

# ГЛАВНОЕ СОБЫТИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ



IV Международная выставка-конференция комплексного обеспечения фармацевтической промышленности

15 - 17 октября 2013

КИЕВЭКСПОПЛАЗА ufi  
Киев, ул. Салютная, 2-Б (ст. метро "Нивки")

При поддержке:

Комитета Верховной Рады Украины по вопросам здравоохранения  
Министерства здравоохранения Украины  
Государственной службы Украины по лекарственным средствам

Национальной академии медицинских наук Украины  
Национального фармацевтического университета

Организаторы:



Партнеры:



- Международное участие и посещение
- Полный спектр оборудования, мебели, расходных материалов, комплексных решений и услуг для фармацевтической промышленности
- Новые торговые марки
- Инновации и технологии
- Мастер-классы на действующем оборудовании
- Программа BusinessPoint

## В РАМКАХ ДЕЛОВОЙ ПРОГРАММЫ

- IV Международная конференция для специалистов фармацевтической индустрии Украины «Дни фармацевтической промышленности. Инновационные решения для производства и обеспечения качества лекарственных средств»
- Demo-Tour «Современное оборудование и приборы для фармацевтического производства»

## ОДНОВРЕМЕННО С ВЫСТАВКОЙ СОСТОЯТСЯ



VI Международный форум  
«Комплексное обеспечение лабораторий»

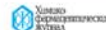


Международная специализированная выставка  
CleanTechExpo - технологии «чистых помещений»

Главный отраслевой партнер:



Информационная поддержка:



По вопросам участия в выставке:

+38 044 526 92 97

По вопросам участия в деловой программе:

+38 044 526 90 10

pharm@lmt.kiev.ua

marketing@lmt.kiev.ua

[WWW.PHARMCOMPLEX.COM](http://WWW.PHARMCOMPLEX.COM)



## Зміст

До 77-річчя від дня народження Башури Г.С. ....	7
<b><u>До запровадження Державної Фармакопеї України</u></b>	
<i>Котов А.Г., Вовк О.Г., Котова Е.Е., Тихоненко Т.М.</i>	
До запровадження монографії Державної Фармакопеї України «Хвоща стебла» .....	9
<b><u>Фітохімічні дослідження</u></b>	
<i>Єренко О.К., Мазулін О.В., Буряк В.П., Мазулін Г.В.</i>	
Дослідження ефірної олії трави <i>Inula helenium</i> L. флори України .....	16
<i>Тернинко І.І., Онищенко У.Є.</i>	
Дослідження летких сполук <i>Malva sylvestris</i> L. ....	20
<i>Ковальов С.В.</i>	
<i>Rubus candicans</i> Weihe як джерело флавоноїдів .....	24
<i>Попова Н.В.</i>	
Розмаринава кислота у фармакопейних рослинах .....	27
<b><u>Стандартизація лікарських засобів</u></b>	
<i>Георгієвський Г.В., Зінченко О.А., Кучеренко Л.І., Шаповалова Л.І.</i>	
Розробка методики кількісного визначення вмісту домішки 4-аміно-4Н-1,2,4-триазолу в активному фармацевтичному інгредієнті 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміді .....	32
<i>Хохлова К.О., Вишневська Л.І., Гарна С.В., Котов А.Г.</i>	
Розробка та валідація методики ідентифікації ізофлавоноїдів і тритерпенових сапонінів у настойці «Атерофіт-норма» методом тонкошарової хроматографії .....	38
<b><u>Екстемпоральні лікарські засоби</u></b>	
<i>Згорик О.А., Георгіянц В.А., Товмасян С.К., Гризодуб О.І.</i>	
До питання щодо оновлення таблиць ДФУ вищих разових і добових доз екстемпоральних лікарських засобів .....	52
<b><u>Рослинні препарати та їх фармакологічна дія</u></b>	
<i>Койро О.О., Штриголь С.Ю.</i>	
Захисний вплив препаратів яглиці звичайної ( <i>Aegopodium podagraria</i> L.) і трифоліну при ішемії-реперфузії печінки у щурів .....	59
<b><u>Фармакологічні дослідження</u></b>	
<i>Маслова Н.Ф., Литвінова О.В., Кальницька А.О., Клишко Д.Ю.</i>	
Ефективність препарату Простатілен, розчин для ін'єкцій, на моделі гіперплазії передміхурової залози та його гостра токсичність.....	65
<i>Щокіна К.Г.</i>	
Дослідження хондропротекторних і протизапальних властивостей рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 .....	72

- 
- Рецензенти: НАНУ, д.фарм.н., професор Георгієвський В.П.; к.фарм.н. Георгієвський Г.В.; к.фарм.н. Котов А.Г.; д.х.н., професор Литвиненко В.І.; д.б.н., професор Маслова Н.Ф.; д.фарм.н., професор Мнушко З.М.; д.фарм.н., професор Немченко А.С.; д.фарм.н. Півень О.П.
  - Випуск підготували: Саматов Р.С., Тихоненко Т.М., Вовк О.Г., Тихоненко Н.І.
  - Рекомендовано до друку Вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», протокол № 1 від 06.02.2013
  - Підписано до друку 19.03.13. Тираж 500 прим.
-

**Медичне та фармацевтичне право, судова фармація***Шаповалов В.В., Шаповалова В.О., Мусоєв С.М.*

Судова фармація: світові тенденції масштабів наркозлочинності та наркоманії за результатами узагальнення фактів вилучення із незаконного обігу заборонених психоактивних речовин..... 79

**Організація діяльності фармацевтичних підприємств***Загорій Г.В.*

Порівняльний структурно-статистичний аналіз захворюваності із тимчасовою втратою працездатності персоналу ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (1996 – 2000 рр. та 2006 – 2010 рр.). Соціальна стратегія та тактика..... 88

**Фармако-економічні та маркетингові дослідження***Півень О.П.*

Купівельні уподобання споживачів на ринку інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту..... 94

*Котвіцька А.А., Ходаківська В.П.*

Маркетинговий аналіз асортименту гастроентерологічних лікарських засобів на прикладі інгібіторів протонної помпи ..... 100

---

## Содержание

К 77-летию со дня рождения Башуры Г.С. .... 7

### **К введению в действие Государственной Фармакопеи Украины**

*Котов А.Г., Вовк А.Г., Котова Э.Э., Тихоненко Т.М.*

К введению в действие монографии

Государственной Фармакопеи Украины «Хвоща стебли» ..... 9

### **Фитохимические исследования**

*Еренко Е.К., Мазулин А.В., Буряк В.П., Мазулин Г.В.*

Изучение эфирного масла травы *Inula helenium* L. флоры Украины ..... 16

*Тернинко И.И., Онищенко У.Е.*

Исследование летучих соединений *Malva sylvestris* L. .... 20

*Ковалев С.В.*

*Rubus candicans* Weihe как источник флавоноидов ..... 24

*Попова Н.В.*

Розмариновая кислота в фармакопейных растениях ..... 27

### **Стандартизация лекарственных средств**

*Георгиевский Г.В., Зинченко А.А., Кучеренко Л.И., Шаповалова Л.И.*

Разработка методики количественного определения содержания примеси 4-амино-4H-1,2,4-триазола в активном фармацевтическом

ингредиенте 1-(β-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия бромиде ..... 32

*Хохлова Е.А., Вишневська Л.И., Гарна С.В., Котов А.Г.*

Разработка и валидация методики идентификации изофлавоноидов и тритерпеновых сапонинов в настойке «Атерофит-норма»

методом тонкослойной хроматографии ..... 38

### **Экстемпоральные лекарственные средства**

*Згорик А.А., Георгиянц В.А., Товмасын Е.К., Гризодуб А.И.*

К вопросу об обновлении таблиц ГФУ высших разовых

и суточных доз экстемпоральных лекарственных средств ..... 52

### **Растительные препараты и их фармакологическое действие**

*Койро О.О., Штрыголь С.Ю.*

Защитное влияние препаратов сныти обыкновенной (*Aegopodium podagraria* L.)

и трифолина при ишемии-реперфузии печени у крыс ..... 59

### **Фармакологические исследования**

*Маслова Н.Ф., Литвинова Е.В., Кальницкая А.А., Клышко Д.Ю.*

Эффективность препарата Простатилен, раствор для инъекций,

на модели гиперплазии предстательной железы и его острая токсичность ..... 65

*Щекина Е.Г.*

Исследование хондропротекторных и противовоспалительных

свойств рекомбинантного антагониста рецепторов интерлейкина-1 ..... 72

### **Медицинское и фармацевтическое право, судебная фармация**

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

Судебная фармация: мировые тенденции масштабов наркопреступности и наркомании по результатам обобщения фактов изъятия

из незаконного обращения запрещенных психоактивных веществ ..... 79

**Организация деятельности фармацевтических предприятий***Загорий Г.В.*

Сравнительный структурно статистический анализ заболеваемости

с временной утратой трудоспособности персонала

ПрАО «Фармацевтическая фирма «Дарница» (1996-2000 гг. и 2006-2010 гг.).

Социальная стратегия и тактика ..... 88

**Фармако-экономические и маркетинговые исследования***Пивень Е.П.*

Покупательские предпочтения потребителей

на рынке ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента..... 94

*Котвицкая А.А., Ходаковская В.П.*

Маркетинговый анализ ассортимента гастроэнтерологических

лекарственных средств на примере ингибиторов протонной помпы ..... 100



## К 77-летию со дня рождения Башуры Геннадия Степановича



29 марта исполнилось 77 лет со дня рождения Геннадия Степановича Башуры.

Геннадий Башура - известный ученый и организатор в области фармации. Всю жизнь он проработал в Государственном научном центре лекарственных средств, который много десятилетий был флагманом отечественной фармацевтической науки и единственной в Украине научно-исследовательской организацией, которая выполняет весь цикл научно-исследовательских работ - от поиска и фундаментальных исследований до разработки и внедрения препаратов в промышленность. Многие разработки ГНЦЛС оцениваются как достижения мирового уровня. ГНЦЛС стал лидером в создании лекарственных форм медицинских препаратов в Украине и основоположником организации в бывшем СССР массового производства медицинских аэрозолей. В этом большая заслуга Геннадия Башуры. Он основал научную школу технологии создания медицинских аэрозолей: именно на основе работ школы профессора Г.С. Башуры было организовано промышленное произ-

водство медицинских аэрозолей в Советском Союзе и Украине. Под руководством Геннадия Степановича совместно с лабораториями фармакологии и аналитической химии создано и внедрено в производство 20 аэрозольных препаратов, которые сейчас применяются в отоларингологии, стоматологии, дерматологии, хирургии, гинекологии, кардиологии, пульмонологии. Аэрозольные препараты испытаны на борту космических кораблей и отлично себя зарекомендовали. Геннадий Башура организовал практические и научные школы исследования не только аэрозолей, но и мазей, паст, эмульсий и суспензий, изучал вопросы использования вспомогательных веществ в технологии лекарственных форм. Под руководством и консультацией Геннадия Башуры диссертационные работы выполнили 25 докторов и 44 кандидата наук не только в Украине, но и в большинстве республик бывшего Советского Союза.

Геннадий Степанович достиг в жизни немалых высот. Профессор Геннадий Башура занимается научной, практической, педагогической и общественной деятельностью уже более полувека. С 2000 года он ушел на пенсию, его пенсия - «За особые заслуги перед Украиной». Но ученый продолжает работать. Два года после выхода на пенсию он исполнял обязанности ведущего научного сотрудника лаборатории противомикробных средств в Институте микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова, сейчас он работает инженером-консультантом одного из крупных украинских производителей стоматологических материалов и лекарственных средств.

Геннадий Степанович - Заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор фармацевтических наук, профессор, но не меньшее его достижение - крепкая семья, которая сыграла в его научной карьере огромную роль. 29 марта для семьи Башуры — двойной праздник: это еще и 55-летие супружеской жизни. Супруга Галина Захаровна всегда была и остается надежным тылом ученого. Двое детей и четверо внуков Геннадия Степановича создали замечательную фармацевтическую династию и являются его бесспорной гордостью.

*Коллективы Государственного научного центра лекарственных средств и Фармакопейного центра, редколлегия журнала «Фармаком», ученики и друзья-военфаковцы от всей души поздравляют Геннадия Степановича с двойным праздником и желают здоровья и благополучия, многих счастливых лет на благо семьи и Украины.*





## До запровадження Державної Фармакопеї України

УДК 615.11

Котов А.Г., Вовк О.Г., Котова Е.Е., Тихоненко Т.М.

Державне підприємство «Державний науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

### До запровадження монографії Державної Фармакопеї України «Хвоща стебла»

Проведено аналіз результатів досліджень надземних вегетативних пагонів хвоща польового (*Equisetum arvense* L.), покладених в основу монографії Державної Фармакопеї України «Хвоща стебла». Показано необхідність введення до національної частини монографії вимог щодо втрати в масі при висушуванні.

**Ключові слова:** *Equisetum arvense* L., лікарська рослинна сировина, монографія Державної Фармакопеї України, показники якості.

Хвощ польовий (*Equisetum arvense* L.) — синантропофітний вид із голарктичним типом ареалу [1] - широко застосовується в офіційній медицині.

Галенові препарати х. польового виявляють багатобічну терапевтичну дію: сечогінну, кровоспинну, протизапальну, в'язучу, ранозагоювальну, антисептичну, антигельмінтну, відхаркувальну, ремінералізуючу [2].

Застосовують траву х. польового у вигляді відварів або рідкого екстракту як сильний сечогінний засіб при захворюваннях серця та нирок, що супроводжуються водяною й іншими застійними явищами. Крім того, їх використовують при запальних процесах сечового міхура та сечовивідних шляхів; при кровотечах шлунка, кишечника та матки; при плевритах із великою кількістю ексудату та деяких формах туберкульозу. Позитивний терапевтичний ефект спостерігається при лікуванні гострого та хронічного отруєння свинцем, дизентерії, адисонової хвороби, екзем, псоріазу, артозів [3, 4].

Трава х. польового входить до складу проти-діабетичного збору «Арфазетин», збору за прописом М.Н. Здренка, сечогінного збору, а його екстракт - до комплексних препаратів нефролітичної дії: «Марелін», «Фітолізин», «Фітоліт». Настій трави є складовою протиастматичної мікстури за прописом І.І. Траскова [5, 6]. Використовується у ветеринарії для загоювання ран, а також у гомеопатії.

Для азіатського та північно-американського хемотипів х. польового характерні такі основні біологічно активні речовини (БАР) — флавоноїди ((0.3-1) %): похідні апігеніну, лютеоліну, їх 5-глюкозиди, малонові ефіри кемпферолу та кверцетину, кверцетин та його малоновий ефір. В ЛРС європейського походження виявлено кверцетин — 3-О-софорозид, генкванін, протогенванін — 4-О-глюкопіранозид, дикофеїл-

мезовинна кислота (у хемосистематиці вона використовується як маркер), кислоти яблучна, аконітова, щавлева та кремнієва (до 25 %, як у вільному вигляді, так і у вигляді водорозчинних солей), дубильні речовини, гіркоти, смоли, жирні олії, сапоніну еквізетин ((1-5) %), флавоноїди (еквізетрин, лютеолін-7-глюкозид, ізокверцетрин, лютеолін, кемпферол-7-диглікозид і кемпферол-3-глікозид), еквізетонін (близько 5 %), каротин (4.7 мг/%), аскорбінова кислота (30-190 мг/%), ситостерин, диметилсульфон, сліди алкалоїдів — палюструину, еквізетину, 3-метоксипіридину та нікотину, молібден, селен, калій, алюміній, марганець тощо [7, 8, 9].

ЛРС *E. arvense* L. описано у монографіях «*Equisetum stem*» Європейської Фармакопеї (ЄФ) [10] і фармакопеї Угорщини [11], монографії «Хвоща стебла» у Державній Фармакопеї України (ДФУ) [12], монографії DAB «*Schachtelhalmkraut*» [13] та статті «Трава хвоща полевого» ГФ XI (ГФ) [14].

Метою даної роботи є аналіз результатів досліджень, на підставі яких даний вид ЛРС введено до ДФУ, їх узагальнення.

Порівняльний аналіз показників щодо якості сировини, наведених у ЄФ та ГФ XI виявив наступне.

**Визначення.** Цей показник в обох документах фактично ідентичний (Табл. 1).

**Властивості.** Тести щодо запаху та смаку сировини наводять лише ГФ XI (Табл. 1).

#### Ідентифікація

**Макроскопія (зовнішні ознаки).** В обох документах описано морфологічні якісні ознаки головного та бічних стебел: членистість, забарвлення, характер поверхні, ребристість, шорсткість тощо; деякі їх кількісні ознаки: діаметр, довжина міжвузлів, кількість ребер і борозенок (за ЄФ їх 4-14, а за ГФ XI 6-18); наявність піхви, форма та забарвлення її зубців. У ЄФ, крім то-

го, охарактеризовано тип листкорозміщення, форма листків, і акцентується увага на важливій діагностичній ознаці *E. arvense* — довжині нижнього міжвузля бічних гілочок порівняно із відповідною піхвою стебла (Табл. 1).

**Мікроскопія.** ЄФ описує діагностичні мікроскопічні структури, що виявляються у здрібненій на порошок сировині: характер поверхні епідерми, основні клітини епідерми, продихові апарати, паренхіма, волокна, судини. ГФ ХІ в результаті розгляду стебла та бічних гілочок зверху характеризує основні клітини епідерми та продихові апарати, а також називає тканини, що виявляються на поперечних зрізах стебла та бічних гілочок (Табл. 2).

**Ідентифікація методом ТШХ.** ГФ ХІ та ЄФ методом ТШХ визначають якісний вміст БАР у сировині: за ГФ ХІ — флавоон-5-глікозидів, за

ЄФ — кофейної кислоти та флавоноїдів: рутину та гіперозиду.

#### Випробування

**Сторонні домішки.** ГФ ХІ ЄФ і акцентують увагу на наявності у складі ЛРС як сторонніх домішок інших видів *Equisetum* або їх гібридів (ГФ ХІ — на рівні 4 %, ЄФ — 5 %).

У результаті вивчення видів хвоща у природі та аналізу їх описів у флорах [15, 16, 17] та визначниках [18, 19, 20] нами виявлені відмінні морфологічні та окремі анатомічні ознаки деяких видів хвоща — можливих сторонніх домішок у ЛРС (Табл. 3).

Досліджені види хвоща відрізняються еколого-фітоценотичними особливостями та поширенням в Україні. *E. arvense* — типовий сегетальний бур'ян, поширений майже по всій Україні.

Таблиця 1

**Порівняльні дані визначення, властивостей та морфологічних ознак ЛРС «Хвоща стебла» за монографією ЄФ та статтею ГФ ХІ**

Показник	ЄФ « <i>Equisetum stem</i> »	ГФ ХІ «Трава хвоща полевого»
визначення	Цілі або різані, висушені надземні вегетативні пагони <i>Equisetum arvense</i> L.	Цілі або здрібнені, висушені надземні вегетативні пагони дикорослої багаторічної трав'янистої рослини <i>Equisetum arvense</i> L.
властивості		Сировина має слабкий запах. Сировина має дещо кислуватий смак.
<b>макроскопія (зовнішні ознаки)</b>	Сировина складається із фрагментів ребристих стебел і лінійних листків від світло-зеленого до зеленувато-сірого кольору. Вони шершаві на дотик, ламкі та хрусткі при здрібненні.  Головне стебло близько від 0.8 мм до 4.5 мм у діаметрі, порожнисте, складається із вузлів і міжвузлів завдовжки близько від 1.5 см до 4.5 см.  Чіткі вертикальні борозенки наявні на міжвузлях у числі від 4 до 14 і більше.  У вузлах розвиваються кільця широко розставлених прямих гілочок, звичайно не розгалужених, кожна із них близько 1 мм завтовшки та із від 2 до 4 подовжніми борозенками.  Листки дрібні, лінійні, розташовані кільчасто у кожному вузлі, зрослі біля основи, вони формують навколо стебла зубчасту піхву; число зубців відповідає числу борозенок на стеблі. Кожен зубчик піхви часто коричневий, ланцетно-трикутний.  Нижнє міжвузля кожної гілочки довші за відповідну піхву стебла.	Цілі та частково здрібнені стебла до 30 см завдовжки, шорсткі, членисті, борозенчасті, сірувато-зеленого кольору.  Міжвузля стебел порожнисті, із (6-18) подовжніми ребрами.  Стебла майже від основи кільчасто розгалужені; бічні пагони не розгалужені, косо догори спрямовані, (4-5)-гранні, без порожнини.  Піхви стебел циліндричні, (4-8) мм завдовжки. Зубці трикутно-ланцетні, темно-бурі, біло облямовані по краю, спаяні по 2-3. Піхви бічних пагонів зелені, із (4-5) коричнюватими, довго відтягнутими зубцями.

*E. sylvaticum* і *E. pratense* — неморальні види — мезофіти, що зростають в умовах достатнього зволоження в лісових районах, у Лісостепу вони зустрічаються зрідка. Місцезростання *E. fluviatile* та *E. palustre* — видів — гігрофітів приурочені до умов надмірного зволоження — боліт, берегів водойм.

Виявлено відмінні риси морфологічної будови вивчених видів: забарвлення, характер поверхні та ступінь розгалуження стебел, відносні розміри та форма центральної порожнини стебла; форма, забарвлення піхв і їх зубців, ступінь зростання зубців; спрямованість у просторі бічних гілочок, відносна довжина їх нижнього міжвузля, наявність серединної порожнини тощо (Табл. 3). Наведені характерні ознаки видів хвоща полегшать їх визначення в природі під час заготівлі сировини та детальної її макроскопічної і мікроскопічної діагностики в лабораторії.

Крім зазначеного вище виду сторонніх домішок, ГФ XI регламентує у сировині вміст інших частин рослини (не більше 1 %), органічної

домішки (не більше 1 %), мінеральної домішки (не більше 0.5 %). ЄФ регламентує вміст інших сторонніх домішок на рівні не більше 2 %.

Таким чином, сумарний вміст сторонніх домішок у сировині за ГФ XI не має перевищувати 6.5 %, за ЄФ — 7 %.

*Інші види Equisetum і гібриди.* Регламентуючи вміст стебел інших видів *Equisetum* і гібридів, ЄФ їх визначає методом ТШХ за характерною флуоресценцією при перегляданні одержаної в умовах випробування хроматограми в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

ГФ XI визначає вологість у ЛРС — не більше 13 %, ЄФ - втрату в масі при висушуванні — не більше 10 %.

*Зола, не розчинна у хлористоводневій кислоті.* Цей показник характеризує якість сировини як за ГФ XI (не більше 12 %), так і за ЄФ (не менше 3 % і не більше 15 %).

*Загальна зола* у сировині за ГФ XI регламентована на рівні 27 %, за ЄФ — не менше 12 % і не більше 27 %.

