения α -МТ был введен декурсинол в дозе 1 мг/кг, и через 30 мин реакции поведения регистрировали в течение 3-х мин. В проведенном исследовании декурсинол в малых дозах не смог устранить седацию α -МТ. Если учесть тропность α -МТ в отношении лабильных депо медиатора, то можно прийти к выводу о влиянии малых доз декурсинола на поведенческие реакции опытных животных, а в ходе

комбинированного использования – об участии лабильного запаса нейротрансмиттеров в механизме противодействия изменениям. С другой стороны, на основе стимулирующего воздействия декурсинола в малых дозах на двигательную активность, можно объяснить чувствительностью к Ca^{2+} -каналам N и T типов, участвующих в медиаторном релизе пресинаптических мембран. Препарат сравнения верапамил на фоне α -МТ, в отличие от декурсинола, в обеих дозах еще более углубляет вялость движения. Различные результаты применения декурсинола и верапамила могут быть объяснены тропностью исследуемых лекарственных веществ к различным потенциал-зависимым Ca^{2+} -каналам.

С целью определения роли пресинаптических норадренергических рецепторов в механизме действия декурсинола было исследовано его действие на фоне пресинаптического $\alpha 2$ -адреномиметика – клонидина. Спустя 30 мин после введения клонидина в дозе 0,05 мг/кг наблюдалась вялость во всех движениях опытных животных по сравнению с контрольными. Декурсинол в малой дозе (1 мг/кг) ослабил седацию клонидина, и это выражалось лишь в показателе вертикальной активности. Учитывая, что показатель вертикальной активности в основном зависит от активности норадренергической системы, то сохранение декурсинолом своего активирующего действия на фоне седации клонидином говорит о том, что в его механизме действия есть не только норадренергические, но и другие механизмы.

В источниках литературы устранение некоторыми АКК седации клонидина объясняется блокадой пресинаптических $\alpha 2$ -адренорецепторов и отмечается, что они обладают действием потенциального антидепрессанта [7, 8]. Если учесть, что в пресинаптических окончаниях в каналах типа N поток ионов Ca^{2+} регулируется деятельностью адренорецепторов NE, то тогда можно прийти к выводу, что в механизме действия декурсинола, демонстрирующего чувствительность в отношении Ca^{2+} -каналов N типа, участвуют пресинаптические адренергические механизмы [9].

Назначение высоких доз декурсинола на фоне клонидина еще больше углубляет по некоторым параметрам седативные явления, вызываемые анализаторами. Хотя эти изменения и не были подтверждены статистически, это находит свое подтверждение в визуальных наблюдениях и других способах оценки (касание карандашом носа крыс, взятие их на руки и пр.).

Препарат сравнения верапамил в дозе 5 мг/кг не оказал воздействия на седацию, вызываемую клонидом, а увеличение дозы до 15 мг/кг устранило вялость движений по всем параметрам. Некоторые исследователи объясняют этот эффект верапамила увеличением релиза NE, который блокирует пресинаптические $\alpha 2$ -адренорецепторы, участвующие в механизмах обратной связи [10]. Однонаправленное действие декурсинола и классического АКК верапамила позволяет выдвинуть предположение о наличии аналогичных принципов в механизме действия производного 2-Н1-бензопиран-2-она.

В результате исследования можно предположить, что в механизме действия малых доз декурсинола участвуют пресинаптические норадренергические, а высоких доз – скорее всего, постсинаптические механизмы и играют роль нейромедиаторные тормозящие процессы. Так, в медицинской литературе встречаются научные суждения о том, что в малых дозах АКК открывают Ca^{2+} -каналы и напрямую участвуют в релизе транснамиттеров, а в высоких дозах блокируют эти каналы [3]. Наряду с этим, если учесть сведения о блокировании клонидином Ca^{2+} -каналов типа N, то тогда неустранение декурсинолом в высокой дозе седации клонидина и даже некоторое его углубление находят свое разъяснение [11].