Таблиця 2

**Порівняльні дані мікроскопічних ознак ЛРС «Хвоща стебла» за монографією ЄФ та статтею ГФ XI**

Показник	ЄФ «Equisetum stem»	ГФ XI «Трава хвоща полевого»
мікроскопія	<p>Сировину подрібнюють на порошок.</p> <p>Порошок зеленувато-сірого кольору.</p> <p>У порошку виявляються:</p> <p>фрагменти епідерми (вигляд зверху) із прямокутних клітин зі звивистими оболонками та продихових апаратів парацитного типу із 2 побічними клітинами, що прикривають замикаючі клітини та мають помітні радіальні складки;</p> <p>на поперечному зрізі епідерма городчаста, із горбочками, утвореними оболонками 2 сусідніх клітин U-подібної форми;</p> <p>фрагменти крупноклітинної паренхіми та групи довгих, нездерев'янілих волокон із вузькими порожнинами;</p> <p>розсіяні дрібні, здерев'янілі судини зі спіральним або кільчастим потовщенням.</p>	<p>При розгляді стебел і гілок зверху виявляються:</p> <p>епідерма на ребрах із клітин дуже видовжених, із потовщеними прямими або дещо звивистими пористими оболонками, без продихових апаратів; епідерма в борозенках із клітин дещо видовжених, із більш звивистими оболонками та продихових апаратів, дещо занурених, розташованих звичайно у 3 ряди (рідше в 1, 2, 4 ряди), із характерною променистістю кутикули; на стиках оболонок деяких клітин епідерми помітні характерні вирости, що зверху мають вигляд спарених кілець, у подовжньому положенні вони заокруглені або зубчасті з добре помітною перегородкою;</p> <p>на поперечному зрізі стебла виявляються: епідерма, коленхіма у ребрах і борозенках, великі повітряні порожнини, розташовані проти борозенок, ендодерма (погано помітна), коло провідних пучків із однією дрібною порожниною, у центрі міжвузлів — порожнина; на зрізі бічних гілочок — 4 крупних ребра, центральна порожнина відсутня.</p>

Таблиця 3

Характерні ознаки деяких видів роду *Equisetum* L.

Ознаки	Назва виду				
	<i>Х. польовий</i> – <i>E. arvense</i> L.	<i>Х. лісовий</i> – <i>E. sylvaticum</i> L.	<i>Х. лучний</i> – <i>E. pratense</i> Ehrh.	<i>Х. річковий</i> – <i>E. fluviatile</i> L.	<i>Х. болотний</i> – <i>E. palustre</i> L.
поширення в Україні	вся територія України	Карпати, Полісся (звичайно), Лісостеп (зрідка), Степ (рідко)	Карпати, Полісся, Лісостеп (зрідка)	Карпати, лісова, лісостепова, степова зони (розсіяно)	Карпати, Полісся, Лісостеп (зрідка), по річках заходить у Степ (рідко)
місцезростання	поля, луки	тінисті ліси, узлісся, чагарники	тінисті ліси, чагарники	луки, береги річок, ставків, болота	болота, воги луки, береги водойм
стебла	світло-зелені, шершаві, (30-40) см заввишки, із (6-19) ребрами, <b>бічні гілочки розвиваються майже у всіх вузлах</b>	яскраво-зелені, тонкі, до 50 см заввишки, із (10-18) гладенькими ребрами та рядом бородавочок між ними, <b>бічні гілочки розвиваються майже у всіх вузлах</b>	сизо-зелені, (30-50) см заввишки, ребристі, <b>вкриті креме-нистими горбочками, бічні гілочки розвиваються майже у всіх вузлах</b>	темно-зелені, (30-150) см заввишки, <b>не розгалужені або лише вверху слабо розгалужені, близько (6-8) мм завтовшки, із (9-30) слабо опуклими ребрами та широкою центральною порожниною</b>	зелені, (15-50) см заввишки, <b>розгалужені лише біля основи</b> , дрібно зморшкуваті, із (6-10) рельєфно виступаючими ребрами та <b>вузькою центральною порожниною, деколи зі спороносним колоском на верхівці</b>
піхви	вузько-дзвоникуваті або циліндричні, зелені, із ланцетними, вузько біло-облямованими чорнуватими зубцями, які <b>звичайно зростаються по 2-3, довжина їх дорівнює половині трубочки піхви</b>	циліндрично-бокальчасті, притиснуті, із (20-40) гострими, світло-коричневими зубцями, <b>звичай зростаються по 2-5</b>	циліндрично-бокальчасті, сизо-зелені або білуваті, <b>із вільними</b> , широко ланцетними <b>зубцями</b> із малопомітною обляміркою	циліндричні, блискучі, притиснуті до стебла, нижні зближені, чорні, верхні віддалені, зелені, із (10-20) ланцетно-шилоподібними, прямими, вузько білооблямованими зубцями	циліндрично-дзвоникуваті, із (6-10) трикутно-ланцетними, гострими, чорно-коричневими, із широкою білою обляміркою, <b>не зростаються зубцями</b>
бічні гілочки	світло-зелені, косо догори спрямовані, <b>звичайно не розгалужені</b> , із (4-5) гострими ребрами та глибокими борозенками, їх <b>нижнє міжвузля звичайно перевищує відповідну піхву стебла</b> , без центральної порожнини	<b>тонкі, дугоподібно відхилені донизу, двічі розгалужені</b>	горизонтальні або дугоподібно донизу відігнуті, <b>не розгалужені</b>	не численні, прямі, короткі, гладенькі, (4-7)-гранні, <b>із великою середньою порожниною</b>	<b>дугоподібні, спрямовані догори</b> , звичайно п'ятигранні, <b>дрібно попереочно зморшкуваті</b> , їх <b>нижнє міжвузля значно коротше відповідної піхви стебла</b>
кількість рядів продигових апаратів	1-4	1-2	1-2	10-12	9-10

Примітка. Найважливіші діагностичні ознаки виділено жирним шрифтом.

Таблиця 4

Результати аналізу зразків ЛРС за вимогами статті ГФ XI «Трава хвоща полевого»

Показник	Нормування	Зразок						
		1	2	3	4	5	6	7
<b>Визначення</b>	цілі або здрібнені, висушені надземні вегетативні пагони <i>Equisetum arvense</i> L.	+	+	—	+	+	+	+
<b>Властивості:</b> — запах — смак	відповідно до статті ГФ XI	+	+	-	+	+	+	+
<b>Ідентифікація:</b> — зовнішні ознаки — мікроскопія	відповідно до статті ГФ XI	+	+	-	+	+	+	+
<b>Сторонні домішки:</b> — інших частин рослини	не більше 1 %	1 %	8 %		1 %	0 %	0 %	1 %
— інших видів хвоща	не більше 4 %	3 %	—	100 %	4 %	3 %	2 %	3 %
— органічної домішки	не більше 1 %	1 %	4 %		1 %	1 %	1 %	0 %
— мінеральної домішки	не більше 0.5 %	0.4 %	0.5 %		0.4 %	0.4 %	0.3 %	0.4 %
<b>Вологість</b>	не більше 13 %	9 %	9 %	9 %	11 %	10 %	9 %	11 %
<b>Загальна зола</b>	не більше 24 %	19 %	19 %	21 %	20 %	20 %	18 %	21 %
<b>Зола, не розчинна у 10 % розчині хлористоводневої кислоти</b>	не більше 12 %	10 %	9 %	10 %	9 %	9 %	8 %	10 %

Примітки:

- + — сировина відповідає вимогам;
- — сировина не відповідає вимогам.

Таблиця 5

Результати аналізу зразків ЛРС за вимогами монографії ЄФ «*Equisetum stem*»

Показник	Нормування	Зразок						
		1	2	3	4	5	6	7
<b>Визначення</b>	цілі або різані, висушені надземні вегетативні пагони <i>Equisetum arvense</i> L.	+	+	—	+	+	+	+
<b>Ідентифікація:</b> А. Макроскопія В. Мікроскопія С. ТІХ		+	+	—	+	+	+	+
<b>Сторонні домішки:</b> — стебел інших видів <i>Equisetum</i> і гібридів	не більше 5 %	4 %	8 %	100 %	5 %	3 %	2 %	4 %
— інших сторонніх домішок	не більше 2 %	1 %	2 %		1 %	1 %	1 %	1 %
<b>Втрата в масі при висушуванні</b>	не більше 10 %	9 %	9 %	9 %	11 %	10 %	9 %	11 %
<b>Зола, не розчинна у хлористоводневій кислоті</b>	не менше 3 % і не більше 15 %	10 %	9 %	10 %	9 %	9 %	8 %	10 %
<b>Загальна зола</b>	не менше 12 % і не більше 27 %	19 %	19 %	21 %	20 %	20 %	18 %	21 %
<b>Вміст флавоноїдів, у перерахунку на ізокверцитрозид</b>	не менше 0.3 %	0.6 %	0.4 %	0.3 %	0.4 %	0.4 %	0.3 %	0.5 %

Примітки:

- + — сировина відповідає вимогам;
- — сировина не відповідає вимогам.



*Кількісне визначення.* За ГФ XI у сировині не проводиться кількісне визначення БАР. ЄФ регламентує у сировині вміст флавоноїдів, у перерахунку на ізокверцитрозид і суху сировину (не менше 0.3 %) та пропонує їх визначення за уніфікованою для ЛРС методикою визначення флавоноїдів із використанням питомого показника поглинання.

Таким чином, дослідження показників якості ЛРС стебел х. польового за ГФ XI і ЄФ показав, що набір показників якості (ТШХ-визначення у сировині інших видів *Equisetum* і гібридів, кількісне визначення флавоноїдів) та їх нормування (сторонні домішки; зола, не розчинна у хлористоводневій кислоті; загальна зола) ширше в ЄФ. Тому при розробці монографії ДФУ «Хвоща стебла» за основу було взято монографію ЄФ «*Equisetum stem*».

#### Дослідження сировини

В якості об'єктів дослідження використано зразки хвоща польового стебел 2007 -2008 років збору, надані вітчизняними виробниками (зразки 1-7).

Результати аналізу зразків ЛРС за вимогами ГФ XI та ЄФ надано в Табл. 4 і Табл. 5, відповідно.

Як видно із наведених результатів аналізу усі зразки ЛРС, крім зразка 3, було ідентифіковано як ЛРС *Equisetum arvense* L.: зразки 1, 2, 4, 5, 6, 7 за зовнішніми ознаками, мікроскопічними характеристиками та хроматографічним (ТШХ) профілем відповідали вимогам ГФ XI, і ЄФ. Зразок 3 являє собою ЛРС х. річкового (*E. fluviatile*) і тому за макроскопічними, мікроскопічними ознаками та ТШХ-профілем не відповідає регламентованим ГФ XI і ЄФ вимогам.

*Сторонні домішки.* Вміст сторонніх домішок у досліджуваній ЛРС (крім зразків 2 і 3) знаходиться в межах вимог і ГФ XI і ЄФ. Слід звернути увагу на те, що майже у всіх досліджуваних зразках сторонні домішки містяться у гранично допустимих кількостях. Цей факт має бути предметом особливої уваги вітчизняних виробників при закупівлі ЛРС даного виду.

*Втрата в масі при висушуванні (вологість).* За даним показником усі зразки ЛРС відповідають вимогам ГФ XI, зразки 4, 5, 7 не відповідають вимогам ЄФ, при цьому втрата в масі при висушуванні зразків 1, 2, 3 і 6 (9 %) знаходиться на межі нормування ЄФ. Тому, відповідно до концепції розробки монографій ДФУ на ЛРС [21], доцільним є розробка національної частини монографії із регламентацією втрати в масі при висушування на рівні вимог ГФ XI (13 %).

За показниками зола, не розчинна у хлористоводневій кислоті, загальна зола усі досліджувані зразки відповідали вимогам як ГФ XI, так і ЄФ.

*Кількісне визначення.* Відповідно до вимог ЄФ у сировині визначається вміст флавоноїдів, у перерахунку на ізокверцитрозид.

#### Висновки

На підставі досліджень зразків ЛРС х. польового до ДФУ введено монографію «Хвоща стебла», вимоги якої відповідають нормуванню відповідної монографії ЄФ.

До монографії «Хвоща стебла» за показником «Втрата в масі при висушуванні» розроблено національну частину із нормуванням, наведеним у ГФ XI, що відповідає концепції розробки монографій ДФУ на ЛРС та якості сировини, наявної на фармацевтичному ринку України.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Клеопов Ю.Д. Анализ флоры широколиственных лесов европейской части СССР / Ю.Д. Клеопов. — Киев: Наук. думка, 1990. — 352 с.
2. Лікарські рослини: [Енциклопедичний довідник] / Відп. ред. А.М. Гродзінський — Київ: УРЕ, 1991. — С. 444-445.
3. Растительные ресурсы России и сопредельных государств. — Санкт-Петербург: Мир и семья, 1996. — С. 12-15.
4. Мінарченко В.М. Атлас лікарських рослин України (хорологія, ресурси та охорона / В.М. Мінарченко, І.А. Тимченко. - Київ: Фітосоціоцентр, 2002. — С. 137-138.
5. Солодовниченко Н.М. Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати / Н.М. Солодовниченко, М.С. Журавльов, В.М. Ковальов. — Харків: Вид-во НФАУ: «Золоті сторінки», 2001. — 408 с.
6. Сербін А.Г. Фармацевтична ботаніка: [підруч.] А.Г. Сербін, Л.М. Сіра, Т.О. Слободянюк; під ред. Л.М. Сірої. — Вінниця: Нова книга, 2007. — С. 313-314.
7. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР. — М.: ВИЛАР, 1980. — С. 320.
8. Котуков Г.Н. Культивируемые и дикорастущие лекарственные растения: [справочник]. — Киев: Наук. думка, 1975. — 175 с.
9. Попова Н.В. Лекарственные растения мировой флоры / Н.В. Попова, В.И. Литвиненко. — Харьков, 2008. — С. 419-420.
10. *Equisetum stem* // European Pharmacopoeia. — 6<sup>th</sup> ed. — Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care, 2007. — P. 1794-1795.
11. Hungarian pharmacopoeia. — Budapest: Academia Kiado, 1970. — Vol. III. — S. 51-52.
12. Хвоща стебла // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 3. — Харків: Державне підприємство «Український науковий центр якості лікарських засобів», 2009. — С. 215-216.
13. Schachtelhalmkraut // DAB. - 1999.
14. Трава хвоща полевого // Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — [11-е изд., доп.]. — М.: Медицина, 1989. — С. 318-320.
15. Флора УРСР. — Київ: Вид-во АН УРСР, 1938. — Т. 1. — С. 113-117.

16. Флора европейской части СССР. - Л: Наука, 1974. — Т. 1. — С. 62-67.
17. Екофлора України; відпов. ред. Я.П. Дідух. — Київ: Фітосоціоцентр, 2000. — С. 88-106.
18. Визначник рослин УРСР. - Харків: Комуніст, 1950. — С. 60-64.
19. Визначник рослин України. — К.: Урожай, 1965. — С. 21-24.
20. Определитель высших растений Украины / [Д.Н. Доброчаева, М.И. Котов, Ю.Н. Прокудин и др.]. — Киев: Наук. думка, 1987. — С. 25-27.
21. Котов А.Г. Дослідження з розробки та введення монографій на лікарську рослинну сировину до Державної Фармакопеї України / А.Г. Котов // Фармаком. — 2009. - № 1. — С. 5-19.

УДК 615.11

Резюме

Котов А.Г., Вовк А.Г., Котова Э.Э., Тихоненко Т.М.  
Государственное предприятие «Государственный научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»  
**К введению в действие монографии Государственной Фармакопеи Украины «Хвоща стебли»**

Проведен анализ результатов исследования надземных вегетативных побегов хвоща полевого (*Equisetum arvense* L.), положенных в основу монографии Государственной Фармакопеи Украины «Хвоща стебли». Показана необходимость введения в национальную часть монографии требований по потере в массе при высушивании сырья.

**Ключевые слова:** *Equisetum arvense* L., лекарственное растительное сырье, монография Государственной Фармакопеи Украины, показатели качества.

UDK 615.11

Summary

Kotov A.G., Vovk O.G., Kotova E.E., Tykhonenko T.M.  
Ukrainian scientific pharmacopoeial center for quality of medicines

**For the introduction to the State Pharmacopoeia of Ukraine of the monograph «Equisetum stem»**

*Equisetum arvense* L. has been found to be synantrophitic specie with holarctic type of area. It was widely used in officinal medicine. Herbal drug *E. arvense* was described in the monographs of the European Pharmacopoeia, Pharmacopoeia of Hungary, DAB, SP XI. This article presented the results of studies, based on which this type of herbal drug introduced to the State Pharmacopoeia of Ukraine. Study of quality indices of stems of this herbal drug in accordance with SP

XI and EP showed that a set of quality indices (TLC determination in raw herbal material of other *Equisetum* species and hybrids, quantification of flavonoids) and their requirements (foreign matter, ash insoluble in hydrochloric acid, total ash) have been found to be wider in EP. Therefore, at the development SPU monograph «Equisetum stem», requirements of EP monograph «Equisetum stem» were taken as a basis. As samples for this study, samples of *E. arvense* of 2007-2008, provided by domestic producers, have been used. Based on studies of samples of herbal drug *E. arvense*, the monograph «Equisetum stem» has been introduced into the SPU; the requirements of this monograph corresponded to the requirements of the relevant EP monograph. In the monograph «Equisetum stem», for the characteristic «Loss on drying» the national part has been developed, the limit for this test has been proposed in accordance with the value given in SP XI; this approach corresponded to the concept of development of monographs on herbal drugs and on the quality of herbal material, available in the pharmaceutical market of Ukraine.

**Keywords:** *Equisetum arvense* L., herbal drugs, monograph for the State Pharmacopoeia of Ukraine, quality indices.

**Котов Андрій Георгійович** (н. 1960). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1982). К.фарм.н. (1996). Ст. наук. співр. (2004). Керівник наукового напрямку «Лікарська рослинна сировина» відділу ДФУ ДП УНФЦЯЛЗ.

**Вовк Олександра Григорівна.** Закінчила Харківський державний університет (1959). К.б.н. (1969). Доцент (1973). Ст. наук. співр. із напрямку «Лікарська рослинна сировина» відділу ДФУ ДП УНФЦЯЛЗ.

**Котова Єліна Едуардівна.** Закінчила Харківський державний університет (1983). К.фарм.н. (2005). Ст. наук. співр. Заст. керівника відділу «Валідація та стандартні зразки» ДП УНФЦЯЛЗ.

**Тихоненко Тетяна Михайлівна.** Закінчила Харківський державний університет (1989) і Національну фармацевтичну академію України. Керівник наукового напрямку «Монографії на лікарські субстанції» відділу ДФУ ДП УНФЦЯЛЗ. Відповідальний редактор журналу «Фармаком».



## Фітохімічні дослідження

УДК 615. 322:[582.998.1 : 581.192]

Сренко О.К., Мазулін О.В., Буряк В.П., Мазулін Г.В.  
Запорізький державний медичний університет

### Дослідження ефірної олії трави *Inula helenium* L. флори України

Досліджено кількісний вміст, фізико-хімічні властивості та хімічний склад ефірної олії трави *Inula helenium* L. флори України. Методом хромато-мас-спектрометрії ідентифіковано до 50 сполук (із них 37 вперше). Трава *Inula helenium* L. перспективна для одержання протимікробних і протизапальних лікарських засобів.

*Ключові слова:* *Inula helenium* L., флора України, ефірна олія, метод хромато-мас-спектрометрії, фізико-хімічні властивості.

Ефірні олії - запашні, леткі речовини, що накопичуються в різних частинах рослин і виявлені в більш ніж 2500 видах різних родів [7, 8]. Вміст і компонентний склад ефірних олій у рослинах залежить від багатьох факторів (виду, морфологічної частини рослини, що заготовлюється, місця зростання, погодних умов, часу збору, використання добрив під час вегетації тощо) і може суттєво коливатися [8, 10]. Склад і кількісний вміст компонентів ефірних олій є характерними хемотаксономічними ознаками роду та багато у чому визначають їх біологічну активність. Сировиною для одержання ефірних олій є корені та кореневища, стебла, листя, суцвіття, квітки, насіння, плоди, кора, деревина та смола.

Рід оман (*Inula* L.) родини айстрових (*Asteraceae*) нараховує понад 200 видів, із яких у флорі України наявні 11 [3, 6, 11]. Оман високий (*Inula helenium* L.) росте по берегах річок, на заплавах луках, серед чагарників, у розріджених заплавах лісах. Рослина трапляється майже по всій Україні, частіше у лісостепу, культивується у садах і парках [6, 7].

Відомо, що ефірна олія, що міститься у стеблах, листках і кореневищах видів роду *Inula*, виявляє антисептичні, протизапальні, протиглісні, фітонцидні властивості, пов'язані із наявністю в ній біциклічних сесквітерпенових

лактонів [10, 12]. У народній медицині застосовують настій трави омани високого (1:10), яким лікують: онкологічні захворювання, гастрити, виразки, малярію, туберкульоз, бронхіальну астму, діабет, застуду, хвороби серця та нирок, гіпертонію, виснаження, лихоманку, рани, жовтяницю [2, 4, 5, 9].

Метою даної роботи є вивчення фізико-хімічних властивостей і компонентного складу ефірної олії трави *Inula helenium* для розширення сировинної бази лікарських засобів відхаркувальної та протизапальної дії.

#### Експериментальна частина

Об'єктом дослідження була трава *Inula helenium*, яку заготовлено у 2010-2011 рр. у різних регіонах України у період цвітіння. Вміст ефірної олії встановлювали методом Клевенджера. Фізико-хімічні показники визначали за методиками ДФУ [1]. Ідентифікацію та визначення кількісного вмісту компонентів проводили методом хромато-мас-спектрометрії. Аналіз було проведено на хроматографі «Agilent Technology 6890N» з мас-спектрометричним детектором 5973N, адаптованим для роботи із капілярними колонками у запрограмованому режимі у поєднанні з комп'ютером. Колонка кварцова, капілярна HP-5MS, розміром 30 м × 0.25 мм. Температуру термостату програмують

Таблиця 1

**Фізико-хімічні показники ефірної олії трави *Inula helenium* L. (липень 2010 року, с. Підступне, Херсонська область), ( $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$ ),  $\mu = 6$**

Показник якості	( $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$ )
кількісний вміст, %	2.50±0.30
густина, $\rho_{20}$	1.0380±0.1011
показник заломлення, $n_D^{20}$	1.5158±0.0135
питоме оптичне обертання, $[\alpha]_D^{20}$	-12.44±1.12
кислотне число	1.86±0.16
ефірне число	81.55±7.24
ефірне число після ацетилювання	181.60±15.66

Таблиця 2

Хімічний склад і кількісний вміст компонентів ефірної олії *Inula helenium* L. (липень 2010 року, с. Підстепне, Херсонська область), ( $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$  %),  $\mu = 6$

№	Компонент	Час утримування, хв	Кількісний вміст в ефірній олії, %
1.	цис-3-гексен-1-ол	5.54	0.16±0.02
2.	нонан	6.54	0.09±0.01
3.	2,6-диметилпіразин	6.97	0.09±0.01
4.	декан	9.74	0.42±0.03
5.	фенілацетальдегід	11.38	0.32±0.03
6.	транс-ліналоолоксид	12.87	0.17±0.02
7.	β-фенілетиловий спирт	13.32	0.40±0.04
8.	цис-пара-мент-2-ен-1-ол	13.90	1.64±0.14
9.	цис-хризантенол	15.68	0.36±0.03
10.	борнеол	16.08	0.80±0.07
11.	терпінен-4-ол	16.35	0.15±0.01
12.	п-цимен-8-ол	16.53	0.27±0.02
13.	α-терпінеол	16.84	0.84±0.07
14.	нерол	17.91	0.91±0.08
15.	гераніол	18.75	0.30±0.02
16.	тимол	20.00	11.03±1.02
17.	карвакрол	20.13	7.25±0.72
18.	4-вініл-2-метоксифенол	20.36	0.14±0.01
19.	евгенол	21.39	6.57±0.55
20.	2,6,10-триметилдодекан	23.33	0.08±0.01
21.	тетрадекан	23.38	0.43±0.04
22.	2,6,10-триметил-тридекан	23.45	0.22±0.02
23.	пентадекан	24.20	0.31±0.03
24.	неролідол	25.76	0.16±0.02
25.	спатуленол	25.83	0.67±0.06
26.	каріофілен оксид	25.89	0.46±0.05
27.	гексадекан	26.01	0.23±0.02
28.	β-евдесмол	26.98	2.00±0.22
29.	ледол	27.16	0.29±0.03
30.	α-бісаболол	27.35	0.39±0.04
31.	α-бісаболеноксид	27.70	0.78±0.06
32.	тетрадеканаль	27.79	0.36±0.04
33.	октадекан	28.89	0.22±0.02
34.	гексагідрофарнезил ацетат	29.43	1.42±0.12
35.	гермакрен А	29.77	0.67±0.06
36.	алантолактон	30.78	34.28±3.12
37.	ізоалантолактон-2	31.00	0.54±0.04
38.	ізоалантолактон	31.10	4.87±0.52
39.	етилпальмітат	31.37	1.08±0.12
40.	метиллінолеат	32.59	0.37±0.03
41.	метилолеат	32.66	0.25±0.02
42.	етилліноленат	33.37	0.62±0.06
43.	етилолеат	33.43	0.18±0.02
44.	трикозан	34.91	0.17±0.02
45.	пентакозан	36.99	1.63±0.15
46.	гептакозан	38.91	0.71±0.06
47.	сквален	39.96	1.26±0.11
48.	нонакозан	40.70	0.54±0.05
49.	унтриакозан	42.38	0.42±0.04
50.	триаконтан	44.19	0.26±0.03
51.	неідентифіковані компоненти		0.32±0.03

у режимі від 50 °С до 220 °С, газ-носіть - гелій. Температура детектора та випарника 250 °С. Детектор полуменево-іонізаційний. Швидкість повітря — 300 мл/хв., газу-носія — 1 мл/хв. Введення проби із діленням потоку 1/50.

Одержані хроматограми ідентифікували за допомогою порівняння спектрів сполук за показниками стандартних речовин у мас-спектральній бібліотеці бази даних NIST02 (більше 174000 речовин). Перед початком проведення пошуку для кожного хроматографічного піка комп'ютерною програмою розраховувався усереднений мас-спектр із урахуванням спектра фону. Ідентифікацію сполук проводили шляхом порівняння отриманих мас-спектрів хроматографічних піків із мас-спектрами еталонних сполук, із найбільшою вірогідністю ідентифікованих програмою розпізнавання на масиві спектрів бази даних. Кількісний вміст розраховували за відношенням площі піків компонентів до суми площ усіх піків на хроматограмі (метод нормалізації).

#### Результати досліджень та їх обговорення

Ефірна олія, одержана із трави *Inula helenium* — рухлива рідина яскраво-жовтого кольору, специфічного запаху, пекучого смаку. Легко розчинна у спирті (96 %), хлороформі, ацетоні. Її фізико-хімічні показники наведено в Табл. 1.

Зазначений вміст ефірної олії (до  $2.50 \pm 0.03$  %), встановлений у траві *Inula helenium*, є досить значним. Високі показники кислотного, ефірного й ефірного числа після ацетилювання в олії оману високого свідчать про наявність вільних і зв'язаних спиртів і кислот, складних ефірів. Ефірна олія рослини міс-

тить велику кількість компонентів (Табл. 2) різних хімічних груп.

Таким чином, у складі ефірної олії оману високого ідентифіковано до 50 сполук (вперше 37). Основними компонентами ефірної олії трави оману високого виявилися: алантолактон ( $34.28 \pm 3.12$  %), тимол ( $11.03 \pm 1.02$  %), карвакрол ( $7.25 \pm 0.72$  %), евгенол ( $6.57 \pm 0.55$  %), ізоалантолактон ( $4.87 \pm 0.52$  %),  $\beta$ -евдесмол ( $2.00 \pm 0.22$  %), *цис-пара-мент-2-ен-1-ол* ( $1.64 \pm 0.14$  %), пентакозан ( $1.63 \pm 0.15$  %), гексагідрофарнезил ацетат ( $1.42 \pm 0.12$  %), сквален ( $1.26 \pm 0.11$  %).

Сумарний вміст сполук протимікробної дії (тимолу та карвакролу) в олії трави оману високого складав до  $18.28 \pm 1.74$  %. Сумарний вміст біологічно активних сесквітерпенових лактонів, що виявляють протизапальну активність, в олії трави оману високого складав до  $41.49 \pm 3.85$  %.

Одержані дані свідчать про цінність оману високого як джерела отримання ефірної олії з високим вмістом ароматичних похідних (тимолу, карвакролу, евгенолу, *цис-хризантенолу*), сесквітерпенових лактонів (алантолактону, ізоалантолактону), біциклічних монотерпеноїдів (борнеолу).

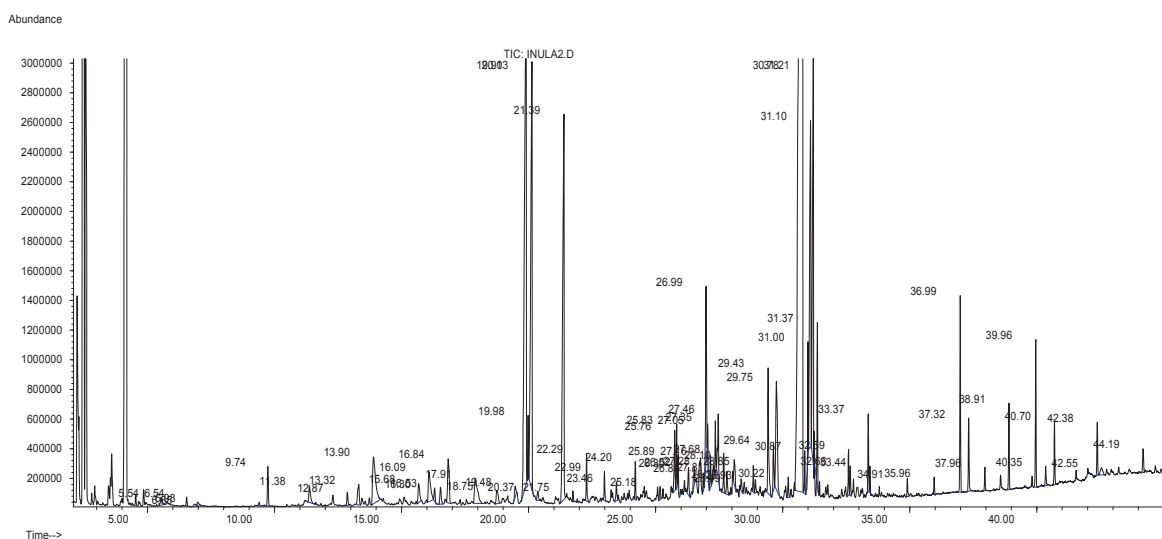
#### Висновки

1. Проведено вивчення компонентного складу та вмісту ефірної олії у траві оману високого у період цвітіння.

2. У складі ефірної олії оману високого ідентифіковано до 50 компонентів, із яких 37 — вперше.

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

Рисунок 1



Хромато-мас-спектр ефірної олії трави *Inula helenium* L.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. - 2004. - 520 с.
2. Кобзар А.Я. Фармакогнозія у медицині: навч. посіб. / А.Я. Кобзар. - К.: Медицина, 2007. - 543 с.
3. Курочкин Е.И. Лекарственные растения / Е. И. Курочкин. - Самара: АВС, 2001. - 588 с.
4. Лекарственное растительное сырье растительного и животного происхождения. Фармакогнозия: [учебное пособие / под ред. Г.П. Яковлева]. - СПб.: Спец. лит., 2006. - 845 с.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства : В 2 т. / М.Д. Машковский. - М. : Новая волна, 2002. - Т. 1. - 540 с.
6. Определитель высших растений Украины / [Доброчаева Д. Н., Котов М.И., Прокудин Ю. Н. и др.] ; под ред. Ю. Н. Прокудина. - К. : Наук. думка, 1987. - 548 с.
7. Палов М. Энциклопедия лекарственных растений / Палов М.; пер. с нем., предисл. И.А. Губанова. - М. : Мир, 1998. - 468 с.
8. Практикум по фармакогнозии: учеб. пособие для студ. вузов / В.Н. Ковалев, Н.В. Попова, В.С. Кисличенко [и др.]; под общ. ред. В.Н. Ковалева - Х.: Изд-во НФаУ «Золотые страницы», 2003. - 512 с.
9. Пронченко Г.Е. Лекарственные растительные средства; под ред. А.П. Арзамасцева, И.А. Самылиной. - М. : ГЭОТАР. - МЕД, 2002. - 288 с.
10. Солдатченко С. С. Ароматерапия / С.С. Солдатченко, Е.В. Белоусов, А.В. Пίδαев - К.: Здоров'я, 2001. - 480 с.
11. Цвелев Н.Н. Определитель сосудистых растений Северо-Западной России / Н.Н. Цвелев. - СПб. : Изд-во СПХВА, 2000. - 781 с.
12. Structural determination of three new eudesmanolides from *Inula helenium* / X. - С. Ма, К. - X. Liu, В. - J. Zhang, X. - L. Xin, J. Huang // Magnetic Resonance in Chemistry. - 2008. - Vol. 46. - P. 1084-1088.

УДК 615. 322:[582.998.1 : 581.192]

## Резюме

Еренко Е.К., Мазулин А.В., Буряк В.П., Мазулин Г.В.  
Запорожский государственный медицинский университет

Изучение эфирного масла травы *Inula helenium* L. флоры Украины

Изучены количественное содержание, физико-химические свойства и химический состав эфирного масла травы *Inula helenium* L. флоры Украины. Методом хромато-масс-спектрометрии идентифицированы до 50 соединений (из них 37 - впервые). Травя *Inula helenium* L. перспективна для получения противомикробных и противовоспалительных лекарственных средств.

Ключевые слова: *Inula helenium* L., флора Украины, эфирное масло, метод хромато-масс-спектрометрии, физико-химические свойства.

UDK 615. 322:[582.998.1 : 581.192]

## Summary

Yerenko O.K., Mazulin O.V., Burak V.P., Mazulin G.V.  
The State Medical University of Zaporozhye

Study of the essential oil of *Inula helenium* L. herb of Ukrainian flora

The physical and chemical properties and composition of essential oil of *Inula helenium* L. herb to expand the resource base for drugs with expectorant and anti-inflammatory effects have been studied. The herb of *Inula helenium* L., which was harvested in 2010-2011 from different regions of Ukraine during flowering, has been examined. A content of essential oil has been estimated by the Clevenger apparatus. An identification and quantification of components was performed by gas chromatography-mass spectrometry. In *I. helenium* herb, harvested during flowering, a significant content of essential oil (up to  $2.50 \pm 0.03$  %) has been estimated. High rates of acid, ether and ether number after acetylation in essential oil of *I. helenium* indicated the presence in it of free and bounded alcohols and acids, esters. In the essential oil of *I. helenium* have been identified up to 50 components, of which 37 have been identified the first time. Main compounds of the essential oil of *I. helenium* herb were: alantolactone ( $(34.28 \pm 3.12)$  %), thymol ( $(11.03 \pm 1.02)$  %), carvacrol ( $(7.25 \pm 0.72)$  %), eugenol ( $(6.57 \pm 0.55)$  %), isoalantolactone ( $(4.87 \pm 0.52)$  %),  $\beta$ -eudesmol ( $(2.00 \pm 0.22)$  %), *cis-p*-menth-2-en-1-ol ( $(1.64 \pm 0.14)$  %), pentacosane ( $(1.63 \pm 0.15)$  %), squalene ( $(1.26 \pm 0.11)$  %). The total content of compounds with antimicrobial effect (thymol and carvacrol) in the essential oil has been about up to 18.28 %. The total content of biological effective sesquiterpene lactones, which showed anti-inflammatory effects, in essential oil has been up to 41.49 %. The herb of *I. helenium* was a valuable raw herbal drug for the manufacturing of antimicrobial and anti-inflammatory drugs.

Keywords: *Inula helenium* L., flora of Ukraine, essential oil, gas chromatography-mass spectrometry, physical-chemical properties.

**Еренко Олена Костянтинівна.** Асистент кафедри фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО Запорізького державного медичного університету (2011).

**Мазулін Олександр Владиленич.** Д.фарм.н. (1994). Професор (2008). Зав. кафедри фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО Запорізького державного медичного університету.

**Буряк Валерій Прокопович.** Д.фарм.н. (1990). Професор (1992). Професор кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету.

**Мазулін Георгій Владиленич.** К.фарм.н. (2004). Асистент кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету.

УДК 547.91:582.796

Тернинко І.І., Онищенко У.Є.  
ДЗ «Луганський державний медичний університет»

## Дослідження летких сполук *Malva sylvestris* L.

Екстрагуванням листя та коренів мальви лісової (*Malva sylvestris* L.) одержано суму ліпофільних речовин. За допомогою хромато-мас-спектрометричного методу вивчено якісний склад і кількісний вміст летких сполук в одержаних екстрактах і плодах м. лісової. У плодах виявлено 43 речовини, із яких 38 ідентифіковано; у ліпофільному екстракті листя м. лісової виявлено 37 речовин, у ліпофільному екстракті коренів — 38 речовин, із них ідентифіковано по 25 компонентів.

*Ключові слова:* мальва лісова, леткі сполуки, хромато-мас-спектрометричний метод.

Леткі сполуки можуть бути представлені різними класами органічних речовин, такими як вуглеводні, терпеноїди, стероїди, жирні кислоти тощо. Ці речовини дуже поширені в рослинному світі та виявляють різноманітний спектр фармакологічної активності [3, 4, 6]. Вони входять до складу вітамінів, беруть участь в обміні речовин, знижують рівень холестерину у крові та є проміжними продуктами у біологічному синтезі інших важливих сполук [6]. Тому вивчення комплексу летких сполук із метою їх подальшого використання є перспективним напрямком фітохімічних досліджень.

Мальва лісова (*Malva sylvestris* L.) — рослина родини Мальвових (*Malvaceae*) зі значним досвідом застосування у народній медицині. Проте, відсутність комплексного фармакогностичного дослідження та фрагментарні літературні дані щодо хімічного складу зумовлюють обмежене застосування м. лісової в офіційній медицині [5].

Метою даної роботи було якісне та кількісне дослідження летких сполук м. лісової, як біологічно активних речовин рослини.

### *Матеріали та методи дослідження*

Об'єктом досліджень була лікарська рослина сировина (ЛРС) (листя, корені та плоди) м. лісової, заготовлена у квітні — серпні 2012 року.

Ліпофільні екстракти ЛРС м. лісової (листя, корені) одержували вичерпним екстрагуванням хлороформом в апараті Сокслета [2].

Якісний склад і кількісний вміст летких компонентів в одержаних ліпофільних екстрактах визначали за допомогою хромато-мас-спектрометричного методу. Дослідження проводили на газовому хроматографі Agilent Technology 6890N із мас-селективним детектором 5973N. Компоненти розділяли на кварцевій капілярній колонці HP-5MS розміром 30 м × 0.25 мм. Газ-носієй — гелій. Швидкість газу-носія 1.2 мл/хв. Об'єм проби — 2 мкл. Введення проби здійснювали у режимі splitless (без поділу потоку). Швидкість вводу проби — 1.2 мл/хв

протягом 0.2 хв. Температура термостата 50 °С із програмуванням 4 °С/хв до 330 °С. Температура детектора та випарника 250 °С.

Пробопідготовку здійснювали таким чином: до 50 мг ліпофільного екстракту додавали внутрішній стандарт-маркер (50 мкг тридекану у гексані) та 100 мкл метиленхлориду.

Компоненти суміші ідентифікували за результатами порівняння одержаних у процесі хроматографування мас-спектрів хімічних речовин, що входять до складу суміші, з об'єднаними даними двох бібліотек мас-спектрів NIST05 і WILEY2007 (понад 470 000 речовин) у поєднанні із програмами для ідентифікації AMDIS та NIST. Вміст летких сполук розраховували за сумою усіх піків [3].

Вміст компонентів (С), у мг/кг, обчислювали за формулою:

$$K_1 \times K_2 \times 1000,$$

де:

$K_1 = P_1/P_2$  ( $P_1$  - площа піка досліджуваної речовини,  $P_2$  - площа піка внутрішнього стандарту);

$K_2 = 50/m$  (50 — маса наважки внутрішнього стандарту (у мікрограмах),  $m$  — наважка ліпофільної фракції, у міліграмах).

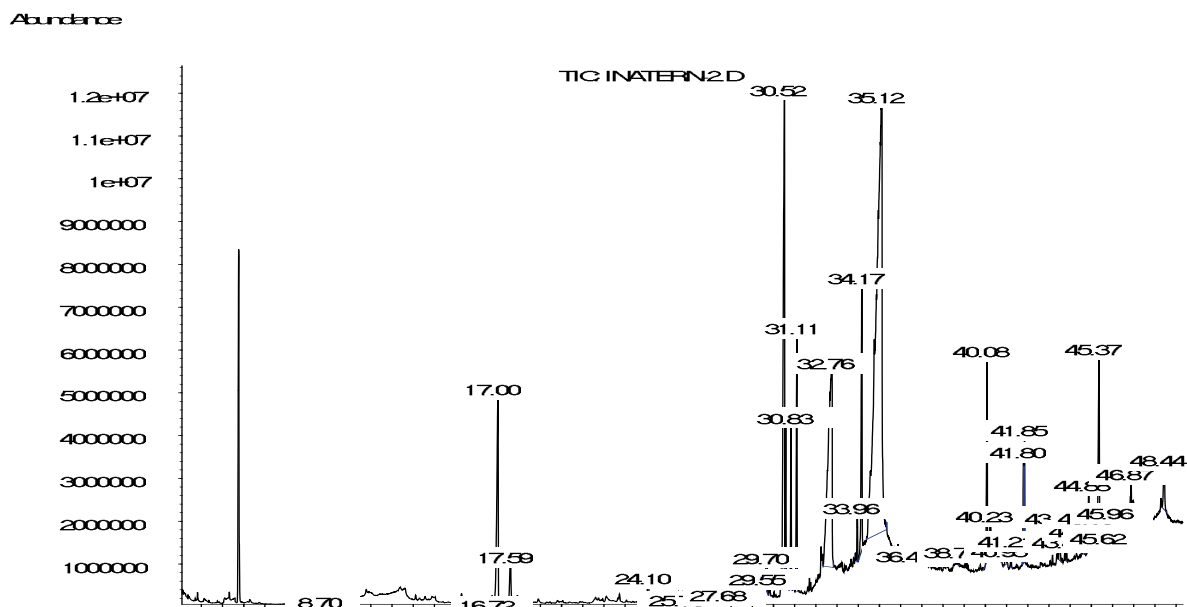
Пробопідготовку для визначення летких сполук у плодах проводили таким чином. Наважку сировини (50 мг здрібнених і гомогенізованих плодів) поміщали у віалу місткістю 2 мл, додавали внутрішній стандарт (тридекан, із розрахунку 50 мкг на наважку). Для екстракції летких речовин додавали 0.5 мл метиленхлориду та витримували протягом 1 доби, кілька разів обережно струшуючи віалу. Одержаний екстракт відбирали мікрошприцем, поміщали у віалу місткістю 2 мл та випарювали в потоці особливо чистого азоту до об'єму 50 мкл. Одержаний концентрат хроматографували. Одержані хроматограми наведено на Рис. 1-3.

### *Результати дослідження та їх обговорення*

Вміст суми летких сполук становить 0.17 % та 0.12 % у ліпофільних екстрактах листя та ко-

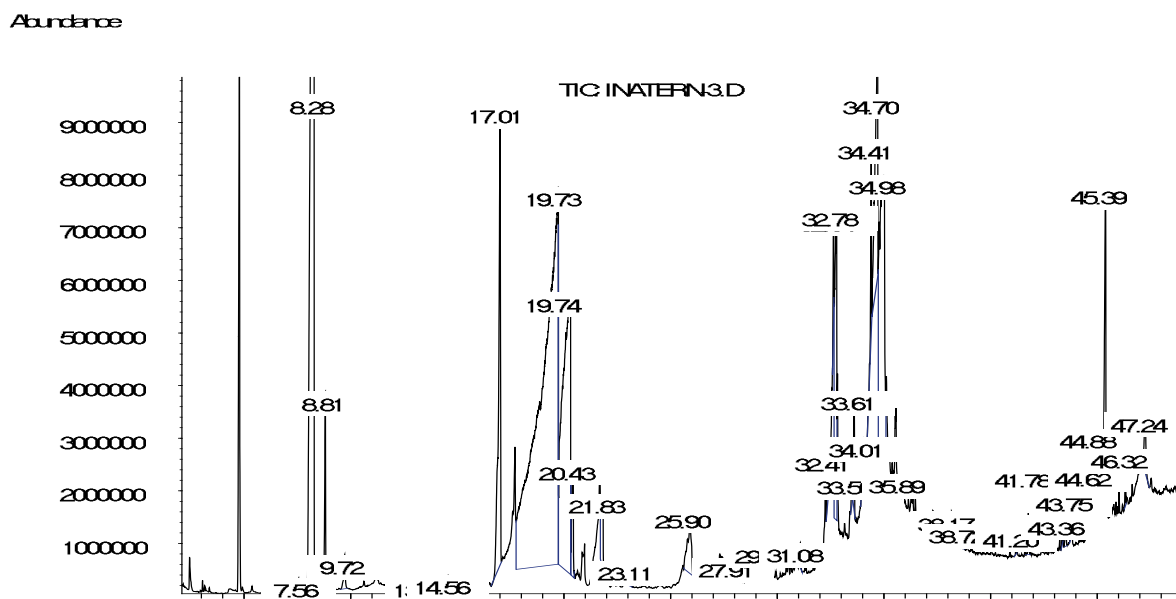


Рисунок 1



Хроматограма летких сполук ліпофільного екстракту листя м. лісової

Рисунок 2



Хроматограма летких сполук ліпофільного екстракту коренів м. лісової

ренів м. лісової, відповідно, та 0.35 % у плодах м. лісової, у перерахунку на абсолютно суху сировину. Компонентний склад речовин представлено в Таблиці.

У ліпофільних екстрактах листя та коренів м. лісової виявлено 37 та 38 сполук, відповідно, із них ідентифіковано по 25 речовин. У плодах м. лісової виявлено 43 сполуки, із них ідентифіковано 38.

Як видно із Таблиці, в усіх об'єктах дослідження домінують жирні кислоти та вуглеводні: у ліпофільному екстракті листя - ліноленова

(8979 мг/кг) та пальмітинова (2866 мг/кг) кислоти та транс-,транс-неофітадієн (2188 мг/кг); у ліпофільному екстракті коренів та плодах - нонанова кислота (22661 мг/кг та 512.5 мг/кг, відповідно) та децин-1 (11796 мг/кг та 610.8 мг/кг, відповідно).