В целях выявления роли дофаминергических систем головного мозга на основе двухфазных изменений, совершаемых декурсинолом в реакциях поведения, было проведено исследование на фоне апоморфина – агониста пре- и постсинаптических DA рецепторов. Поведение крыс регистрировали спустя 5 мин после введения апоморфина, а при комбинированном использовании – спустя 25 мин после последней инъекции. В малых дозах декурсинол не сумел устранить факт седации, вызываемой пресинаптическими дозами апоморфина, что может быть связано с ролью пресинаптических дофаминергических систем в механизме центрального возбуждающего действия декурсинола. Декурсинол в высокой дозе при назначении вместе с пресинаптической дозой апоморфина сделал еще более вялыми компоненты горизонтального поведения и наблюдательной активности параметров поведения крыс, а на другие показатели не оказал существенного воздействия. Возникает вывод о преобладании центральных дофаминергических систем в механизме воздействия декурсинола. Верапамил в дозе 5 мг/кг не оказал воздействия на седацию апоморфином, а при увеличении дозы до 15 мг/кг еще больше углубил седацию апоморфином. Этот эффект верапамила статистически не отличался от декурсинола. Наблюдаемые воздействия объясняются научными суждениями об уменьшении уровня DA АКК в мозге и блокаде канала Ca^{2+} при высоких дозах [3]. Апоморфин в высокой дозе (1 мг/кг), будучи агонистом постсинаптических рецепторов DA, приводит к росту локомоторной активности и возникновению элементов стереотипии. В исследованиях декурсинол, независимо от дозы, не оказал воздействия на признаки стереотипии, вызванные высокими дозами апоморфина, а препарат сравнения верапамил в дозе 15 мг/кг устранил это явление.

Полученные результаты совпадают с противоречивыми мнениями об антидофаминергических воздействиях АКК. Так, в медицинских источниках указывается, что, в то время как некоторые АКК устраняют зевание и эрекцию, вызванные апоморфином, они не воздействуют на двигательную активность, вызванную апоморфином, а некоторые исследования показывают, что ряд АКК устраняет стереотипию апоморфина [12]. Некоторые исследователи заявляют, что АКК флунаризин ведет себя как антагонист постсинаптических стриатальных DA₂ рецепторов, увеличивает экстрапирамидальные дополнительные воздействия, а нисолдипин устраняет стереотипию апоморфина [13]. Отмеченное выше свидетельствует, что воздействия АКК на центральную дофаминергическую систему не связаны напрямую с рецепторами DA, и другие механизмы могут быть привлечены к этому процессу.

Изменения, которые вызывает в реакциях поведения декурсинол – АКК нового поколения, являющийся одним из производных 2-Н1-бензопиран-2-она – и нейрофармакологическое исследование норадренергических и дофаминергических систем, проведенное на фоне фармакологических анализаторов, показывают, что эти лекарственные вещества обладают нейротропной активностью и обосновывают их дальнейшее нейрохимическое исследование. Так, в исследовательской работе изучено воздействие декурсинола на количество NE, DA и 5-гидрокситриптамина (5-НТ) в различных структурах головного мозга крыс.

Декурсинол в низкой дозе снизил уровень NE в лобной части мозга до 17%, а в высокой дозе – до 19%. Верапамил в обеих дозах продемонстрировал более ощутимое снижение в уровне NE. Независимо от дозы, декурсинол снизил количество NE в 1,1 раза меньше по сравнению с верапамилем. Полученные результаты совпадают с результатами других исследователей. Так, некоторые нейрохимические исследования выявили, что такие АКК, как нифедипин, верапамил, дилтиазем и флунаризин,

сокращают уровень NE в головном мозге, а нимодипин и нифедипин угнетают релиз NE в кортикальных синапсах [14]. Что касается исследования уровня DA в коре лобной части мозга, то декурсинол в дозе 1 мг/кг не оказал воздействия на уровень DA, а увеличение дозы до 10 мг/кг сократило количество DA до 24%, привело к изменениям той же направленности, что и верапамил (табл. 1). При назначении 5 НТ, исследуемые лекарственные вещества повысили уровень нейротрансмиттеров в коре лобной части мозга, и этот эффект возрос в прямой пропорции с увеличением дозы.

Т а б л и ц а 1

Воздействие декурсинола и верапамила на уровень нейромедиаторов в коре лобной части мозга животных

Вещество	Доза	Уровень нейромедиаторов в коре лобной части мозга		
		NA	DA	5-НТ
Контроль	NaCl 0,9%	548,1 (520–574)	582,0 (565–590)	346,1 (330–360)
Верапамил	2 мг/кг	386,8 (330–420)	600,9 (565–620)	403,8 (390–415)
Верапамил	15 мг/кг	384,6 (370–400)	483,9 (470–494)	413,5 (400–424)
Декурсинол	1 мг/кг	456,8 (448–475)	597,1 (510–616)	384,1 (370–396)
Декурсинол	10 мг/кг	445,1 (430–458)	469,0 (460–480)	443,9 (425–455)

Примечание: $P < 0,001$.