Проте, звертають на себе увагу речовини терпеноїдного та стероїдного характеру. Так, у ліпофільному екстракті листя ідентифіковано сполуку терпеноїдного складу – лоліолід (215 мг/кг), що виявляє антиоксидантну активність [7] і фітол (892 мг/кг), що є продуктом на-

Таблиця

Кількісний вміст летких сполук у ЛРС м. лісової

№	Час утримування, хв	Речовина	Ліпофільний екстракт листя	Ліпофільний екстракт коренів	Плоди
1	6.36	<i>транс</i> -2-гептеналь	-	-	80.3
2	7.57	октаналь	-	68	18.9
3	8.29	децин-1	-	11796	610.8
4	8.69	3-гексенова кислота	118	-	-
5	8.81	1,9-декадієн	-	64	18.1
6	9.21	<i>транс</i> -2-октеналь	-	-	8.5
7	9.71	октанол	-	193	-
8	10.64	нонаналь	-	-	9.2
9	11.18	$\beta$ -фенілетилловий спирт	-	-	3.5
10	13.56	деканон-2	-	46	8,3
11	14.48	каприлова кислота	-	178	8.8
12	15.89	<i>транс</i> -2-деценаль	-	-	49.1
13	16.72	фенілоцтова кислота	43	-	-
14	17	етилнонаноат	-	3102	-
15	17.59	2-метокси-4-вінілфенол	181	-	-
16	17.74	2,4-декадієналь	-	-	50.1
17	19.07	нонанова кислота	-	22661	512.5
18	19.58	8-нонінова кислота	-	8007	166.7
19	20.1	тетрадекан	-	-	8.8
20	20.43	7-нонінова кислота	-	696	-
21	20.46	капринова кислота	-	-	5.3
22	23.08	пентадекан	-	122	6.8
23	24.1	дигідроактинідіолід	132	-	-
24	24.77	диметилдеканамід	-	-	8.2
25	25.53	лауринова кислота	55	-	-
26	25.88	гексадекан	-	-	5.4
27	28.06	гептадекан	-	-	15.7
28	29.55	міристинова кислота	72	137	14.1
29	29.7	лоліолід	215	-	-
30	30.51	<i>транс</i> -, <i>транс</i> -неофітадієн	2188	-	4.8
31	30.57	гексадецен-2	314	-	-
32	30.83	<i>цис</i> -, <i>транс</i> -неофітадієн	407	-	-
33	31.09	пентадеканова кислота	-	72	8.3
34	31.1	<i>цис</i> -, <i>цис</i> -неофітадієн	715	-	-
35	31.31	нонадекан	-	-	5.7
36	31.69	метилпальмітат	-	-	3.1
37	32.66	етилпальмітат	-	251	52.4
38	33	пальмітинова кислота	2866	2366	287.9
39	33.95	метилліноленат	126	-	-
40	34.17	фітол	892	-	-
41	34.69	етиллінолеат	-	-	24.3
42	34.69	ізоленолева кислота	-	2396	-
43	34.77	етилліноленат	-	-	23.6
44	34.98	лінолева кислота	-	5282	-
45	35.12	ліноленова кислота	8979	-	364.2
46	36.16	трикозан	-	-	3.7
47	38.18	пентакозан	-	-	8.6
48	40.04	гептакозан	-	-	17.4
49	40.91	октакозан	-	-	3.1
50	41.2	сквален	75	59	-



Таблиця (продовження)

51	41.8	нонакозан	314	225	-
52	41.84	нонакозен	342	-	39.1
53	43.53	стигмаста-3,5-дієн	161	164	5.8
54	43.74	ланол	-	117	-
55	43.82	$\alpha$ -токоферол	65	-	-
56	44.62	кампестерол	96	272	3.0
57	44.88	стигмастерол	189	310	4.0
58	45.39	$\gamma$ -ситостерол	666	1512	20.0
59	45.62	$\beta$ -амірин	44	-	-
60	45.96	$\alpha$ -амірин	71	-	-
61	46.32	ситостенон	-	139	-

півсинтезу вітаміну К та використовується для одержання синтетичних форм вітамінів К та Е. У ліпофільних екстрактах коренів і листях м. лісової було ідентифіковано  $\gamma$ -ситостерол (1512 мг/кг та 666 мг/кг, відповідно), що дає змогу прогнозувати протизапальну активність цього виду сировини. У ліпофільному екстракті коренів ідентифіковано також кампестерол та стигмастерол (272 мг/кг та 310 мг/кг, відповідно).

**Висновки**

Методом газової хроматографії із мас-детекцією вивчено якісний склад і кількісний вміст летких сполук у ЛРС м. лісової.

Вміст летких сполук у ліпофільних екстрактах листя та коренів становив 0.17% та 0.12 %, відповідно, у плодах – 0.35 %.

У ліпофільних екстрактах листя та коренів м. лісової виявлено 37 та 38 сполук, відповідно, із них ідентифіковано по 25 речовин. У плодах

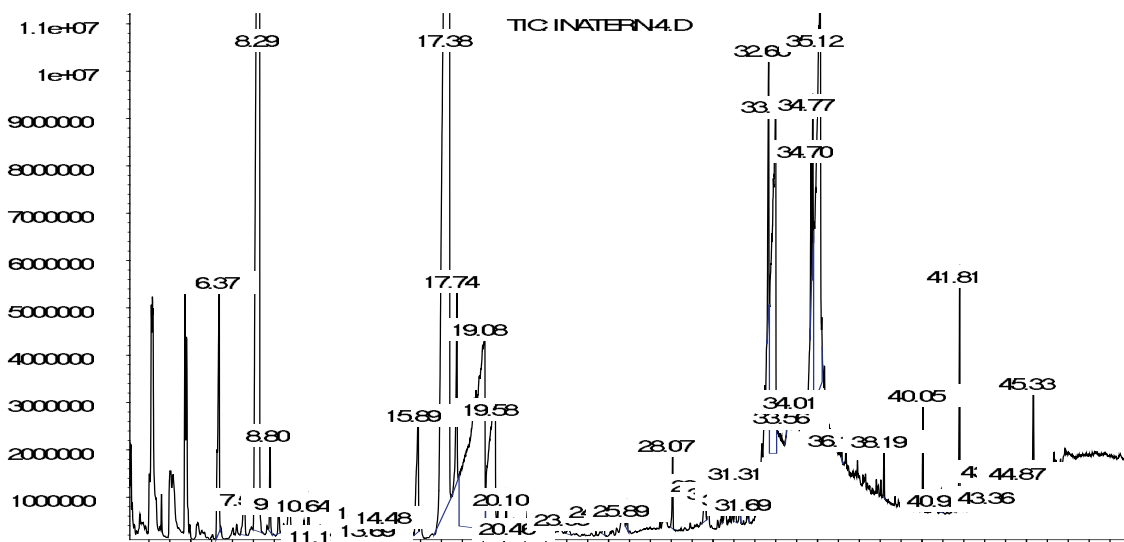
м. лісової виявлено 43 сполуки, із них ідентифіковано 38.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Гудзенко А.В. Дослідження ефірної олії трави собачої кропиви (*Leonurus cardiaca* L.) методом газової хроматографії з мас-детекцією / А.В. Гудзенко [та ін.] // Запорозький медичний журнал. – 2012. - №4 (73). – С. 95-98.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е видання. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Джан Т.В. Порівняльний аналіз хімічного складу летких сполук у плодах і листі хеномелесу (*Chenomeles*) / Т.В. Джан // Актуальні питання Фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 2 (9). – С. 6-9.
4. Применение хромато-масс-спектрометрии для изучения компонентного состава фармакопейных видов лекарственного растительного сырья / Р.В. Разживин [и др.] // Вестник московского университета. Серия 2. Химия. – 2009. – Т. 50, № 1. – С. 67-70.
5. Тернинко І.І. Актуальність фармакогностичного вивчення мальви лісової як перспективного джерела нових лікарських засобів / І.І. Тернинко, У.С. Онищенко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. - 2011. – Т. 6, № 1. – С. 37-41

Рисунок 3

**Abundance**



Хроматограма летких сполук плодів м. лісової

6. Ткачев А.В. Исследование летучих веществ растений / А.В. Ткачев. — Новосибирск: «Офсет», 2008. — 969 с.
7. Xiudong Yang. Antioxidant activity and cell protective effect of loliolide isolated from *Sargassum ringgoldianum* subsp. *coreanum* / Xiudong Yang [et al] // *Algae*. — 2011. - № 26(2). — P. 201-208.

УДК 547.91:582.796

Резюме

Тернинко И.И., Онищенко У.Е.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

#### Исследование летучих соединений *Malva sylvestris* L.

Экстрагированием листьев и корней мальвы лесной (*Malva sylvestris* L.) получена сумма липофильных веществ. С помощью хромато-масс-спектрометрического метода изучены качественный состав и количественное содержание летучих соединений в полученных экстрактах и плодах м. лесной. В плодах обнаружено 43 вещества, из которых 38 идентифицированы; в липофильном экстракте листьев м. лесной выявлено 37 веществ, в липофильном экстракте корней - 38 веществ, из них идентифицировано по 25 компонентов.

**Ключевые слова:** мальва лесная, летучие соединения, хромато-масс-спектрометрический метод.

UDK 547.91:582.796

Summary

Terminko I.I., Onishchenko U.E.

The State Institution «State Medical University of Lugansk»

#### Study of volatile compounds of *Malva sylvestris* L.

Volatile compounds could be represented by different classes of organic compounds, such as hydrocarbons, terpenoids, steroids, fatty acids, etc. These substances were widely

distributed in the plant kingdom and exhibited a wide range of pharmacological effects. They were part of the vitamins involved in the metabolism, lowered cholesterol levels in the blood and were intermediates in the synthesis of other biologically important compounds. Therefore, the study of the complex volatile compounds with a view to their future use was promising phytochemical study. *Malva sylvestris* L. was a plant of *Malvaceae* family; it had significant experience in the application in traditional medicine. However, the lack of a comprehensive pharmacognostic study and fragmented literature data about the chemical composition caused limited application of mallow in the officinal medicine. A sum of lipophilic substances has been obtained by exhaustive extraction with chloroform of the leaves and roots of *M. sylvestris* in a Soxhlet apparatus. By gas chromatography-mass spectrometry, the qualitative and quantitative composition of the volatile compounds in the obtained extracts and fruit of *M. sylvestris* has been studied. In fruits have been found 43 substances, 38 of which were identified; in the lipophilic extract of the leaves of *M. sylvestris* have been identified 37 substances, in the lipophilic extract of the roots have been found 38 substances, 25 components of these extracts have been identified.

**Keywords:** *Malva sylvestris* L., volatile compounds, gas chromatography-mass spectrometry

**Онищенко Уляна Євгенівна.** Аспірант кафедри фармацевтичної хімії та фармакогнозії ДЗ «Луганський державний медичний університет» (2010).

**Тернинко Інна Іванівна.** К.фарм.н. (2004). Доцент кафедри фармацевтичної хімії та фармакогнозії ДЗ «Луганський державний медичний університет» (2008).

УДК 577.127.4: 582.734.4

Ковальов С.В.

Національний фармацевтичний університет

### *Rubus candicans* Weihe як джерело флавоноїдів

Наведено результати виділення та ідентифікації 7 флавоноїдів із *Rubus candicans* Weihe. На підставі дослідження фізико-хімічних властивостей, продуктів хімічних перетворень, УФ-, ІЧ-, ПМР-спектрів їх ідентифіковано як астрагалін, ізокверцитрин, гіперозид, кемпферол-3-арабінозид, кемпферол, кверцетин і рутин.

**Ключові слова:** *Rubus candicans* Weihe, фізико-хімічні властивості, ідентифікація, флавоноїди.

Пошук лікарських рослин із достатньою сировинною базою посилює інтерес до вивчення таких дикорослих і культивованих рослин, як рослини роду *Rubus* L. родини *Rosaceae*. Рід *Rubus* L. включає понад 200 видів, із яких 19 видів розповсюджені на території України [5]. Зарості ожини добре плодоносять у лісах, горах та ярах [11, 13].

В Україні здавна вживають настої та відвари із сушених плодів ожини як потогінний засіб. Настої листя використовують при захворюваннях верхніх дихальних шляхів як відхаркувальний засіб. Біологічно активні речовини, що містяться в ожині регулюють діяльність кишечника, при в'язлому травленні вживають

відвар ожини кореня. Настої та відвари листя та молодих пагонів застосовують як протизапальний засіб при гінгівітах, стоматитах та ангінах. Ожини листя також входить до складу багатьох сечогінних зборів як дезінфікуючий та протизапальний засіб. Відвар ожини листя та плодів знижує кров'яний тиск. Для лікування атеросклерозу та гіпертонії приймають настій збору лікарської рослинної сировини, до складу якого входить ожина. Ефективним засобом лікування клімактеричного неврозу є чай із ожини листя та плодів [1, 2, 8]. Ожини листя входить до складу зборів, що використовують при недокрив'ї, анемії, кровотечах. Довготривале вживання чаю з ожини листя покращує

обмін речовин при цукровому діабеті. Ожини листя входить до складу чаю для схуднення. Маска зі свіжоздрібненого ожини листя корисна для жирної шкіри. Фітокомплекси із ожини сизої листя виявляють капіляррозміцнювальну, мембраностабілізувальну та кровоспинну дії [9]. Корисні властивості ожини обумовлені її унікальним біохімічним складом. Ожини плоди містять (9.3-24.3) % сухих речовин, серед яких (5.1-13) % цукрів (глюкоза та фруктоза), (0.5-1.5) % органічних кислот, від 2 % до 4 % клітковини, дубильні речовини, до 1.8 % пектинових речовини. До складу плодів і листя входять мікро- та макроелементи, вітаміни А, С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, К. Вміст ніотинової кислоти значно більший, ніж в інших плодово-ягідних рослинах [7, 11-13]. Найбільш вивченою є ожина сиза. В її лікарській рослинній сировині (ЛРС) виявлено гідроксикоричні кислоти, галову й елагова кислоти, флавоноїди [1, 2, 6, 8-10]. Ожину білясту (*Rubus candicans* Weihe) у фітохімічному плані практично не вивчено.

У попередніх фітохімічних дослідженнях встановлено наявність у ЛРС о. білястої флавоноїдів – 4.37 %, дубильних речовин – 11.42 %, гідроксикоричних кислот – 4.31 %, органічних кислот – 11.42 % [3].

Метою даної роботи було виділення із пагонів о. білястої флавоноїдів та встановлення їх будови.

#### Об'єкти та методи

Об'єктом дослідження були пагони ожини білястої, заготовлені у фазу плодоношення в АР Крим у 2011-2012 роках.

Речовини аналізували після дво-, трикратної кристалізації із відповідних розчинників і висушування у вакуумі за залишкового тиску  $1 \times 10^{-2}$  мм.рт.ст. над фосфору(V) оксидом при температурі (100-105)°С протягом 5 год. Температуру плавлення визначали за допомогою блока Кофлера (Franz Kustner nqch K:G:Dresden; N.K. 70/3314k). УФ-спектри поглинання та оптичну густину розчинів вимірювали на спектрофотометрі СФ-46, Carl Zeiss (Німеччина) Specord M-80 у кюветах з товщиною шару 10 мм. ІЧ-спектри реєстрували на спектрометрі Tensor 27, UR-20 (Німеччина) у дисках калію броміду при співвідношенні речовини та наповнювача 1:200 – 1:400. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H знімали на приладі Varian Mercury-VX-100 (100 MHz), розчинник ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутрішній стандарт ТМС. Елементний склад індивідуальних речовин визначали за допомогою CHNOS-елементного аналізатора Elementar Analysen Systeme GmbH. (Німеччина). Кислотний, лужний, ферментний

гідроліз глікозидів, розщеплення агліконів проводили за методами наведеними в [4].

**Вигілення флавоноїдів.** Здрібнені о. білястої пагони (1.8 кг) обробляли 5-ти кратною кількістю етанолу (50 %, об/об). Витяг випарювали до видалення розчинника. Залишок змішували із 300 мл води дистильованої та обробляли трьома порціями, по 300 мл кожна, хлороформу. Водний залишок витримували протягом 24 год при температурі (5-10) °С. Осад, що випав із водного залишку, відфільтровували, відмивали та перекристалізовували із етанолу (96 %). В результаті було отримано речовину (1). Маточник обробляли етилацетатом і *n*-бутанолом.

Розділення речовин етилацетатної фракції проводили методом колонкової хроматографії на поліамідному сорбенті. Випарений етилацетатний витяг (12.6 г) розчиняли у 50 мл етанолу (96 %), змішували із 50.0 г сорбенту, висушували до видалення спирту, наносили на колонку поліамідного сорбенту ( $d = 10$  см,  $h = 80$  см). Елюювання проводили водою з поступовим додаванням етанолу (96 %). Фракції відбирали по (50-100) мл. Таким чином було отримано 116 фракцій.

Розділення речовин контролювали хроматографією на папері у системі бутанол - оцтова кислота - вода (БОВ) (4:1:2). Одержані однорідні фракції поєднували, випарювали, розчиняли у мінімальній кількості етанолу (96 %), додавали декілька крапель води та залишали для кристалізації при температурі (5-10) °С. Одержали речовини (2) і (3).

Фракції, що містили суміш речовин (1), (4) рехроматографували на колонці поліаміду. Одержали речовину (4) і додатково — (1).

Фракції, що елюювали етанолом ((25-40) %, об/об), містили суміш речовин (5), (6) додатково очищали на колонці поліаміду та кристалізували із метанолу. У результаті отримали речовини (5), (6). Із бутанольної фракції колонковою хроматографією на поліамідному сорбенті ( $d = 5$  см,  $h = 70$  см) одержали речовину (7).

Виділені речовини ідентифікували за допомогою якісних реакцій, хроматографії на папері, ТШХ, фізико-хімічних (УФ-, ІЧ-, ПМР-спектроскопії), хімічних, біохімічних методів аналізу. Співставлення одержаних даних із літературними даними та достовірними зразками дозволило ідентифікувати виділені речовини [2-4, 14-19].

**Кемпферол-3-*O*-β-*D*-глюкопіранозид (астргалін, 1):** C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>11</sub>, т. пл. (178-180)°С (метанол),  $[\alpha]_D^{20} = 69.0$ ; УФ-спектр ( $\lambda$  max, нм): 375, 270; ІЧ-спектр (KBr,  $\nu$  max, см<sup>-1</sup>): 1660 (C=O), 3400, 3200 (OH), 1610, 1575, 1510, 1450 (C=C). Спектр

ЯМР<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 МГц, Δ, м.ч., J/Гц): 8.03 (Δ, 8.5) (H-2', H-6'), 6.97 (Δ, 8.5) (H-3', H-5'), 6.55 (Δ, 2.5) (H-8), 6.25 (Δ, 2.5) (H-6), 5.97 (Δ, 7.0) (H-1 вуглеводної частини), (4.0-3.0) м (вуглеводна частина).

Кверцетин-3-О-β-D-глюкопіранозид (ізо-кверцитрин, 2): C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>12</sub>, т. пл. (238-241) °С (метанол), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> — 33.0; УФ-спектр (λ max, нм): 360, 265, 255; ІЧ-спектр (КВг, ν max, см<sup>-1</sup>): 1670 (C=O), 3400, 3200 (ОН), 1612, 1565, 1500, 1450 (C=C). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 МГц, Δ, м.ч., J/Гц): 7.82, 7.31 (Δ, 2.5) (H-2', H-6'), 6.74 (Δ, 9.0) (H-3', H-5'), 6.26 (Δ, 2.5) (H-8), 6.12 (Δ, 2.5) (H-6), 5.97 (Δ, 7.0) (H-1 вуглеводної частини), (3.8-3.1) м (вуглеводна частина).

Кверцетин-3-О-β-D-галактопіранозид (гіперозид, 3): C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>12</sub>, т. пл. (235-237) °С (метанол), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> — 58.9; УФ-спектр (λ max, нм): 365, 258; ІЧ-спектр (КВг, ν max, см<sup>-1</sup>): 1665 (C=O), 3300 (ОН), 1608, 1565, 1507, 1450 (C=C). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 МГц, Δ, м.ч., J/Гц): 7.82; 7.31 (Δ, 2.5) (H-2', H-6'), 6.74 (Δ, 9.0) (H-3', H-5'), 6.26 (Δ, 2.5) (H-8), 6.12 (Δ, 2.5) (H-6), 5.53 (Δ, 7.0) (H-1 вуглеводної частини), (3.93-3.0) м (вуглеводна частина).

Кемпферол-3-О-β-D-арабінозид (4): C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>6</sub>, т. пл. (227-229) °С (метанол), УФ-спектр (λ max, нм): 354, 270; ІЧ-спектр (КВг, ν max, см<sup>-1</sup>): 1675 (C=O), 3360, 3300 (ОН), 1610, 1520 (C=C).

3,5,7,4'-тетрагідроксифлавонон (кемпферол, 5): C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>6</sub>, т. пл. (274-276) °С (метанол); УФ-спектр (λ max, нм): 368, 266; ІЧ-спектр (КВг, ν max, см<sup>-1</sup>): 1659 (C=O), 3370, 3200 (ОН), 1615, 1600, 1568, 1510 (C=C). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 МГц, Δ, м.ч., J/Гц): 7.90 (Δ, 8.0) (H-2', H-6'), 6.8 (Δ, 8.0) (H-3', H-5'), 6.24 (Δ, 2.5) (H-8), 6.11 (Δ, 2.5) (H-6).

3,5,7,3',4'-пентагідроксифлавонон (кверцетин, 6): C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>, т. пл. (310-312) °С (метанол); УФ-спектр (λ max, нм): 256, 370; ІЧ-спектр (КВг, ν max, см<sup>-1</sup>): 1665 (C=O), 3385, 3300 (ОН), 1612, 1650, 1518 (C=C). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 МГц, Δ, м.ч., J/Гц): 7.68, 7.58, 7.28 (Δ, 2.5) (H-2', H-6), 6.80 (Δ, 8.0) (H-3', H-5'), 6.43 (Δ, 2.5) (H-8), 6.10 (Δ, 2.5) (H-6).

Кверцетин-3-О-β-D-рутинозид (рутин, 7): C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>16</sub>, т. пл. (189-192) °С (метанол), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> — 32.0; УФ-спектр (λ max, нм): 362, 264; ІЧ-спектр (КВг, ν max, см<sup>-1</sup>): 1662 (C=O), 3440 (ОН), 1600, 1575, 1510, 1450 (C=C). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 МГц, Δ, м.ч., J/Гц): 7.32 м (H-2', H-6)', 6.75 (Δ, 8.0) (H-3', H-5'), 6.38 (Δ, 2.5) (H-8), 6.08 (Δ, 2.5) (H-6), 5.73 (Δ, 7.0), 4.2 (Δ, 2.0) (H-1 вуглеводної частини), (4.0-3.0) м (вуглеводна частина).

Дані фітохімічні дослідження свідчать про перспективність використання о. білястої для

створення на її основі нових лікарських засобів.

### Висновки

Вперше вивчено якісний склад флавоноїдів о. білястої. На підставі фізико-хімічних властивостей, продуктів хімічних перетворень, УФ-, ІЧ-, ПМР-спектроскопії виділені флавоноїди, ідентифіковані як астрагалін, ізокверцитрин, гіперозид, кемпферол-3-О-арабінозид, кемпферол, кверцетин, рутин.

### ЛІТЕРАТУРА

- Болтарович З. Українська народна медицина: Історія і практика / Зоріана Болтарович. — К.: Абрис, 1994. — 320 с.
- Гісцева О.А. Фармакогностичне вивчення пагонів ожини сизої та створення на її основі лікарських засобів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня. канд. фармацевт. наук: спец. 15.00.02 / О.А. Гісцева. — Х., 2005. — 20 с.
- Ковальов С.В. Фармакогностичне дослідження рослин родин Fabaceae, Rosaceae, Cannabaceae, Iridaceae, Salicaceae, Arosupaseae як джерел отримання лікарських засобів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. фармацевт. наук : спец. 15.00.02 / С.В. Ковальов. — Х., 2012. — 46 с.
- Природные флавоноиды / [Корулькин Д. Ю., Абилов Ж.А., Музычкина Р. А. и др.]. — Новосибирск : Академическое изд-во «ГЕО», 2007. — 232 с.
- Определитель высших растений Украины / [Доброчаева Д.Н., Котов М.И., Прокудин Ю.Н. и др.]. - Киев: Наукова думка, 1987. — 548 с.
- Пат. 58820, Україна МПК А61/К35/78. Лікарський засіб з капіляррозміщувальною, мембраностабілізувальною та кровоспинною дією / Гісцева О.А., Ковальов В.М., Краснікова Т.О., Яковлева Л.В., Котелевець Н.В. — № 200218739; заявл. 05.11.02; опубл. 15.08.03, Бюл № 8.
- Ткаченко Е.Н. Малина и ежевика / Е.Н. Ткаченко // Дом, сад, огород. — 2004. — № 3, 4 — С. 61-63.
- Товстуха Е.С. Золоті рецепти української народної медицини / Е.С. Товстуха. — Л.: КМ Publishing, 2010. — 552 с.
- Турова А.Д. Лекарственные растения СССР и их применение / А.Д. Турова, Э.М. Сапожникова. — [3-е изд., перераб. и доп.]. — М.: Медицина, 1993. — 288 с.
- Флавоноиды листьев малины и ежевики, их антиоксидантная активность / В.С. Никита, Г.В. Шендель, А.Я. Герчинов [и др.] // Химико-фармац. журн. — 2000. — Т. 34, № 11. — С. 25-27.
- Шеренговий П.З. І в Лісостепу, і на Поліссі буде рости ожина / П.З. Шеренговий // Сад, виноград і вино України. — 2005. — № 1/2 — С. 24-26.
- Шеренговий П.В. Ягоди — вкуснейшие, побеги — без шипов: Ежевика / П.В. Шеренговий, В.В. Силенко, О.А. Сердюк // Огородник. — 2007. — № 2 — С. 28-30.
- Ярмілка В.В. Ожина — перспективна ягідна культура / В.В. Ярмілка // Дім, сад, город. — 2007. — № 8 — С. 12-15.
- Bahang S.A. Flavonoids from *Dracosephalum moldavica* / S.A. Bahang, H.A. Asisa, K.A. Eshbakova // Chem. Nat. Comp. — 2008. — Vol. 44. - P. 336-337.
- Bioactive phenolic compounds and functional properties of dehydrated bean flours / Y. Aguilera, I. Estrella, V. Benitez [et al.] // Food Research International. — 2011. — Vol. 44, № 3. — P. 774-780.
- Bushra S. Flavonols (kaempferol, quercetin, myricetin) contents of selected fruits, vegetables and medicinal plants / S. Bushra, A. Farooq // Food Chemistry. — 2008. — Vol. 108, № 3. — P. 879-884.
- Flavonoids from *Gossypium hirsutum* flowers / T. Wu, R. Abdula, Y. Yang [et al.] // Chem. Nat. Comp. — 2008. — Vol. 44. — P. 370-371.



18. Andersen Q.M. Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Application / Q.M. Andersen, K.R. Markham. — N.Y. : CRC Press, 2006. — 1197 p.

19. Stevenson Ph.C. The chemistry of the genus Cicer L. / Ph. C. Stevenson, Sh. N. Aslam // Studies in Natural Product Chemistry. Bioactive Natural Products (Part M). — 2006. — Vol. 33, № 13. — P. 905-956.

УДК 577.127.4: 582.734.4

Резюме

Ковалев С.В.

Национальный фармацевтический университет

#### ***Rubus candicans* Weihe как источник флавоноидов**

Приведены результаты выделения и идентификации 7 флавоноидов из *Rubus candicans* Weihe. На основании исследования физико-химических свойств, продуктов химических превращений, УФ-, ИК-, ПМР-спектров они идентифицированы как астрагалин, изокверцитрин, гиперозид, кемпферол-3-арабинозид, кемпферол, кверцетин и рутин.

**Ключевые слова:** *Rubus candicans* Weihe, физико-химические свойства, идентификация, флавоноиды.

UDC 577.127.4: 582.734.4

Summary

Kovalev S.V.

National University of Pharmacy

#### ***Rubus candicans* Weihe as a source of flavonoids**

Genus *Rubus* L. included over 200 species, of which 19 species have been distributed in Ukraine. Since ancient times infusions and decoctions of dried fruits of blackberry have been used as a diaphoretic drugs. The infusion of the leaves was used as an expectorant for the treatment of diseases of

the upper respiratory tract. Blackberry leaves were also used for heavy bleeding and anemia. Prolonged intake of tea from blackberry leaves improved metabolism in diabetes. Drugs from the leaves and young shoots were used as anti-inflammatory agent in gingivitis, stomatitis and sore throat. They were also recommended as a disinfectant and antiinflammatory agent for the treatment of urinary tract infections. A decoction of the leaves and fruits of blackberry lowered a blood pressure. Blackberry leaves contained about (9.3-24.3) per cent of extractives (including sugars, organic acids, cellulose, tannins, pectins). As biologically active substances blackberry fruit and leaves were marked micro and macro elements and vitamins A, C, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> and C. Phytochemical study of shoots of *Rubus candicans* Weihe, occurring in Ukraine, for the detection and isolation of phenolic compounds has been conducted. Using known methods of chemical reactions and chromatographic analysis flavonoids have been identified in a hydroalcoholic extract, ethyl acetate and butanol fractions in alcohol. The structure of the selected phenolic compounds was established by physico-chemical methods (UV-, IR-, NMR-spectroscopy), chemical and biochemical methods of analysis. For the first time from shoots *Rubus candicans* Weihe have been isolated 8 phenolic compounds (astragalgin, izokvertsetrin, hyperoside, kaempferol-3-O-arabinoside, kaempferol, quercetin, rutin) and their structure have been determined.

**Keywords:** *Rubus candicans* Weihe, physico-chemical properties, identification, flavonoids.

**Ковальов Сергій Володимирович.** Закінчив Українську фармацевтичну академію (1994). Доцент кафедри ботаніки Національного фармацевтичного університету.

УДК 615.32:615:11:547.587

Попова Н.В.

Национальный фармацевтический университет

## **Розмариновая кислота в фармакопейных растениях**

Розмариновая кислота идентифицирована в лекарственном растительном сырье (ЛРС) мялисы лекарственной, розмарина настоящего, шалфея лекарственного, тимьяна обыкновенного, т. ползучего, иссопа лекарственного, лаванды узколистной, мяты перечной, подорожника большого и п. ланцетолистного. Высокая концентрация розмариновой кислоты методом ВЭЖХ установлена в ЛРС мялисы лекарственной, розмарина лекарственного и шалфея лекарственного.

**Ключевые слова:** розмариновая кислота, хроматографический анализ, мялиса лекарственная, розмарин настоящий, шалфей лекарственный, мята перечная, иссоп лекарственный, тимьян обыкновенный, тимьян ползучий, лаванда узколистная, подорожник большой, подорожник ланцетолистный.

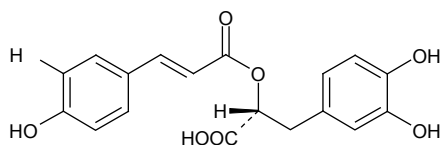
Среди фенилпропановых полифенольных производных кофейной кислоты выделяют мономерные соединения (кофейная, феруловая и другие кислоты), димерные соединения (хлорогеновая и розмариновая кислоты), тримерные соединения (сальвианоловая, литоспермовая кислоты). Согласно новым представлениям о полифенольных соединениях, ди- и тримерные производные кофейной кислоты относят к классу дубильных веществ [1, 3, 4].

Среди известных гидроксикоричных кислот следует отметить розмариновую кислоту.

Раньше считали, что розмариновая кислота вместе с ее производными относится к дубильным соединениям, ее характеризовали как депсид кофейной кислоты. Она была выделена из розмарина настоящего (*Rosmarinus officinalis* L), по структуре представляет эфир кофейной кислоты и 3-(3,4-дигидроксифенил) молочной кислоты (Рис.1) [3, 4].

До выделения и установления структуры розмариновая кислота и ее производные были известны под названием «labiatengerbstoffe» - танниноподобные соединения семейства яснот-

Рисунок 1



### Структурная формула розмариновой кислоты

ковые. Однако, танниноподобные соединения Melissa лекарственной не были отнесены ни к гидролизуемым, ни к конденсированным типам дубильных веществ. В 1958 году итальянским химикам M. Scarpati и G. Oriente удалось выделить это соединение из р. настоящего, они и предложили название — розмариновая кислота. Благодаря биогенетическим исследованиям было установлено, что в синтезе этой кислоты принимают участие две аминокислоты — фенилаланин и тирозин, так кофейная кислота синтезируется из фенилаланина, а 3,4-дигидроксифенилмолочная кислота — из тирозина. Установлен набор ферментов и генов, принимающих участие на разных ступенях биосинтеза [1, 3, 4].

Розмариновая кислота и ее производные представляют интерес для фармации и медицины как вещества с высокой антиоксидантной, противовирусной (антигерпетической), антиаллергической, противовоспалительной активностью с низкой токсичностью, показана ее высокая активность при лечении болезни Альцгеймера. Она отвечает за противоопухолевую (угнетает синтез белка в раковых клетках) и тиреоид-регуляторную виды активности. Во время лабораторных исследований было обнаружено, что экстракты лекарственных растений, содержащих розмариновую кислоту, эффективны при лечении болезни Грейвса. Они блокируют антитела и действие тиреоид-стимулирующего гормона, тем самым, препятствуют увеличению щитовидной железы [1, 3, 4, 11, 12, 15, 20, 21].

В вопросах биологии и систематики указанные вещества интересны как вещества-маркеры, характерные для определенных родов и семейств растений. Розмариновая кислота идентифицирована в ряде неродственных таксонов. Она является биологически активным

веществом растений семейств *Boraginaceae*, *Apiaceae*, *Araliaceae*, *Cucurbitaceae*, *Rubiaceae*, *Plantaginaceae* и др. [1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 14, 20].

Целью данной работы является поиск перспективных источников розмариновой кислоты среди фармакопейных видов растительного сырья для дальнейшей разработки новых фитопрепаратов с противовирусной, противораковой, антиаллергической видами активности.

### Экспериментальная часть

Объектами исследования являлись: Melissa лекарственная (трава, листья, цветки), тимьян обыкновенный, т. ползучий (трава), розмарин настоящий (листья), шалфей лекарственный (листья), иссоп лекарственный (трава), мята перечная (трава и листья), подорожник большой и п. ланцетолистный (листья), ортосифон тычиночный (листья), шлемник байкальский (корни), душица обыкновенная (трава), лаванда узколистая (трава), заготовленные на фармакопейном участке ботанического сада НФаУ, в Дергачевском районе Харьковской области, Зональной опытной станции (Крым) в 2010-2012 годах, также были использованы образцы растительного сырья АО «Лектравы».

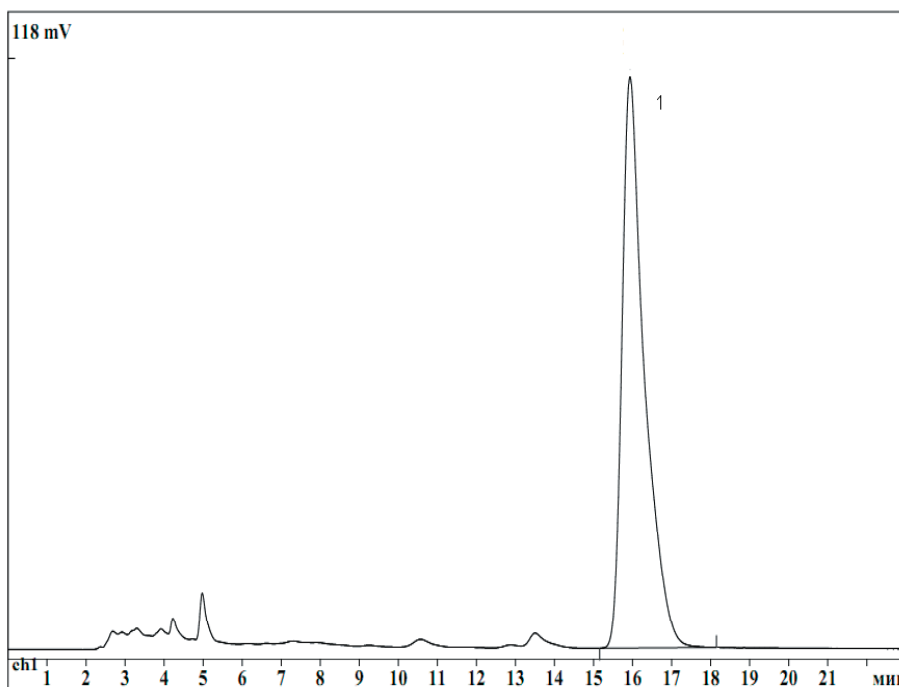
Хроматографический анализ проводили с помощью бумажной (БХ) и тонкослойной хроматографии (ТСХ). Для этого использовали хроматографическую бумагу «Filtrak» разных номеров, хроматографические пластинки «Silufol», и «Merck». На хроматограммы наносили микропипеткой 0.01 мл водно-спиртового извлечения исследуемых образцов растительного сырья. Анализ проводили в следующих системах растворителей: хлороформ - метанол - вода (24:14:3), толуол — этилформиат — муравьиная кислота (50:40:10), бутанол - уксусная кислота - вода (4:1:2), 2 % и 15 % уксусная кислота и др. Хроматограммы высушивали и анализировали в УФ-свете до и после обработки специфическими реактивами. Розмариновую кислоту обнаруживали по специфической флуоресценции в УФ-свете (365 нм) с использованием соответствующих реактивов [16, 17, 18, 19]. Хроматографические характеристики розмариновой кислоты приведены в Табл. 1.

Таблица 1

### Хроматографические характеристики розмариновой кислоты

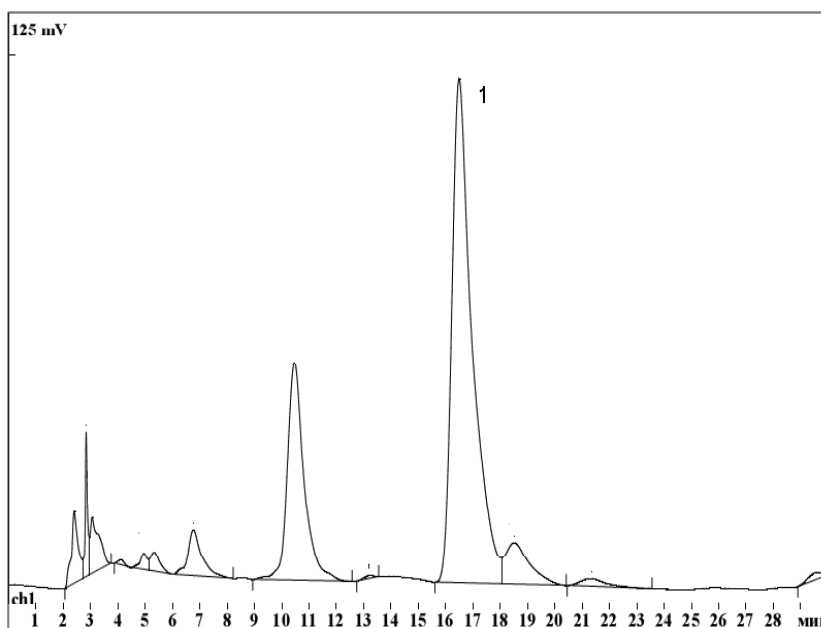
Объект	Окрашивание		Значение Rf		
	в УФ-свете	+NH <sub>3</sub>	2 % уксусная кислота (БХ)	хлороформ - метанол - вода (24:14:3) (ТСХ)	БУВ (4:1:2), (БХ)
розмариновая кислота	голубое	голубовато-зеленое	0.42	0.6	0.89

Рисунок 2



Хроматограмма стандартного образца розмариновой кислоты

Рисунок 3



Хроматограмма спиртового экстракта мелиссы лекарственной травы

1 — розмариновая кислота

Результаты сравнительного хроматографического анализа свидетельствуют, что значительное количество розмариновой кислоты содержится в образцах мелиссы лекарственной, розмарина настоящего, шалфея лекарственного, меньше — в образцах мяты перечной, еще в меньшем количестве розмариновая кислота

содержится в ЛРС иссопа лекарственного и лаванды узколистной. Впервые идентифицировано это соединение в подорожника большого листьях и п. ланцетолистного листьях. В ортосифона листьях, душицы обыкновенной траве и шлемника байкальского корнях не удалось идентифицировать розмариновую кислоту.



Содержание розмариновой кислоты определяли на хроматографе фирмы «Waters» с ручным инжектором Rheodyne 7725i с дальнейшей компьютерной обработкой результатов исследования. Детектирование проводилось с помощью УФ-детектора «Waters 2487»,  $\lambda = 320$  нм. Хроматографическая колонка Zorbax Eclipse XDB, размером (250 × 4.6) мм. Подвижная фаза метанол - раствор 10 г/л фосфорной кислоты (40:60). Скорость подачи элюента 1.0 мл/мин, температура колонки 30 °С, продолжительность анализа 30 мин.

Идентификацию розмариновой кислоты проводили путем сопоставления времен удержания пиков, полученных на хроматограмме (Рис. 3), со временем удерживания стандартных образцов (Рис. 2). С помощью метода внутренней нормализации и других физико-химических методов [1, 3, 4, 22] установлено содержание розмариновой кислоты в исследуемых растительных образцах, в пересчете на сухое сырье. Результаты анализа приведены в Табл. 2 и на Рис. 4.

Результаты анализа содержания розмариновой кислоты показывают перспективность исследования известных видов фармакопейного сырья для разработки новых фитопрепаратов с противовирусной, противоаллергической и противораковой видами активности.

#### Выводы

1. Проведен поиск источников розмариновой кислоты среди фармакопейных видов растительного сырья. Среди исследуемых образцов

Таблица 2

#### Содержание розмариновой кислоты в исследуемом лекарственном растительном сырье

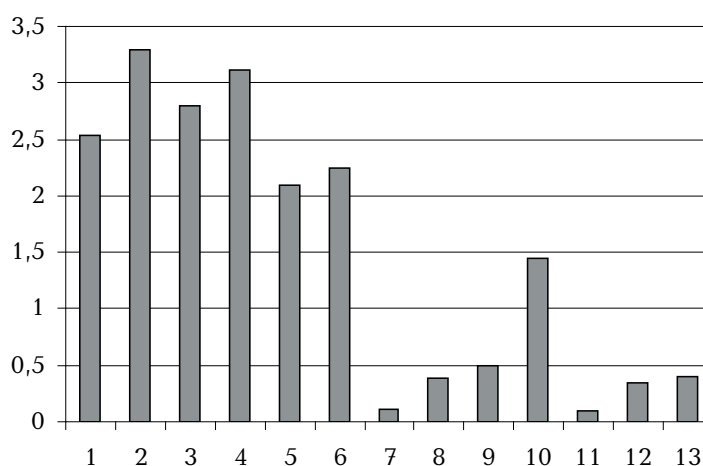
ЛРС	Содержание розмариновой кислоты, %
мелиссы лекарственной трава	2.540±0.040
м. лекарственной цветки	3.300±0.050
м. лекарственной листья	2.800±0.040
розмарина настоящего листья	3.120±0.030
тимьяна обыкновенного трава	2.090±0.020
т. ползучего трава	2.250±0.020
иссопа лекарственного трава	0.110±0.004
мяты перечной трава	0.380±0.007
мяты перечной листья	0.500±0.008
шалфея лекарственного листья	1.450±0.010
лаванды узколистной цветки	0.090±0.001
подорожника большого листья	0.350±0.002
п. ланцетолистного листья	0.400±0.003

больше всего розмариновой кислоты обнаружено в ЛРС семейства яснотковые.

2. Результаты ВЭЖХ – анализа содержания розмариновой кислоты в ЛРС позволяют расположить исследуемые объекты в следующей последовательности: мелисса лекарственная ≥ розмарин настоящий > тимьян обыкновенный, т. ползучий > шалфей лекарственный > мята перечная > подорожник большой > п. ланцетолистный > иссоп лекарственный > лаванда узколистная > (от 0.1 % до 3%).

3. Розмариновая кислота впервые идентифицирована в подорожника большого листьях

Рисунок 4



#### Содержание розмариновой кислоты в образцах растительного сырья

1 — мелиссы лекарственной трава, 2 — м. лекарственной цветки, 3 — м. лекарственной листья, 4 — розмарина настоящего листья, 5 — тимьяна обыкновенного трава, 6 — т. ползучего трава, 7 — иссопа лекарственного трава, 8 — мяты перечной трава, 9 — м. перечной листья, 10 — шалфея лекарственного листья, 11 — лаванды узколистной цветки, 12 — подорожника большого листья, 13 — п. ланцетолистного листья.

и п. ланцетолистного листьях, в данных видах ЛРС определено ее содержание.

## ЛИТЕРАТУРА

- Буданцев А.Л. Розмариновая кислота: источники и биологическая активность / А.Л. Буданцев, Е.Е. Лесиовская // Раст. ресурсы. — 2012. — Т. 48. - Вып. 3. - С. 453-468.
- Modnicki D. Potential sources of rosmarinic acid / D. Modnicki, I. Matlawska // Herba Polonica. — 2007. — Vol. 53, № 2. — P. 165-166.
- Parnham M.J. Rosmarinic acid. / M.J. Parnham, K. Kesselring // Drugs Future. — 1985. — № 10. — P. 756-757.
- Petersen M. Rosmarinic acid / M. Petersen, M.S.J. Simmonds // Phytochemistry. — 2003. — Vol. 62. — P. 121-125.
- Melitic Acids A and B, New Trimeric Caffeic Acid Derivatives from *Melissa officinalis* / I. Agata, H. Kusakabe, T. Natano [et al.] // Chem. Pharm. Bull. - 1993. — Vol. 41, № 9. — P. 1608-1611.
- Шинкаренко Ю.В. Вторичные метаболиты представителей семейства Boraginaceae Juss. в связи с таксономией и биологической активностью: автореф. дисс. на соискание науч. степени канд. биол. наук / Ю.В. Шинкаренко. — Новосибирск, 2007. — 20 с.
- Литвиненко В.І. Деякі питання хімії й таксономії губоцвітних / В.І. Литвиненко // Рослинні ресурси України, їх вивчення та раціональне використання. - Київ, 1973. — С. 128-135.
- Литвиненко В.И. Хемотаксономическое изучение видов *Thymus* L. Украины / В.И. Литвиненко, И.Г. Зоз // Растительные ресурсы. — 1969. - Т. 5. - Вып. 4. - С. 481-495.
- Симонян А.В. Розмариновая кислота в представителях рода *Thymus* / А.В. Симонян, В.И. Литвиненко // Химия природ. соед. - 1972. — № 6. — С. 797.
- Savickas A. Selection of an extraction agent and development of the technology for producing an extract with sedative effects / A. Savickas // Ceska Slov. Farm. — 2004. - Vol. 53, № 1. - P. 35-38.
- Фармакологическая активность розмариновой кислоты / О.В. Азарова, В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. — 2010. — № 6 — С. 3-8.
- Исследование антирадикальной активности производных коричной кислоты / А.А. Аванесян, А.Н. Пашков, Н.А. Симонян [и др.] // Хим. — фарм. журнал. — 2009. — Т. 43, № 5. — С. 18-20.
- Polyphenols analysis from *Thymus* species / A. Marculescu, L. Vlase, D. Hanganu [et al.] // Proc. Rom.Acad. Series B. — 2007. — Vol. 3. — P. 117-121.
- Rosmarinic acid — an important phenolic active compound of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) / J. Toth, M. Mrlanova, D. Tekelova, M. Korenova // Acta Facult. Pharm. Univ. Comeniana. — 2003. — Vol. 50. — P. 139-146.
- Rosmarinic acid and caffeic acid produce antidepressive — like effect in the forced swimming test in mice / T. Hiroshi, T. Minoru, I. Masato [et al.] // Eur. J. Pharmacol. — 2002. — № 3. — P. 261-267.
- Хроматография на бумаге: [под ред. И. М. Хайса, К. Мацека]. — М.: Иностр. лит-ра, 1962. — 851 с.
- Шаршунова М. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии: в 2-х ч. / М. Шаршунова, В. Шварц, Ч. Михалец. — М.: Мир, 1980. — 622 с.
- Куликов А.Ю. Тонкошарова хроматография: теоретичні основи та практичне використання / А.Ю. Куликов. — Х.: ХНУ ім. В.Н. Каразіна, 2011. — 260 с.
- Wagner H. Plant drugs analysis: a thin layer chromatography atlas / H. Wagner, S. Blatt. - 2nd ed. — Berlin : Springer-Verlag, 1995. — 384 p.
- Попова Н.В. Лекарственные растения мировой флоры / Н.В. Попова, В.И. Литвиненко. — Х. : СПДФО Мосьякин В.Н., 2008. — 510 с.
- Danshen: an overview of its chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use / L. Zhou, Z. Zuo, M.S. Chow // J. Clin. Pharmacol. — 2005. — Vol. 45, № 12. - P. 1345-1359.
- Попова Н.В. Фітохімічні дослідження та стандартизація сировини рослин родин ясноткові, айстрові, пасльонові, ломикаменеві та перспективи їх застосування: автореф. дис. на здобуття наук ступеня д. фарм. наук Н.В. Попова. — Харків, 2012. — 40 с.