Если мы выстроим количество 5 НТ в коре лобной части мозга по мере увеличения, то получим следующую последовательность: декурсинол 10 мг/кг (443,9 нг/г) > верапамил 15 мг/кг (413,5 нг/г) > верапамил 2 мг/кг (403,8 нг/г) > декурсинол 1 мг/кг (384,1 нг/г) > контроль (346,1 нг/г). На уровне 5 НТ самый большой рост в коре лобной части мозга наблюдался под воздействием 10 мг/кг декурсинола.

Одной из структур головного мозга, играющих важную роль в формировании реакций поведения, является полосатое тело. В полосатом теле декурсинол, в зависимости от дозы, оказывает несколько иное воздействие на уровень NE. В полосатом теле декурсинол 1 мг/кг увеличил уровень NE на 3%. Увеличение дозы декурсинола в ходе исследования сократило уровень NE до 27% (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Воздействие декурсинола и верапамила на уровень нейромедиаторов в полосатом теле

Вещество	Доза	Уровень нейромедиаторов в полосатом теле головного мозга животных		
		NA	DA	5-НТ
Контроль	NaCl 0,9%	563,8 (546–580)	642,1 (620–668)	414,9 (400–435)
Верапамил	2 мг/кг	598,6 (540–620)	502,3 (485–520)	495,4 (480–505)
Верапамил	15 мг/кг	409,0 (395–425)	443,3 (400–473)	516,1 (500–530)
Декурсинол	1 мг/кг	582,9 (546–610)	544,1 (535–550)	461,4 (445–470)
Декурсинол	10 мг/кг	469,5 (460–480)	464,5 (456–475)	519,3 (505–534)

Примечание: $P < 0,001$.

В полосатом теле декурсинол вызвал ошутимое снижение уровня DA. Исследуемый АКК в низких дозах сократил уровень DA до 16%, а в высоких дозах – до 28%. Если учесть, что каналы Ca^{2+} типа N участвуют в релизе $\{^3\text{H}\}\text{DA}$, которые совершают NMDA или возбуждающие аминокислоты, то сокращение уровня DA под воздействием декурсинола, считающегося антагонистом каналов Ca^{2+} типа N, находит свое логическое объяснение [15]. Наиболее ошутимое снижение уровня DA в полосатом теле наблюдалось под воздействием 10 мг/кг декурсинола. По сравнению с декурсинолом верапамил значительно снизил уровень DA в полосатом теле. Под воздействием верапамила в дозе 2 мг/кг в полосатом теле наблюдалось снижение уровня DA на 22%, а в дозе 15 мг/кг – на 31%.

В источниках литературы указывается, что другие АКК также замедляют стриатальную дофаминергическую передачу и возникают вытекающие из этого экстрапирамидальные дополнительные воздействия. Впервые Чоуза и другие исследователи зафиксировали, что у больных, лечащихся флунаризином, наблюдаются такие нарушения движения и депрессия как паркинсонизм, тардивная дискенизия, акатизия [16, 17]. Отмеченные исследования подтверждают, что АКК делает вялым стриатальную дофаминергическую систему, а результаты наших исследований подтверждают, что декурсинол приводит к изменениям той же направленности, что и другие АКК.

В ходе изучения действия декурсинола на количество 5-НТ в полосатом теле наблюдали увеличение количества медиатора. Самый большой рост уровня 5-НТ наблюдали при введении декурсинола в дозе 10 мг/кг. У контрольных животных в полосатом теле уровень 5-НТ составляет 414,9 нг/г, но под влиянием декурсинола (10 мг/кг) этот показатель увеличился на 25% и составил 519,3 нг/г. Воздействие декурсинола в дозе 10 мг/кг на уровень 5-НТ в полосатом теле было таким же, как и действие верапамила в дозе 15 мг/кг. При назначении декурсинола в дозе 1 мг/кг уровень 5-НТ повысился на 11–13% по сравнению с группой контрольных животных.

Т а б л и ц а 3

Воздействие декурсинола и верапамила на уровень нейромедиаторов в гипоталамусе животных

Вещество	Доза	Уровень нейромедиаторов в гипоталамусе животных		
		NA	DA	5-НТ
Контроль	NaCl 0,9%	689,6 (675–700)	756,6 (740–770)	526,9 (510–545)
Верапамил	2 мг/кг	574,9 (550–594)	769,6 (760–781)	501,3 (485–515)
Верапамил	15 мг/кг	500,5 (489–525)	543,1 (525–555)	604,0 (587–625)
Декурсинол	1 мг/кг	601,6 (580–625)	689,1 (674–700)	595,8 (580–610)
Декурсинол	10 мг/кг	581,8 (564–596)	613,4 (600–624)	586,4 (580–593)

Пр и м е ч а н и е: $P < 0,001$.