УДК 615.32:615.11:547.587

Резюме

Попова Н.В.

Національний фармацевтичний університет

### Розмаринова кислота у фармакопейних рослинах

Розмаринову кислоту ідентифіковано у лікарській рослинній сировині (ЛРС) меліси лікарської, розмарину справжнього, шавлії лікарської, чебрецю звичайного, ч. повзучого, гісопу лікарського, лаванди вузьколистий, м'яти перцевої, подорожника великого, п. ланцетолистого. Високу концентрацію розмаринової кислоти встановлено методом ВЕРХ у ЛРС меліси лікарської, розмарину справжнього та шавлії лікарської.

**Ключові слова:** розмаринова кислота, хроматографічний аналіз, меліса лікарська, розмарин справжній, гісоп лікарський, чебрець звичайний, ч. повзучий, м'ята перцева, шавлія лікарська, лаванда вузьколиста, подорожник великий, п. ланцетолистий.

UDK 615.32:615.11:547.587

Summary

Popova N.V.

National University of Pharmacy

### Rosmarinic acid in pharmacopoeial herbal drugs

Rosmarinic acid has been found to be an ester of caffeic acid and 3-(3,4-dihydroxyphenyl) lactic acid. It was contained in herbal drugs of *Boraginaceae*, *Lamiaceae* families, etc. Rosmarinic acid has been found to be a biologically active substance showing an antiviral, antibacterial, anti-inflammatory, antioxidant effects. It was studied the content of rosmarinic acid in the known types of pharmacopoeial herbal drugs for the further development of antiviral, antibacterial and anti-inflammatory drugs. An identification of rosmarinic acid was carried out by paper chromatography and thin layer chromatography. To determine the content of rosmarinic acid in the test species HPLC was used. The content of rosmarinic acid in studied samples has been found to be: in *Melissa officinalis* L. herb - about 2.5 per cent, in *M. officinalis* flowers — about 3.3 per cent, in *M. officinalis* leaves — about 2.8 per cent; in *Rosmarinus officinalis* L. leaves — about 3.1 per cent, in *Thymus vulgaris* L. herb — about 2.1 per cent; in *T. serpyllum* L. grass - about 2.25 per cent, in *Mentha piperita* L. herb - about 0.38 per cent, in *M. piperita* leaves - about 0.50 per cent, in *Salvia officinalis* L. leaves - about 1.45 per cent, in *Lavandula angustifolia* Mill. flowers - about 0.09 per cent, in *Plantago major* L. leaves - about 0.35 per cent, *P. lanceolata* L. leaves - about 0.40 per cent.

**Keywords:** rosmarinic acid, chromatographic analysis, *Melissa officinalis* L., *Rosmarinus officinalis* L., *Salvia officinalis* L., *Mentha piperita* L., *Hyssopus officinalis* L., *Thymus vulgaris* L., *T. serpyllum* L., *Lavandula angustifolia* Mill., *Plantago major* L., *P. lanceolata* L.

**Попова Наталя Вячеславовна.** Законила Харківський державний фармацевтичний інститут (1981). Д.фарм.н. Доцент кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університета.

## Стандартизація лікарських засобів

УДК 615.31:547.792.014

Георгієвський Г.В., Зінченко О.А., Кучеренко Л.І., Шаповалова Л.І.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» ТОВ «НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя

### Розробка методики кількісного визначення вмісту домішки 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу в активному фармацевтичному інгредієнті 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміді

Активний фармацевтичний інгредієнт 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію бромід за силою та швидкістю антигіпотензивної дії перевищує ефект референтного препарату карведилолу та структурного аналога кардіотрилу. Раніше було встановлено, що контроль критичних показників якості цієї субстанції може бути здійснений за допомогою фізико-хімічних і хроматографічних методів аналізу. Дана робота присвячена розробці ВЕРХ-методики контролю якості 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду на наявність домішки 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу. Розроблено умови хроматографічного визначення домішки з використанням буферного розчину, що містить літію дигідрофосфат, та режим градієнтного елюювання з використанням ацетонітрилу. Допустимий вміст домішки регламентовано на рівні ≤0.5%. Розроблену методику визначення 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу у субстанції досліджено за такими валідаційними характеристиками: специфічність, межа виявлення, лінійність і прецизійність.

**Ключові слова:** активний фармацевтичний інгредієнт, показник якості, високоефективна рідинна хроматографія, валідаційні характеристики.

Активний фармацевтичний інгредієнт 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію бромід, створений колективом авторів під керівництвом заслуженого діяча науки та техніки України, професора І.А. Мазура, за силою та швидкістю антигіпотензивної дії перевищує ефект референтного препарату карведилолу та структурного аналога кардіотрилу [1, 2].

Як було нами встановлено раніше [3-6] контроль критичних показників якості цього активного фармацевтичного інгредієнта може бути здійснений за допомогою фізико-хімічних і хроматографічних методів аналізу.

Метою даної роботи є розробка методики контролю якості активного фармацевтичного інгредієнта 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду на наявність домішки 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу.

#### *Об'єкти та методи*

Об'єктами дослідження були активний фармацевтичний інгредієнт 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію бромід, виробництва ДП «Завод хімічних реактивів» НТК «Інститут монокристалів» НАН України, стандартний зразок 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу, стандартний зразок 1-β-брометилбензолу.

Хроматографічне визначення досліджуваних сполук проводили на хроматографі LC-20 Shimadzu з УФ-детектором SPD-20AV, термостат СТО-20АС, системний контроль 20 ALITE.

Вибір умов хроматографування 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду та його технологічних домішок

Використання програми ACD Labs [7], що застосовувалась нами для вибору умов хрома-

тографування солей 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоїтової кислоти — тіотриазоліну [3, 6] та лізинію [5], для розрахунку параметрів гідрофобності заряджених сполук недоцільно, так як загальні (табличні) критерії розрахунку гідрофобності у цьому разі використовувати неможливо. Спрощений критерій гідрофобності Шатца [8] у даному разі також не може бути застосований із тієї самої причини. Отже, обрати умови хроматографування можливо тільки експериментально.

Азагетероциклічні сполуки та азотовмісні основи частіше за все хроматографують із використанням кислих рухомих фаз із додаванням компонентів, що запобігають взаємодії із залишковими сіланолами рухомої фази [4, 6].

У нашому випадку для вибору умов хроматографування використовували буферний розчин, що містить літію фосфат, та градієнтне елюювання з використанням ацетонітрилу (від 0% до 100%).

Водно-ацетонітрильні розчини активного фармацевтичного інгредієнта достатньо стійкі, після 6 год (зберігали у захищеному від світла місці) для даних розчинів не спостерігалось збільшення вмісту домішок. Розрахунки проводились без урахування піка бромід-іона.

Із хроматограми, що одержана в умовах градієнтного елюювання (Рис. 1), видно, що режим градієнтного елюювання дозволяє розділити активний фармацевтичний інгредієнт і напівпродукти його синтезу.

Проведені нами дослідження УФ-спектрів вихідних продуктів синтезу [6, 9] довели, що

4-аміно-1,2,4-триазол має максимум поглинання за межами 200 нм, тоді як β-брометилбензол і досліджувана субстанція мають максимуми за довжин хвиль 209 нм і 211 нм, відповідно. У зв'язку з цим спектрофотометричне визначення субстанції у присутності вихідних продуктів синтезу неможливе, також може бути ускладнене кількісне визначення 4-аміно-1,2,4-триазолу методом ВЕРХ із УФ-спектрофотометричним детектором. У той же час нами було встановлено, що контроль технологічної домішки 4-аміно-4Н-1,2,4-триазолу методом ВЕРХ з УФ-детектором практично неможливий у зв'язку з низьким поглинанням домішки в діапазоні вище 210 нм [8]. Тому застосування методу ВЕРХ потребує використання високоякісних розчинників для приготування рухомої фази, у даному разі – ацетонітрилу (виробництва НПК «Кріохром», м. Санкт-Петербург, Росія, сорт 2 ОСЧ). Цей розчинник за довжини хвилі 200 нм має поглинання менше 0.05 одиниць оптичної густини, що дозволяє його застосування при розробці методик ВЕРХ для речовин із поглинанням у діапазоні вище 210 нм, до яких й відносять 4-аміно-4Н-1,2,4-триазол.

У наведених умовах хроматографування 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду та його технологічних домішок - 4-аміно-4Н-1,2,4-триазолу та β-брометилбензолу можливо провести чітке розділення вищезазначених речовин.

Час утримування 4-аміно-1,2,4-триазолу становить 3.5 хв, β-брометилбензолу – 10.8 хв, 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду – 18.25 хв.

Нами було проведено експеримент із вибору програми рухомої фази складу ацетонітрил - буферний розчин:

Час (хв)	Рухома фаза А	Рухома фаза Б
0 - 5	100	0
5 - 15	100 → 0	0 → 100
15 - 20	0	100
20 - 22	0 → 100	100 → 0
22 - 30	100	0

Швидкість рухомої фази – 0.8 мл/хв, температура колонки 30 °С, довжина хвилі реєстрації – 210 нм.

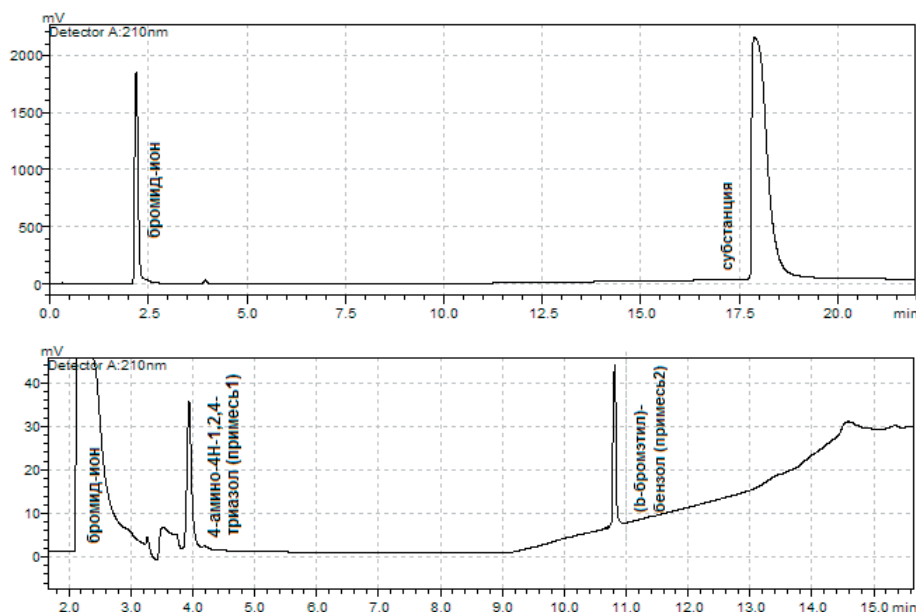
Методика визначення супровідних домішок у субстанції 1-(β-фенілетил)-4-аміно-триазолію бромід

Випробовування проведено методом ВЕРХ відповідно до вимог [10, 11].

*Приготування випробовуваного розчину.* 50.0 мг субстанції поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, розчиняють у 20 мл води, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до позначки і перемішують (2 мг/мл).

*Приготування розчину порівняння 4-аміно-4Н-1,2,4-триазолу.* 25.0 мг 4-аміно-4Н-1,2,4-триазолу поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, розчиняють у 20 мл води, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до позначки

Рисунок 1



Розділення 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду з 4-аміно-1,2,4-триазолом та β-брометилбензолом



та перемішують. 1.0 мл одержаного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, доводять об'єм розчину водою до позначки і перемішують (10 мкг/мл).

По 20 мкл випробовуваного розчину, розчину порівняння 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу та розчинника хроматографують на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка: сталава, розмір 250 мм × 4.6 мм, розмір частинок 5 мкм (Spherisorb ODS 2 або аналогічна);
- склад рухомої фази: програмують як наведено вище.

На хроматограмі випробовуваного розчину площа піка 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу має становити не більше площі піка 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу на хроматограмі розчину порівняння (не більше 0.5 %). Площа будь-якого іншого піка на хроматограмі випробовуваного розчину має становити не більше 1/5 площі піка 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу на хроматограмі розчину порівняння (не більше 0.1 %). Сума площ усіх додаткових піків має становити не більше 2 площі піка 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу на хроматограмі розчину порівняння (не більше 1.0 %).

Не враховують системний пік, що має час утримування близько 2 хв (бромід), і піки, часи утримування яких співпадають із часом утримування піків на хроматограмі розчинника.

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо виконуються такі умови:

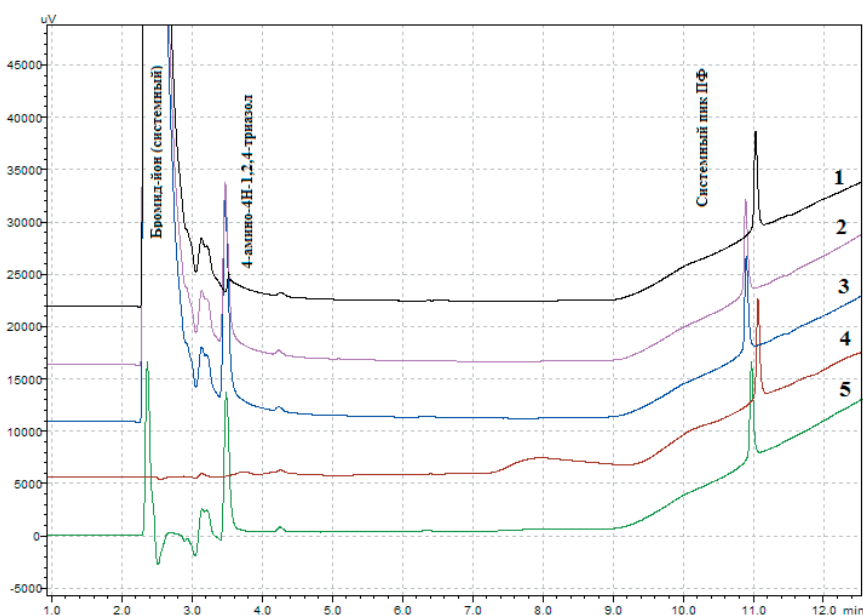
- відносне стандартне відхилення для піка 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу має відповідати вимогам [11];
- ефективність колонки, розрахована за піком 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу, має становити не менше 1500 теоретичних тарілок;
- фактор утримування, розрахований за піком 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу, має становити не менше 0.6.

*Приготування фосфатного буферного розчину рН 2.5.* 2.04 г літію дигідрофосфату розчиняють у 1000 мл води та додають, при безперервному перемішуванні, фосфорну кислоту до одержання розчину зі значенням рН  $2.5 \pm 0.1$ .

*Приготування рухомої фази А.* 450 мл фосфатного буферного розчину рН 2.5 поміщають у мірний циліндр місткістю 500 мл, доводять об'єм розчину ацетонітрилом до позначки, додають 0,50 г натрію октилсульфонату та перемішують до повного розчинення. Перед використанням одержаний розчин фільтрують крізь фторопластовий фільтр (0.45 мкм).

*Приготування рухомої фази Б.* 300 мл фосфатного буферного розчину рН 2.5 поміщають у мірний циліндр місткістю 500 мл, доводять об'єм розчину ацетонітрилом до позначки, додають 0.50 г натрію октилсульфонату та перемішують до повного розчинення. Перед використанням одержаний розчин фільтрують крізь фторопластовий фільтр (0.45 мкм).

Рисунок 2



Хроматограми: 1 — випробовуваного розчину (без додавання 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу); 2 і 3 — випробовуваного розчину із додаванням 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу; 4 — розчинника; 5 — розчину порівняння 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу

Таблиця 1

Результати та метрологічні характеристики методики визначення 4-аміно-4Н-1,2,4-триазолу

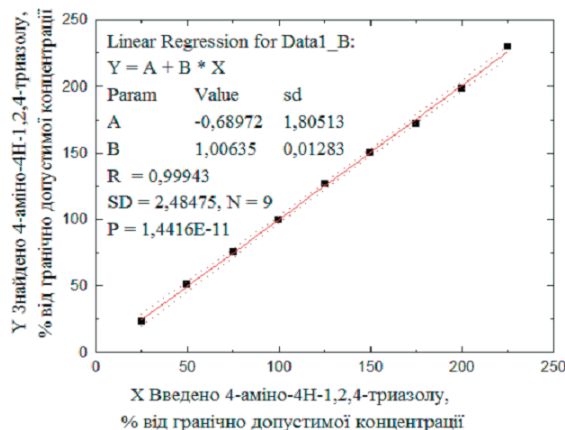
№ модельного розчину	Введено від гранично допустимої концентрації 4-аміно-4Н-1,2,4-триазолу (%) ( $X_{в\text{факт.}}$ )	Знайдено від гранично допустимої концентрації 4-аміно-4Н-1,2,4-триазолу (%) ( $Y_i$ )	Знайдено у відсотках до введеного $Z_i=100 \times (Y_i/X_i)$
1	25.0	23.56	94.23
2	50.0	51.25	102.50
3	75.0	75.24	100.32
4	100.0	99.30	99.029
5	125.0	126.87	101.50
6	150.0	149.96	99.98
7	175.0	171.77	98.16
8	200.0	198.16	99.08
9	225.0	229.83	102.15
середнє значення $Z_{cp}$ , %			99.661
відносне стандартне відхилення, $RSD_{z1}$ , %			2.524975
відносний довірчий інтервал $\Delta_z$ (%) = $t_{(95\%, 9-2)} \times RSD_z = 1.895 \times 2.525 =$			4.784875
критичне значення збіжності результатів $\Delta_{As}$ , % =			5.12
систематична похибка % = $ Z_{cp} - 100 $			0.339
критерії незначущості систематичної похибки:			
1. статистична незначущість: $(\delta < \Delta_z / \sqrt{3} = 4.79 / 3 = 1.60 > 0.34$			виконується
якщо не виконується (1), то $\max \Delta$			
2. практична незначущість: $\delta \leq 0.32 \times 5.12 = 1.64 > 0.34$			виконується
загальний висновок про методику			коректна

Таблиця 2

Метрологічні характеристики лінійної залежності знайденої кількості 4-аміно-4Н-1,2,4-триазолу у субстанції 1-( $\beta$ -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміді від його введеної кількості

Параметр	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Висновок
$B$	1.0064			
$S_b$	0.01283			
$a$	-0.68972	$\leq  2.04 $	$\leq  1.64 $	витримується за 1 критерієм
$S_a$	1.80513			
$RSD_0$	2.48			
$RSD_0/b$	2.47	2.70		витримується
$r$	0.9994	$>  0.99443 $		витримується

Рисунок 3



Графік лінійної залежності знайденої кількості 4-аміно-4Н-1,2,4-триазолу від введеної

Валідація методики

Розроблену методику визначення 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу у субстанції було досліджено за такими валідаційними характеристиками: специфічність, межа виявлення, лінійність і прецизійність.

Специфічність методики визначення домішки (4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу) підтверджується тим, що на хроматограмі випробовуваного розчину субстанції із добавкою 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу час утримування додаткового піка співпадає із часом утримування піка 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу на хроматограмах розчину порівняння 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу; повним розділенням піків 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу та субстанції та відсутністю піків, час яких відповідає часу утримування піка 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу на хроматограмах розчинника та випробовуваного розчину додатково очищеної субстанції (Рис. 2).

Визначення характеристик «лінійність» і «прецизійність» проводили методом «знайдено-введено» на 9 модельних розчинах препарату з концентрацією 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу, що відповідає від 25 % до 225 % по відношенню до гранично допустимої концентрації (0.5 %) (Табл. 1).

За результатами визначення вмісту 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу у модельних розчинах препарату розраховано лінійність. Графік лінійної залежності знайденої концентрації 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу від введеної наведено на Рис. 3. Метрологічні характеристики наведено в Табл. 2.

Як свідчать наведені дані, методика за характеристиками «лінійність» і «прецизійність» відповідає критеріям придатності аналітичних методик визначення гранично допустимих концентрацій домішок.

Розрахунок сумарної невизначеності пробопідготовки проведено відповідно до вимог ДФУ; вона становить 0.75 %. Невизначеність кінцевої аналітичної процедури розраховали за результатами хроматографування модельного розчину зі вмістом 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу, що відповідає гранично допустимому значенню, і розчину порівняння 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу. Сумарна невизначеність аналітичної операції становить 3.40 %, а сумарна невизначеність результатів всієї методики дорівнює 3.48 %, що не перевищує гранично допустимого значення 5.12 %.

Висновки

1. Розроблено умови хроматографічного визначення домішки 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазолу в активному фармацевтичному інгредієнті 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміді з використанням буферного розчину, що містить літію дигідрофосфат, та режим градієнтного елюювання з використанням ацетонітрилу (від 0 % до 100 %).

2. Одержані дані дозволили регламентувати допустимий вміст домішки на рівні ≤0.5 %.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пат. 2404974 Российская Федерация. Бромид 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію (МТ), обладающий кардиопротективным, противоишемическим, антигипертензивным, антиоксидантным, протеинсинтетическим и энерготропным действием / Мазур И.А., Беленічев І.Ф., Колесник Ю.М., Кучеренко Л.І., Волошин Н.А., Абрамов А.В., Чекман І.С., Горчакова Н.А., Георгиевский Г.В., Загородний М.И., Мамчур В.И., Довгань Р.С. - №2008148765; заявл. 10.12.2008; опубл. 27.11.2010.
2. Пат. 92692 Україна. Лікарський засіб для лікування ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби / Мазур І.А., Беленічев І.Ф., Колесник Ю.М., Кучеренко Л.І., Волошин М.О., Абрамов А.В., Чекман І.С., Горчакова Н.О., Георгієвський Г.В., Загородній М.І., Мамчур В.І., Довгань Р.С. — Заявл. 03.07.2009; опубл. 25.11.2010.
3. Георгиевский Г.В. Определение примесей в отечественных субстанциях - производных 1,2,4-триазола методом обращенно-фазовой ВЭЖХ / Г.В. Георгиевский, А.Ю. Куликов // Фармаком. - 2009. - № 2. - С. 67-98.
4. Георгиевский Г.В. Стабильность и установление сроков годности лекарственных средств / Г.В. Георгиевский // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3 т. / под ред. чл.-кор. НАН Украины Георгиевского В.П. — Харьков, НТМТ, 2012. — Т. 3. - С. 1220 – 1262.
5. Георгієвський Г.В. Методики оцінювання критичних показників якості у фармацевтичній розробці субстанції лізінин-3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату та 2,5 % розчину лізінію для ін'єкцій / Г.В. Георгієвський // Фармацевтичний журнал. - 2012. - № 2. - С. 27-42.
6. Георгиевский Г.В. Разработка комплекса физико-химических методик, обеспечивающих создание и контроль качества оригинальных отечественных препаратов — производных 1,2,4-триазола / Г.В. Георгиевский // Запорожский медицинский журнал. - 2011. - Т. 13, № 1 - С. 58-70.
7. ACD / Labc 10. — Режим доступа: www.acdlabs.com.
8. Шатц В.Д. Высокоэффективная жидкостная хроматография / В.Д. Шатц, О.В. Сахартова. — Рига : Зинатне, 1988. — 390 с.
9. Георгієвський Г.В. Визначення вмісту технологічних домішок в субстанції 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміді / Г.В. Георгієвський, О.А. Зінченко // Фармакологія та лікарська токсикологія - 2012. - № 6 (31) .- С. 29-36.
10. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-вид. — Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.
11. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-вид. — Доповнення 3. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. — 280 с.