При определении количества моноаминов в гипоталамусе стало известно, что декурсинол, независимо от дозы, сократил количество NE (табл. 3). В ходе опыта декурсинол в малой дозе снизил количество NE до 601,6 нг/г (13%), а в высокой дозе – до 581,8 нг/г (16%). Препарат сравнения верапамил вызвал изменения той же направленности, но снижение NE было более ошутимым. Так, ве-

рапамил в дозе 2 мг/кг сократил уровень NE на 17%, а в дозе 15 мг/кг – на 28%.

Декурсинол продемонстрировал другие результаты при изучении его влияния на уровень DA в гипоталамусе. Так, верапамил в низких дозах повышает уровень DA, а при назначении высоких доз, напротив, снижает уровень нейротрансмиттера, но декурсинол в обеих дозах снижал уровень DA. Отметим, что уровень медиатора снижался прямо пропорционально с ростом дозы декурсинола (табл. 3). Что касается исследования уровня 5-НТ в гипоталамусе, то декурсинол в дозе 1 мг/кг повысил уровень 5-НТ по сравнению с контрольными животными на 13%, а в дозе 10 мг/кг – на 11% (табл. 3).

В ы в о д ы

1 Проведены исследования роли катехоламинергической медиаторной системы в центральных механизмах действия декурсинола – нового представителя антагонистов кальциевых каналов – на белых крысах.

2. Нейрофармакологические анализы, проведенные на фоне анализаторов, показали, что декурсинол обладает нейротропной активностью.

3. Нейрохимические исследования показали, что декурсинол в обеих дозах повышает уровень серотонина в головном мозге крыс, что требует более подробного изучения с целью возможного использования декурсинола в лечении некоторых депрессивных расстройств.

4. Установлено дозозависимое влияние декурсинола на количество нейромедиаторов в различных структурах мозга крыс.

Интерпретация полученных результатов и анализ существующих источников литературы дают основание прийти к выводу, что производные 2-Н1-бензопиран-2-она обладают очень сложным механизмом действия и являются группой веществ, возможности использования которых в медицине достаточно широки. Оценка возможностей их использования требует проведения в будущем более широких экспериментальных исследований.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Абышев А. З., Агаев Э. М., Семенов Е. Б. Антагонисты ионов кальция нового поколения. – Баку: АМУ, 2003. – 236 с.

2. Qəniyev M. M., Abdullayeva R. M. Yeni nəsil kalsium antaqonistləri diumankal və dekursinolun davranış reaksiyalarına təsirinin eksperimental tədqiqi // Azərbaycan Əjzaçidiq və Farmakoterapiya curnalı. – 2008. – N 2. – S. 26–29.

3. Fulga I., Stroescu V. Experimental research on the effect of calcium channel blockers nifedipine and verapamil on the anxiety in mice // Rom. J. Physiol. – 1997. – V. 34. – P. 127–136.

4. Коган Б. М., Нечаев Н. В. Чувствительный и быстрый метод одновременного определения дофамина, норадреналина, серотонина и оксииндолуксусной кислоты в одной пробе // Лаб. дело. – 1979. – № 5. – С. 301–303.

5. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – М.: Медицина, 1973. – 140 с.

6. Seo Y., Kwon M., Park S. et al. The analgesic effect of decursinol // Arch. Pharmacol. – 2009. – V. 32. – P. 937–943.

7. Galzin A., Langer S. Presynaptic alpha 2-adrenoceptor antagonism by verapamil but not by diltiazem in rabbit hypothalamic slices // Br. J. Pharmacol. – 1983. – V. 78. – P. 571–577.

8. *Srivastava S., Nath C.* The differential effects of calcium channel blockers in the behavioural despair test in mice // *Pharmacol. Res.* – 2000. – V. 2. – P. 293–297.
9. *Hirning L., Fox A., McClesky et al.* Dominant role of N-type calcium channels in evoked release of norepinephrine from sympathetic neurons // *Science.* – 1988. – V. 239. – P. 57–61.
10. *Galzin A., Langer S.* Presynaptic alpha 2-adrenoceptor antagonism by verapamil but not by diltiazem in rabbit hypothalamic slices // *Br. J. Pharmacol.* – 1983. – V. 78. – P. 571–577.
11. *Czarnecka E., Tymczyszyn W.* The influence of calcium channel blockers on the central action of clonidine // *Pol. J. Pharmacol.* – 1994. – V. 46– P. 125–131.
12. *Argiolas A., Melis M., Gessa G.* Calcium channel inhibitors prevent apomorphine- and oxytocin-induced penile erection and yawning in male rats // *Eur. J. Pharmacol.* – 1989. – P. 515–518.
13. *Shah A., Poilezman R., Shah N.* The influence of nisoldipine — a “calcium entry blocker” on drug-induced stereotyped behavior in rats // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 1983. – V. 7. – P. 165–173.
14. *Qəniyev M. M., Mirzəyeva A. R.* Verapamil və amlodipinin istifadəsinin baş beyin strukturlarında neyromediatorların miqdarına təsirinin müqayisəli neyrofarmakoloji tədqiqi // *Sağlamlıq curnalı.* – 2009. – N 4. – S. 143–146.
15. *Chaudieu I., Alonso R., Mount H. et al.* Effects of L- and N-type Ca^{2+} channel antagonists on excitatory amino acid-evoked dopamine release // *Eur. J. Pharmacol.* – 1992. – V. 220. – P. 203–209.
16. *Chouza C., Scaramelli A., Caamaño J. et al.* Parkinsonism, tardive dyskinesia, akathisia, and depression induced by flunarizine // *Lancet.* – 1986. – V. 1. – P. 1303–1304.
17. *Teive H., Troiano A., Germiniani F., Werneck L.* Flunarizine and cinnarizine-induced parkinsonism: a historical and clinical analysis // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2004. – V. 10. – P. 243–245.

Надійшла до редакції 22. 06. 2013.

Г. А. Гусейнова, Р. М. Абдуллаєва

Азербайджанський медичний університет, м. Баку

ДОСЛІДЖЕННЯ НЕЙРОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ ПОХІДНИХ 2-Н-1-БЕНЗОПІРАН-2-ОНУ – ДЕКУРСІНОЛА

Ключові слова: антагоністи кальцієвих каналів, поведінкова активність, моноаміни, декурсінол

А Н О Т А Ц І Я

Результати вже відомих фармакологічних досліджень дають підставу припускати, що декурсінол – новий представник антагоністів кальцієвих каналів – має нейротропну активність, і у механізмі дії його беруть участь складні нейромедіаторні механізми. З метою уточнення цих припущень здійснено дослідження ролі катехоламінергічної медіаторної системи в центральних механізмах дії декурсінола на тлі різних фармакологічних аналізаторів (апоморфіну, клонідину, альфа-метил-тирозину).

Використано методи нейрофармакологічного і нейрохімічного аналізів. Дослідження виконували на білих щурах.

Нейрофармакологічні аналізи, проведені на тлі аналізаторів, показали, що декурсінол має нейротропної активністю. Нейрохімічні дослідження свідчать, що декурсінол в дозах 1 мг/кг та 10 мг/кг підвищує рівень серотоніну в головному мозку щурів, що потребує більш докладного вивчення з метою можливого використання декурсінола в лікуванні деяких депресивних розладів. Що стосується NE, DA, встановлено дозозалежний вплив декурсінола на кількість нейромедіаторів у різних структурах мозку щурів.

G. A. Huseynova, R. M. Abdullayeva
Azerbaijan Medical University, Baku

STUDY OF NEUROTROPIC EFFECTS OF 2-H-1-BENZOPYRAN-2-ONE DERIVATIVE DECURSINOL

Key words: calcium channel antagonists, behavioral activity, monoamines, decurcinol

A B S T R A C T

The use of the majority of numerous psychotropic drugs is accompanied by serious side effects.

From this point of view the search for new central acting drugs and the study of their neural and psychotropic activity emerge as a serious problem. The article studies neuropharmacological and neurochemical aspects of 2-H-1-benzopyran-2-one derivatives of new CCA generation.

The aim of investigation was revealed the role of catecholaminergic mediator systems in the central mechanism of action of on white rats.

The neuropharmacological investigations have been carried out by a "open field" method. The neurochemical studies have been realized by monoamines one-stage determination method. Neuropharmacological analysis carried out on a background of the pharmacological analyzers revealed that decurcinol possess neurotropic activity. Neurochemical studies revealed that decurcinol on both doses increase serotonin level on rats brain which required more detailed investigation for the possibilities of using decurcinol in the treatment of some depressive disorders. Decurcinol revealed dose dependent influence on amount of NE and DA in different structures of the rats brains.

Електронна адреса для листування з авторами: azertac@azertag.com