УДК 615.31:547.792.014

Резюме

Георгиевский Г.В., Зинченко А.А.,  
Кучеренко Л.И., Шаповалова Л.И.Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»  
ООО «НПО «Фарматрон», г. Запорожье**Разработка методики количественного определения содержания примеси 4-амино-4H-1,2,4-триазола в активном фармацевтическом ингредиенте 1-(β-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия бромиде**

Проведены исследования по применению ВЭЖХ для количественной оценки критического показателя качества (наличие примесей) нового оригинального активного фармацевтического ингредиента (АФИ) 1-(β-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия бромиде, который по силе и скорости антигипертензивного действия превышает референтный препарат карведилол и структурный аналог кардиотрил. Показано, что полное хроматографическое разделение АФИ с исходными продуктами его синтеза - 4-амино-4H-1,2,4-триазолом и 1-β-бромэтилбензолом достигается при использовании стальной колонки размером 250 мм × 4.6 мм (Spherisorb ODS 2), размер частиц 5 мкм, фосфатного буферного раствора рН 2.5, содержащего лития дигидрофосфат, при градиентном элюировании с применением ацетонитрила (от 0 % до 100 %), скорость подвижной фазы – 0.8 мл/мин; температура колонки 30 °С; длина волны регистрации – 210 нм. Полученные данные позволили разработать методику количественного определения примеси 4-амино-4H-1,2,4-триазола и регламентировать содержание этой примеси в АФИ на уровне ≤0.5 %. Разработанная методика исследована по валидационным характеристикам: специфичность, предел обнаружения, линейность, прецизионность. Суммарная неопределенность результатов всей методики составляет 3.48 %, что не превышает предельно допустимое значение 5.12 %.

**Ключевые слова:** активный фармацевтический ингредиент, показатель качества, высокоэффективная жидкостная хроматография, валидационные характеристики.

UDK 615.31:547.792.014

Summary

Georgievsky G.V., Zinchenko A.A., Kucherenko L.I.,  
Shapovalova L.I.

Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of medicines

NPO Pharmatron, Zaporozhye

**Development of a method of quantitative determination of the impurity 4-amino-4H-1,2,4-triazole in the active pharmaceutical ingredient of 1-(β-phenylethyl)-4-amino-1,2,4-triazolium bromide**

Studies on the use of HPLC for the quantification of the critical quality index (presence of impurities) of the new original

active pharmaceutical ingredient (API) 1-(β-phenylethyl)-4-amino-1,2,4-triazolium bromide, which exceeded by the strength and speed of antihypertensive effect of the reference drug (carvedilol) and structural analogue (kardiotril), have been conducted. It was shown that the total chromatographic separation of API with its basic synthesis products (4-amino-4H-1,2,4-triazole and 1-β-bromoethylbenzene) could be achieved with the use of 250 mm × 4.6 mm steel column (Spherisorb ODS 2), size particles of 5 μm, phosphate buffer pH 2.5 (containing lithium dihydrogen phosphate), gradient elution with acetonitrile (0 per cent to 100 per cent), rate of the mobile phase - 0.8 mL/min, column temperature about 30 °C; wavelength – 210 nm. Obtained data allowed to develop a method of quantitative determination of the impurity 4-amino-4H-1,2,4-triazole and to regulate the content of the impurity in the API at the level ≤ 0.5 per cent. The developed method has been studied in accordance with validation characteristics: specificity, limit of detection, linearity, precision. The total uncertainty of the results of all method was 3.48 per cent, which did not exceed the limit of 5.12 per cent.

**Keywords:** active pharmaceutical ingredient, quality index, high performance liquid chromatography, validation characteristics.

**Георгиевский Геннадій Вікторович.** К.фарм.н. Ст. наук. співр. Керівник наукового напрямку «Екстемпоральні лікарські засоби» відділу ДФУ Державного підприємства «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

**Зинченко Олександр Анатолійович** (н. 1956). Закінчив Харківський державний університет (1983). Зав. лабораторії фармакопейного аналізу Державного підприємства «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». К.фарм.н. (2006).

**Кучеренко Людмила Іванівна.** Закінчила фармацевтичний факультет Запорізького медичного інституту (1991). Д.фарм.н. Зав. кафедри фармацевтичної хімії ЗДМУ.

**Шаповалова Любов Іванівна.** Начальник ВТК Державного підприємства «Завод хімреактивів» науково-технологічного концерну «Інститут монокристалів».

УДК 615.07:615.32:615.451.1:543.544.943.3

Хохлова К.О., Вишневська Л.І., Гарна С.В., Котов А.Г.  
Національний фармацевтичний університет  
Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

## Розробка та валідація методики ідентифікації ізофлавоноїдів і тритерпенових сапонінів у настойці «Атерофіт-норма» методом тонкошарової хроматографії

За допомогою методу тонкошарової хроматографії розроблено методику ідентифікації ізофлавоноїдів і тритерпенових сапонінів у настойці «Атерофіт-норма». Вивчено валідаційні характеристики методики: специфічність, прецизійність, внутрішньолабораторна прецизійність і робасність.

*Ключові слова:* методики контролю якості, тонкошарова хроматографія, ізофлавоноїди, тритерпенові сапоніни, валідація.

Підтвердженням того, що лікарський засіб (ЛЗ) є ефективним, безпечним із відповідною якістю, є результати досліджень із фармацевтичної розробки. На підставі її проведення мають бути складені специфікації на готову продукцію. Відповідність специфікаціям є гарантією того, що ЛЗ буде мати належні показники якості як на момент випуску, так і протягом усього терміну зберігання [12, 14, 15, 20]. Одним із показників якості, що має бути включеним до специфікації на готові ЛЗ, у тому числі ЛЗ рослинного походження, є ідентифікація [13, 20].

У дослідженнях із контролю якості лікарської рослинної сировини (ЛРС) і ЛЗ рослинного походження поряд із основними методами ідентифікації, такими як макро- і мікроскопія, доволі значущим є метод тонкошарової хроматографії (ТШХ) [8, 9]. Даний метод є простим, швидким, універсальним і економічно ефективним [1, 24]. Метод ТШХ може застосовуватися як для ідентифікації ЛРС (хроматограма певного виду ЛРС описується по відношенню до вибраних речовин порівняння), так і для випробувань на чистоту (наприклад, для контролю фальсифікатів) [8, 9]. Метод ТШХ і високоефективної ТШХ (ВЕТШХ) описано у статті ДФУ «2.2.27. Тонкошарова хроматографія» [6].

Згідно з проектом Наказу МОЗ України від 21.05.2012 [16], для контролю діючої речовини і готового ЛЗ, у модулі 3 Реєстраційного досьє у форматі загального технічного документа має бути викладена інформація щодо специфікацій, аналітичних методик, їх валідації тощо.

Валідація аналітичних методик в Україні проводиться за статтею ДФУ «2.2.N.2. Валідація аналітичних методик і випробувань» [6], згідно з якою випробування ідентифікації підлягає валідації. Валідаційними характеристиками для методики ідентифікації є специфічність [6, 30] і робасність (яку доцільно вивчати на стадії розробки). У п. «5.1.1. Тонкошарова хромато-

графія» даної статті наведено особливості застосування валідації для даного методу: визначення специфічності, доведення придатності стаціонарної фази та, за необхідності, проведення тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи».

Складний хімічний склад, різні умови вирощування або культивування, збирання, сушіння тощо ЛРС спричиняють ряд труднощів у фітохімічному аналізі при кількісному визначенні (наприклад, діапазон застосування), а для якісної оцінки потребують спеціально розроблених підходів [25].

Закордонні науковці K. Koll, E. Reich, A. Schibli, Zhi-Li та ін., які працюють над питанням валідації методик ТШХ і ВЕТШХ для ЛРС і ЛЗ рослинного походження, ілюструють свої публікації практичними прикладами з її проведення [2, 23-25, 31]. У даних роботах запропоновано процедуру валідації ЛРС і ЛЗ рослинного походження, структуру валідаційного протоколу, критерії прийнятності для валідаційних характеристик.

Принципи розробки та валідації ТШХ-методик і, зокрема, ВЕТШХ-методик для багатоконпонентних ЛЗ рослинного походження наводяться у роботі [23], де пропонується:

- вивчення хімічного складу рослинної сировини (рослинних субстанцій), використовуючи інформацію щодо визначення різних класів біологічно активних речовин (БАР) за літературними джерелами та фармакопеями [25];
- проведення пошуку специфічної методики ВЕТШХ для ідентифікації маркерних речовин ЛЗ рослинного походження, враховуючи наявність домішок ЛРС і можливість їх ідентифікації;
- використання для приготування розчинів порівняння хімічних і рослинних стандартних зразків (СЗ); рослинні СЗ готують із си-

- ровини, що відповідає специфікації за усіма показниками якості;
- визначення можливості використання обраної методики для ідентифікації іншої/інших рослинної сировини (рослинних субстанцій) багатокомпонентного ЛЗ рослинного походження;
  - встановлення специфічності визначення багатокомпонентного ЛЗ рослинного походження у порівнянні зі СЗ та з модельними зразками багатокомпонентного ЛЗ рослинного походження;
  - встановлення можливості використання обраного методу ідентифікації для кількісного визначення.

На даний час стандартизована процедура валідації ЛРС і ЛЗ рослинного походження методом ТШХ в Україні не визначена. Є тільки загальні положення та принципи [6, 8, 9], та деякі роботи, наприклад [3, 4], що висвітлюють дану проблему.

Метою даної роботи є розробка методик ідентифікації настойки складної «Атерофіт-норма», методом ТШХ, і вивчення їх валідаційних характеристик.

#### Матеріали та методи

У ході досліджень використовували лабораторні зразки настойки складної «Атерофіт-норма» (сер. 010312; сер. 010612, сер. 010912), до складу якої входять глоду плоди, глоду квітки та листя, конюшини лучної суцвіття та сухоцвіту багнового трава, у співвідношенні компонентів (3:2:3:2), відповідно. Зразки готували таким чином: із 1 частини збору із використанням спирту (50 %, об/об) одержували 10 частин готового продукту підходящим методом.

Як розчини порівняння використовували розчини індивідуальних настоек глоду плодів, глоду листя та квіток, конюшини лучної, сухоцвіту багнового. Зразки готували таким чином: із 1 частини сировини із використанням спирту (50 %, об/об) одержували 10 частин готового продукту методом перколяції.

Для приготування настоек використовували зразки ЛРС 2011-2012 років заготівлі із різних регіонів України. Сухоцвіту трава заготовлена у Волинській, Закарпатській, Харківській областях, конюшини суцвіття — у Харківській, Луганській, Житомирській областях, глоду плоди, листя та квітки — у Вінницькій, Харківській областях. Якість глоду плодів, листя та квіток контролювали за ДФУ, сухоцвіту багнового трави за ГФ XI, конюшини суцвітть за Американською Фармакопеею [5, 6, 28, 29]. Макроскопічне та мікроскопічне визначення проводили на

кафедрі ботаніки НФаУ під керівництвом зав. каф., д.ф.н. Гонтової Т.М.

У дослідженнях використовували стандартні зразки: формонетин — Sigma, lot BCBD9644V, Pcode: 101140333, Китай; олеанолова кислота — синтезована на каф. фармакогнозії, НФаУ, Україна. *ТШХ-пластинки*: DC-Fertigfolien ALUGRAM Sil G/UV<sub>254</sub> (Macherey-Nagel, Germany), 006161, 50 TLC plates 10×20; Silica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck, Germany), 1.05729, 25 TLC plates 20×20; Silica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck, Germany), 1.05715. *Хроматографічна камера*: Latch-LID Chromatotanks, USA (27×7×26); Сорбфіл, Росія (19×19.5×6.5). *Мікрошприц*: Hamilton Bonaduz AG, Via Crusch 8, CH-7402 Switzerland, MB-29-11-1. *УФ-лампа*: Spectroline, CM-10; ENF-24 OC/FE, USA, Serial N 1783400. *Ультразвукова водяна баня*: ЗАТ «ПКФ «Сапфір»», 15117. Усі реактиви використовували свіжоприготованими. Для документування хроматограм були використані фотографічні знімки.

#### Експериментальна частина

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- за літературними даними встановити сполуки-маркери, за якими можна ідентифікувати вихідну ЛРС настойки складної;
- підібрати найбільш підходящу рухому фазу, умови проведення аналізу та способи детектування;
- спланувати алгоритм проведення дослідження з визначення валідаційних характеристик методики ідентифікації методом ТШХ [2, 6, 23-25, 30, 31].

Аналіз хімічного складу вихідної ЛРС настойки складної показав, що глоду плоди, листя та квітки, конюшини суцвіття, сухоцвіту трава містять речовини флавоноїдної природи, зокрема флавоноли, флаволи [5, 6, 11, 22, 26]. Конюшини лучної суцвіття містять ізофлавоноїди (формонетин, біоханін А, даїдзейн, геністеїн та їх глікозиди) [19, 21, 22, 26, 28, 29]. Глоду плоди, листя та квітки, крім флавоноїдів, містять тритерпенові сапоніни: олеанолову, урсолову кислоти тощо. Дані сполуки є достатньо специфічними для роду *Crataegus* [10, 11, 22, 26]. Сухоцвіту багнового трава містить сапоніни тритерпенової групи, каротиноїди, кумарини тощо [7].

Для найбільш повної ідентифікації рослинних компонентів настойки складної використовували декілька методик для різних класів сполук:

- речовини флавоноїдної природи [5, 6, 17, 18, 22, 26] (наявні у всій вихідній сировині);

- ізофлавоноїди (специфічні для конюшини суцвіть) [19, 21, 22];
- тритерпенові сапоніни (специфічні для глоду плодів, листя та квіток, сухоцвіту багнового трави) [7, 10, 11, 20, 26].

У попередніх повідомленнях [17] наведено розроблену нами методику ідентифікації речовин флавоноїдної природи у настійці складній.

Розробку проводили за такою схемою (Рис. 1). Крім природи стаціонарної фази, рухомої фази, способу детектування, враховували процес нанесення зразка (об'єм, що наноситься, розмір і форма нанесення), вплив хроматографічної камери (тип і ступінь насичення). На результат хроматографування можуть впливати й інші фактори, дослідженні нами при вивченні робастності.

**Вибір стаціонарної фази.** Найбільшу селективність при розділенні сполук, що містять у своєму складі різні функціональні групи і різну їх кількість, забезпечує силікагель [1, 24]. Тому у ході роботи нами були використані ТШХ-пластинки різних виробників, що містять у якості сорбенту силікагель.

**Вибір рухомої фази.** Були відібрані дві окремі рухомі фази, що застосовуються при аналізі неполярних сполук [19, 21, 24]. Рухома фаза № 1: толуол — етилацетат — мурашина кислота (70:30:1) для ідентифікації ізофлавоноїдів; як маркер обрано формонетин. Рухома фаза № 2: толуол — етилацетат (93:7) для тритерпенових сапонінів та інших неполярних сполук; як маркер обрано олеанолову кислоту.

**Нанесення зразка.** У ході роботи порівнювали результати, одержані при нанесенні випробовуваного розчину настійки складної (ВР-1) у кількості 20 мкл, 25 мкл і 30 мкл. Наносили ВР-1 смугами 10 мм × 2 мм за допомогою мікрошприца. Встановили, що оптимальний об'єм нанесення ВР-1 складає 25 мкл.

**Хроматографування.** Хроматографування проводили відповідно до вимог ДФУ [6]. При проведенні хроматографування для підвищення ефективності розділення поміщали пластинку у хроматографічну камеру майже вертикально (кут нахилу (75-85)°) [1].

**Оптимізація детектування.** Згідно з літературними даними ізофлавоноїди визначають

до обробки хімічним проявником в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм [21]. Тритерпенові сапоніни визначають після обробки пластинки хімічним проявником і нагрівання, у денному світлі. Відомо, що для сполук терпеноїдного характеру як реагент використовують розчин анісового альдегіду Р або розчин (10 %, об/об) сірчаної кислоти Р у метанолі Р [24]. Тому дані хімічні проявники були використані нами для виявлення тритерпенових сапонінів.

У рухомій фазі № 1 зона, що відповідає формонетину, мала значення  $R_f$  близько 0.25 і знаходилася у рекомендованому інтервалі для значень  $R_f$  [24]. У рухомій фазі № 2 зона, що відповідає олеаноловій кислоті, мала  $R_f$  близько 0.09, дане значення є дуже низьким і ця рухома фаза потребує оптимізації. Для підвищення значення  $R_f$  для зони, що відповідає олеаноловій кислоті, до рухомої фази № 2 додавали 10 % більш полярного компоненту — оцтову кислоту Р. Після оптимізації системи № 2 значення  $R_f$  для зони, що відповідає олеаноловій кислоті, збільшилося до 0.44 і знаходилося у рекомендованому інтервалі для значень  $R_f$  [24].

Близькість складу рухомих фаз № 1 і № 2 навела на думку про можливість застосування рухомої фази № 1 для визначення ізофлавоноїдів і тритерпенових сапонінів одночасно, використовуючи різні умови виявлення. Проведення експерименту підтвердило дану можливість (Рис. 2). Таким чином, у ході роботи для ідентифікації ізофлавоноїдів і тритерпенових сапонінів нами було обрано рухома фаза № 1.

Після хроматографування оцінювали інформативність результатів, одержаних за різних умов детектування, використовуючи фізичні та хімічні методи візуалізації. У ході дослідження встановили, що виявлення слід проводити таким чином:

- до обробки хімічним проявником: в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм;
- після обробки хімічним проявником: при денному світлі.

При встановленні маркера для конюшини лучної визначали наявність ізофлавоноїдів в 7-ми настійках конюшини суцвіть, приготованих із різних зразків конюшини лучної. Визначали наявність формонетину в настійках конюшини

Рисунок 1

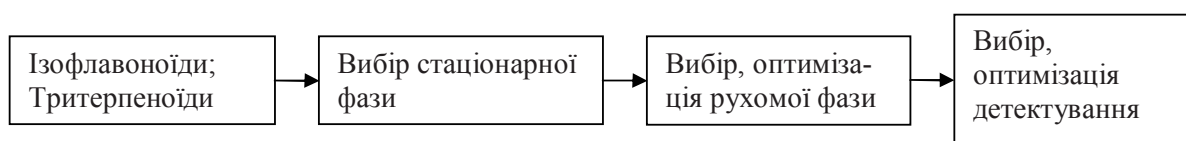


Схема розробки методики ідентифікації настійки «Атерофіт-норма» методом ТШХ



судвіть за вищенаведеними умовами на 1 пластинці шляхом порівняння значень  $R_f$  та зон поглинання, що виявлялися на хроматограмі розчину порівняння формонетину та настоек конюшини (7 зразків). Було встановлено, що формонетин наявний (виявлявся більш або менш інтенсивно) в усіх досліджуваних зразках настоек конюшини лучної та може бути використаний як СЗ при визначенні конюшини у настійці складній «Атерофіт-норма».

При встановленні маркера для глоду плодів, листя та квіток визначали наявність тритерпенових сапонінів у 7-ми настійках глоду плодів і 7-ми настійках глоду листя та квіток, приготованих із різних зразків плодів глоду подів і глоду листя та квіток. Визначали наявність олеанолової кислоти в настійках глоду плодів, листя та квіток за вищенаведених умов на 1 пластинці шляхом порівняння значень  $R_f$  та кольору зон, що виявлялися на хроматограмі розчину порівняння олеанолової кислоти та настоек глоду плодів і настоек глоду листя та квіток (по 7 зразків). Було встановлено, що олеанолова кислота наявна в усіх досліджуваних зразках настоек глоду плодів і настоек глоду листя та квіток і може бути використана як СЗ при визначенні глоду плодів, листя та квіток у настійці складній «Атерофіт-норма».

У Табл. 1 наведено структурні формули вибраних СЗ.

Із урахуванням вищенаведеного пропонується така методика.

**Випробовуваний розчин.** Випробовувана настійка.

**Розчини порівняння 1.** 1.0 мг формонетину розчиняють у 10 мл метанолу Р.

**Розчин порівняння 2.** 5.0 мг олеанолової кислоти розчиняють у 5 мл метанолу Р.

**Пластинка:** ТШХ пластинка із шаром силікагелю Р.

**Рухома фаза:** толуол Р - етилацетат Р - мурашина кислота Р (70:30:1).

**Об'єм проб:** 25 мкл ВР-1, по 15 мкл розчину порівняння 1 і розчину порівняння 2, смугами 10 мм × 2 мм, відстань між смугами (0.5-1) см.

**Вігстань,** що має пройти рухома фаза: (8-8.5) см від лінії старту.

**Висушування А:** на повітрі у витяжній шафі протягом 10 хв.

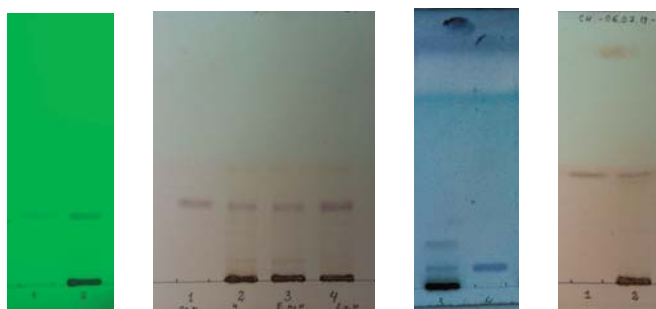
**Виявлення А:** переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

**Результати А:** на хроматограмі розчину порівняння 1 у нижній частині пластинки має виявлятися зона поглинання (формонетин). На хроматограмі ВР-1 має виявлятися зона поглинання на рівні зони формонетину на хроматограмі розчину порівняння (формонетин). Допускається наявність інших зон різної величини та кольору.

**Виявлення В:** обприскують хроматографічну пластинку розчином *анісового альгерігу Р*. Витримують пластинку у сушильній шафі при температурі (100-105) °С протягом (5-10) хв, переглядають при денному світлі.

**Результати В:** на хроматограмі розчину порівняння 2 у середній частині пластинки має виявлятися зона синьо-фіолетового кольору

Рисунок 2



**Вибір рухомої фази**

- а: 1 — розчин порівняння формонетину; 2 — ВР-1;
- б: 1 — розчин порівняння олеанолової кислоти; 2 — ВР-1, 3 — настійка глоду плодів; 4 — настійка глоду листя та квіток;
- в: 1 — ВР-1; 2 — розчин порівняння олеанолової кислоти;
- г: 1 — розчин порівняння олеанолової кислоти; 2 — ВР-1;
- а, б — рухома фаза № 1;
- в — рухома фаза № 2;
- г — рухома фаза № 2 після оптимізації;
- а — виявлення в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм;
- б, в, г — виявлення у денному світлі після виявлення хімічним проявником.



(олеанолова кислота). На хроматограмі ВР-1 має виявлятися зона синьо-фіолетового кольору на рівні зони олеанолової кислоти на хроматограмі розчину порівняння (олеанолова кислота). Вище неї має виявлятися слабо виражена зона синьо-фіолетового кольору. Допускається наявність інших зон різної величини та кольору.

Дані із вивчення валідаційних характеристик методики для настоянки складної «Атерофіт-норма» наведено у Табл. 2.

**Специфічність.** Специфічності оцінювали шляхом хроматографування на одній пластинці настоянки складної зі:

- стандартними зразками;
- індивідуальними настоянками (одержаними із ЛРС належної якості);
- можливими домішками.

**Специфічність у порівнянні зі СЗ та індивідуальними настоянками вихідної сировини.** При визначенні специфічності порівнювали відповідні значення  $R_f$ , одержані для настоянки складної, з відповідними значеннями  $R_f$ , одержаними для обраних СЗ (для ізофлавоноїдів — формонетин, тритерпенових сапонінів — олеанолова кислота) і з відповідними значеннями  $R_f$ , що є характерними для індивідуальних настоянок вихідної ЛРС настоянки складної.

Проводили хроматографування за вищенаведеною методикою. При виявленні А на хроматограмі розчинів порівняння формонетину та настоянки конюшини лучної у нижній частині пластинки виявлялася зона поглинання (формонетин). На хроматограмі ВР-1 виявлялася зона поглинання на рівні зони формонетину на хроматограмі розчинів порівняння (формонетин). Вище неї виявлялася ще одна зона поглинання (Рис. 3, а).

При виявленні В на хроматограмі розчинів порівняння олеанолової кислоти, настоянки глоду плодів і настоянки глоду листя та квіток у середній частині пластинки виявлялася зона синьо-фіолетового кольору (олеанолова кисло-

та). На хроматограмі розчинів порівняння настоянок глоду плодів, глоду листя та квіток і сухоцвіту трави вище зони олеанолової кислоти виявлялася зона синьо-фіолетового кольору. На хроматограмі ВР-1 виявлялася зона синьо-фіолетового кольору на рівні зони олеанолової кислоти на хроматограмі розчинів порівняння (олеанолова кислота). Вище неї виявлялася слабо виражена зона синьо-фіолетового кольору на рівні зон на хроматограмі розчинів порівняння настоянок глоду плодів, глоду листя та квіток та сухоцвіту трави (Рис. 3, б).

**Визначення домішок.** Визначали можливість ідентифікації схожих видів для вихідної ЛРС настоянки складної за умов вищенаведеної методики. Як можливу домішку до конюшини лучної готували індивідуальну настоянку конюшини білої (*T. repens*), як можливі домішки до сухоцвіта багнового — індивідуальні настоянки сухоцвіту жовтувато-білого і жабника польового (*Filago arvensis*).

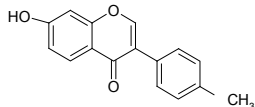
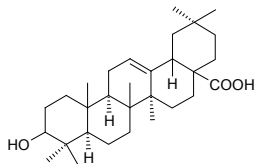
Паралельно наносили на одну ТШХ-пластинку розчин порівняння формонетину, індивідуальні настоянки конюшини лучної, конюшини білої, сухоцвіту багнового, сухоцвіту жовтувато-білого, жабника польового. Проводили хроматографування за умовами вищенаведеної методики.

При виявленні А при перегляданні хроматограми настоянки конюшини лучної і ВР-1 у нижній частині пластинки виявлялася зона поглинання на рівні зони розчину порівняння формонетину (формонетин), при перегляданні хроматограми настоянки конюшини білої не виявлялася зона, що відповідає формонетину, що дає змогу відрізнити конюшину лучну від конюшини білої у настоянці складній в умовах проведення методики (Рис. 3, а).

При виявленні В, при перегляданні хроматограм індивідуальних настоянок сухоцвіту багнового, сухоцвіту жовтувато-білого, жабника польового і ВР-1 вище зони, що відповідає

Таблиця 1

## Структурні формули формонетину й олеанолової кислоти

Стандартний зразок	Структурна формула
Формонетин (конюшина червона) [19, 21, 28, 29]	
Олеанолова кислота (глоду плоди, квітки та листя) [10, 11, 22, 26]	

Таблиця 2

## Валідаційні характеристики методики ідентифікації настойки складної «Атерофіт-норма» методом ТШХ

Валідаційні характеристики	Настойка складна «Атерофіт-норма»
<b>1. Специфічність визначення настойки складної</b>	
1.1. Специфічність у порівнянні зі СЗ	1 ТШХ-пластинка (розмір (6×10) см) Специфічність визначення настойки складної у порівнянні зі СЗ: - ідентифікація ізофлавоноїдів у порівнянні зі СЗ формонетину; - ідентифікація тритерпенових сапонінів у порівнянні зі СЗ олеанолової кислоти
1.2. Специфічність у порівнянні з індивідуальними настойками вихідної рослинної сировини	5 ТШХ-пластинок (розмір (20×10) см) Специфічність визначення настойки складної у порівнянні з індивідуальними настойками: - конюшини лучної суцвіть (7 зразків); - глоду плодів (7 зразків); - глоду листя та квіток (7 зразків); - сухоцвіту багнового трави (7 зразків)
1.3. Визначення домішок	1 ТШХ-пластинка (розмір (6×10) см) Визначення домішок конюшини лучної і сухоцвіту багнового
<b>2. Прецизійність</b>	
2.1. Прецизійність на одній пластинці та на різних пластинках	1 ТШХ пластинка (розмір (20×10) см) Дослідження однорідності хроматографічних пластинок, включаючи нанесення, проходження рухомої фази від лінії старту, виявлення. 3 ТШХ пластинки (розмір (10×10) см) Оцінювання впливу різних пластинок
2.2. Внутрішньолабораторна прецизійність	3 ТШХ-пластинки (розмір (10×10) см) Дослідження впливу навколишнього середовища, людського фактору, обладнання
<b>3. Робастність</b>	
3.1. Стабільність настойки складної до хроматографування на пластинці	1 ТШХ-пластинка (розмір (6×10) см) Стабільність ВР-1, витриманого на пластинці протягом 3 год до хроматографування і нанесеного за 10 хв до хроматографування
3.2. Стабільність виявлення СЗ формонетину	1 ТШХ-пластинка (розмір (6×10) см) Визначення тривалості <i>висушування А</i> . Досліджували результат протягом години. Через 5 хв, 10 хв, 30 хв і 60 хв переглядали пластинку в УФ-світлі (254 нм)
3.3. Вплив температури та тривалості нагрівання пластинки на виявлення СЗ олеанолової кислоти після обприскування пластинки розчином <i>анісового альдегіду Р</i>	3 ТШХ-пластинки (розмір (6×10) см) Дослідження умов <i>виявлення В</i> . Після обприскування пластинки розчином <i>анісового альдегіду Р</i> нагрівали пластинки у сушильній шафі при температурі (100-105) °С протягом 10 хв. Через 1 хв, 3 хв, 5 хв і 10 хв виймали пластинки з сушильної шафи
3.4. Стабільність виявлення СЗ олеанолової кислоти	1 ТШХ-пластинка (розмір (6×10) см) Після <i>виявлення В</i> досліджували результат протягом години. Відразу після висушування і через 5 хв, 10 хв, 30 хв і 60 хв переглядали пластинку при денному світлі
3.5. Вплив проявника	2 ТШХ-пластинки (розмір (3×10) см) Дослідження впливу проявника на виявлення СЗ олеанолової кислоти: - розчин <i>анісового альдегіду Р</i> ; - розчин (10 %, об/об) <i>сірчаної кислоти Р</i> у метанолі <i>Р</i> [24, 27].
3.6. Вплив стаціонарної фази	2 ТШХ-пластинки (розмір (6×10) см) Дослідження впливу стаціонарної фази на хроматографічний результат: - «Alugram» Sil G/UV <sub>254</sub> , Macherey-Nagel; - Silica gel 60 F <sub>254</sub> , Merck

Таблиця 2 (продовження)

Валідаційні характеристики	Настойка складна «Атерофіт-норма»
3.7. Вплив відстані, що має пройти рухома фаза	2 ТШХ-пластинки (розмір (6×10) см) Дослідження впливу відстані, що має пройти рухома фаза на хроматографічний результат: -8 (8.5) см від лінії старту; -12 см від лінії старту
3.8. Вплив хроматографічної камери	2 ТШХ-пластинки (розмір (6×10) см) Дослідження впливу камери на хроматографічний результат: - камера із двома жолобами; - камера із плоским дном
3.9. Насичення камери	Протягом 1 год із фільтрувальним папером [6]
3.10. Температура та відносна вологість повітря	Температура: (20-25) °С Відносна вологість: не більше 75 % [24].

олеаноловій кислоті, виявилася слабо виражена зона синьо-фіолетового кольору. Одержані дані свідчать, що за умов проведення методики не можна відрізнити індивідуальні настойки сухоцвіту багнового, сухоцвіту жовтувато-білого та жабника польового у настійці складній (рис. 3, б).

**Прецизійність.** При визначенні прецизійності значень  $R_f$  для зон, що відповідають СЗ формононетину та олеанолової кислоти в ВР-1, вивчали:

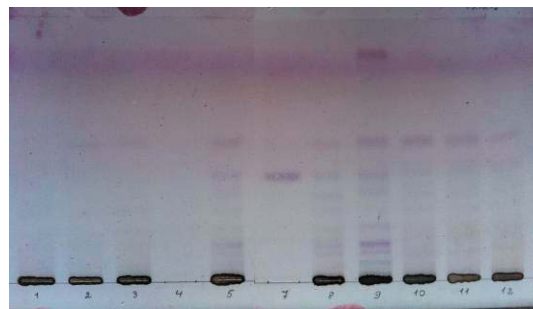
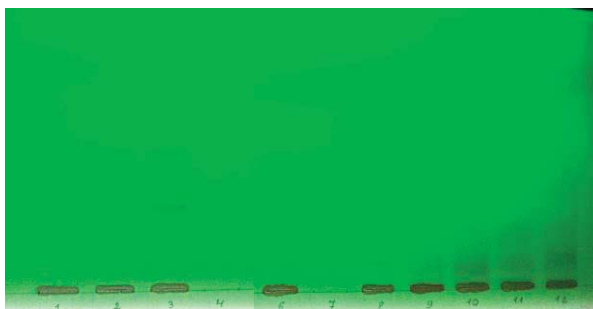
- прецизійність на одній ТШХ-пластинці;
- прецизійність на різних ТШХ-пластинках;
- внутрішньолабораторну прецизійність [1, 24, 25, 31].

**Прецизійність на одній пластинці.** На одну ТШХ-пластинку паралельно наносили 9 смуг ВР-1. Проводили хроматографування за умов методики. Оцінювали результат (Рис. 4).

Як видно з Рис. 4, на хроматограмі ВР-1 (смуги 1-9), виявлені зони є ідентичними відносно їх кількості, інтенсивності поглинання (кольору), розміщені паралельно та чітко розділені (Табл. 3).

**Прецизійність на різних пластинках.** На 3 ТШХ-пластинки одного виробництва (Macherey-Nagel) наносили по 3 смуги ВР-1. Проводили хроматографування в один день, використовуючи ту саму хроматографічну камеру, але свіжу рухома фаза. Оцінювали результати (Рис. 5).

Рисунок 3



**Ідентифікація ізофлавоноїдів і тритерпенових сапонінів настійки складної «Атерофіт-норма» із розчинами порівняння формононетину та олеанолової кислоти й індивідуальними настоянками**

- 1 — настойка конюшини білої суцвіть;
- 2 — настойка конюшини лучної суцвіть;
- 3 — метанольний витяг конюшини суцвіть;
- 4 — розчин порівняння формононетину;
- 5 — ВР-1;
- 6 — розчин порівняння олеанолової кислоти;
- 7 — настойка глоду листя та квіток;
- 8 — настойка глоду плодів;
- 9 — настойка сухоцвіту багнового, Харківська область;
- 10 — настойка сухоцвіту багнового, Волинська область;
- 11 — настойка сухоцвіту жовтувато-білого, Закарпатська область;
- а — переглядання в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм (виявлення А);
- б — переглядання при денному світлі (виявлення В).

Як видно з Рис. 5, зони ВР-1, що виявились на 3-х різних пластинках, є ідентичними відносно їх кількості, інтенсивності поглинання (кольору), розміщені паралельно та чітко розділені (Табл. 3).

*Внутрішньолабораторна прецизійність.*  
На 3 ТШХ-пластинки різного виробництва (Macherey-Nagel і Merck) наносили по 3 смуги ВР-1. Проводили хроматографування у різні дні, різними аналітиками, використовуючи різне обладнання. Оцінювали результати (Рис. 6).

Як видно з Рис. 6, зони ВР-1, що виявились на різних пластинках, є ідентичними відносно їх кількості, інтенсивності поглинання (кольо-

ру), розміщені паралельно та чітко розділені (Табл. 3).

Вивчення максимальної кількості факторів, що можуть впливати на хроматографічний результат, забезпечує отримання надійного результату. При вивченні *робастності* методики ідентифікації визначали стабільність ВР під час аналізу, оскільки світло, вологість, температура та інші фактори можуть змінювати його якість. Також було досліджено вплив проявника, стаціонарної фази, відстані, що має пройти рухома фаза, типу камери, температури та відносної вологості повітря під час проведення експерименту тощо [24, 25].

Рисунок 4



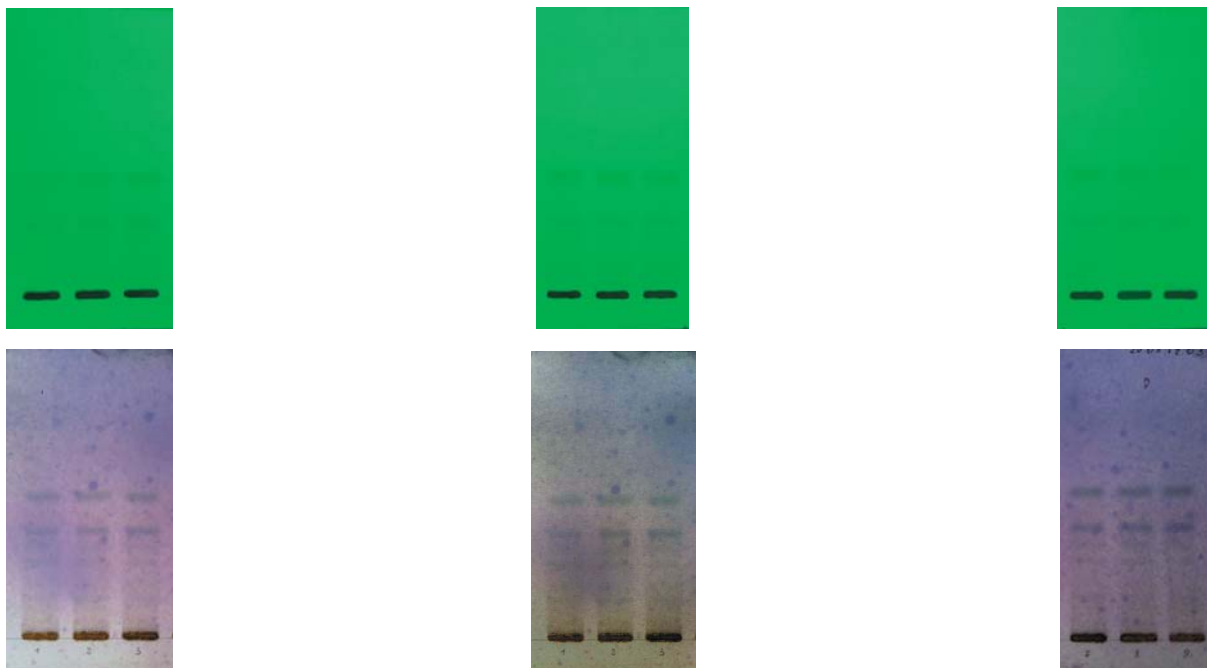
**Прецизійність на хроматографічній пластинці**

1-9 — ВР-1, різні нанесення;

а — переглядання в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм (виявлення А);

б — переглядання при денному світлі (виявлення В).

Рисунок 5



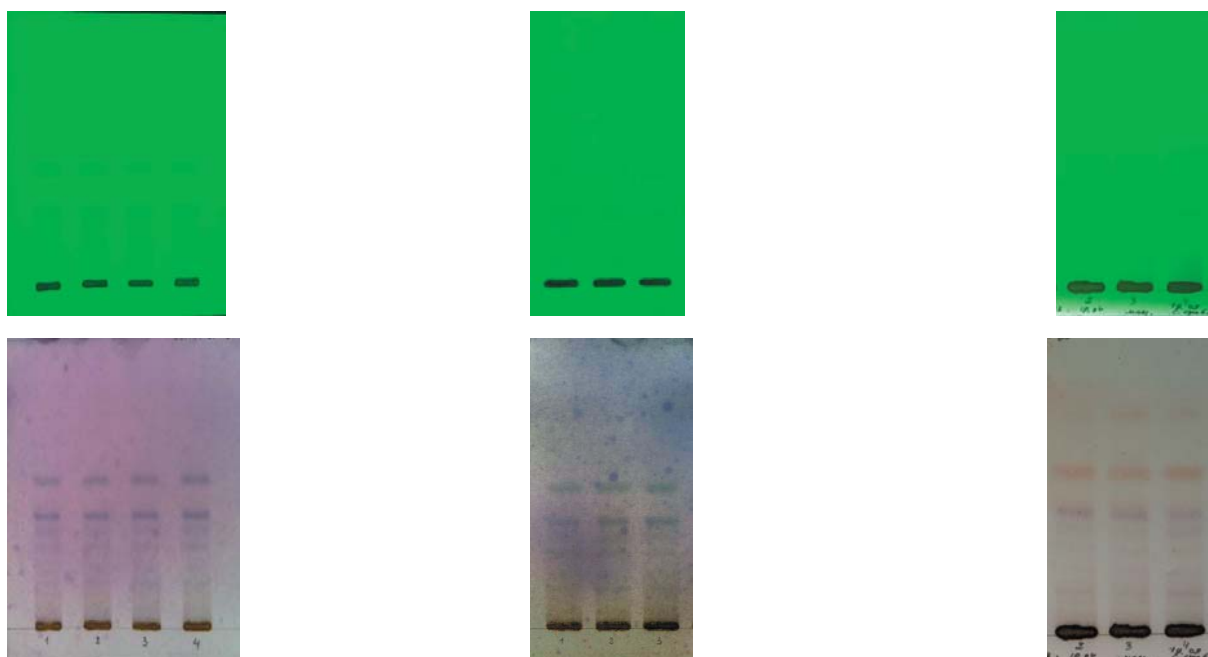
**Прецизійність на різних хроматографічних пластинках в один день**

1-3 — ВР-1, різні нанесення;

а, б, в — переглядання в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм (виявлення А);

г, д, ж — переглядання при денному світлі (виявлення В).

Рисунок 6

**Внутрішньолабораторна прецизійність**

- 1-3 — ВР-1, різні нанесення;  
 а, б, в — переглядання в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм (виявлення А);  
 г, д, ж — переглядання при денному світлі (виявлення В);  
 а, б, г, д — пластинка «Alugram» Sil G/UV<sub>254</sub> (Macherey-Nagel);  
 в, ж — «Silica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck).

Стабільність настойки складної до хроматографування на пластинці оцінювали паралельно на одній ТШХ-пластинці. Наносили 25 мкл ВР-1 на пластинку (смуга 1), витримували протягом 3 год. Через 3 год наносили 25 мкл ВР-1 настойки складної на ту саму пластинку (смуга 2). Висушували на повітрі у витяжній шафі протягом 10 хв, проводили хроматографування. Після хроматографування, пластинку проявляли за методикою та оцінювали (Рис. 7).

Як видно з Рис. 7, між індивідуальними зонами не спостерігалось різниці (за кольором, інтенсивністю, формою); виявлені зони були розміщені паралельно, що свідчить про стабільність настойки складної на пластинці протягом 3 год.

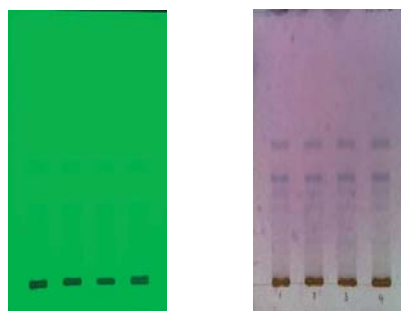
Стабільність виявлення СЗ формонетину. Досліджували стабільність виявлення формонетину у настійці складній при перегляданні пластинки в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм через 5 хв, 10 хв, 30 хв та 60 хв після висушування пластинки на повітрі у витяжній шафі (Рис. 8).

Як видно з Рис. 8, висушування хроматографічної пластинки менше 10 хв є недостатнім для виявлення формонетину. В інтервалі (10-60) хв після висушування результати хроматографування є стабільними, а інтенсивність поглинан-

ня та чіткість виявлення зони формонетину у ВР-1 та розчині порівняння формонетину є максимальними. Отже, оптимальний час висушування пластинки перед виявленням в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм складає 10 хв.

Вивчали вплив температури та тривалості нагрівання на виявлення СЗ олеанолової кис-

Рисунок 7

**Стабільність настойки складної на пластинці**

- 1 — ВР-1, витриманий на пластинці до хроматографування протягом 3 год;  
 2 — ВР-1, нанесений за 10 хв до хроматографування;  
 а — переглядання УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм (виявлення А);  
 б — переглядання при денному світлі (виявлення В).



лоти в настійці складній після обприскування пластинки розчином анісового альдегіду Р. Висушували пластинки при температурі 95 °С, (100-105) °С і 110 °С протягом 10 хв. Оцінювали результат хроматографування через 1 хв, 3 хв, 5 хв і 10 хв (Рис. 9).

Як видно з Рис. 9, при зменшенні температури нагрівання до 95 °С інтенсивність кольору виявлених зон є меншою за результати, одержані при температурі (100-105) °С, а при збільшенні температури нагрівання до 110 °С зони виявлялись більш інтенсивно, але фон пластинки темнішає, що погіршує виявлення. Зони розчину порівняння олеанолової кислоти та ВР-1 починають проявлятися через 3 хв і виявляють прийнятний результат в інтервалі часу (5-10) хв. Таким чином, оптимальними умовами висушування пластинки є її нагрівання протягом (5-10) хв при температурі (100-105) °С.

Стабільність виявлення СЗ олеанолової кислоти. Вивчали стабільність отриманого результату після виявлення розчином анісового альдегіду Р та висушування протягом 10 хв при температурі (100-105) °С на гарячій пластинці та протягом години: через 5 хв, 10 хв, 30 хв і 60 хв (Рис. 10).

Як видно з Рис. 10, оцінювати результати хроматографування доцільно протягом пер-

ших 10 хв після висушування, оскільки інтенсивність кольору зон і чіткість їх виявлення є максимальною. На хроматограмах, задокументованих в інтервалі часу (30-60) хв, виявлені зони тьмяніли, що утруднювало візуальне оцінювання результату.

Вплив проявника на виявлення СЗ олеанолової кислоти. При розробці методики ідентифікації тритерпенових сапонінів у настійці складній за СЗ олеанолової кислоти, вивчали вплив проявника на хроматографічний результат. Порівнювали результати хроматографування, отримані при обприскуванні пластинки розчином анісового альдегіду Р та розчином (10 %, об/об) сірчаної кислоти Р у метанолі Р [24, 27]. При використанні розчину анісового альдегіду Р нагрівали пластинку при температурі (100-105) °С протягом 5 хв, при використанні розчину (10 %, об/об) сірчаної кислоти Р у метанолі Р – при температурі 110 °С протягом 10 хв. Механізми перебігу реакцій не з'ясовані [27]. Використовували свіжоприготовані хімічні проявники.

Як видно з рис. 11, використання обох проявників дає збіжні результати виявлення СЗ олеанолової кислоти у ВР-1 і розчині порівняння олеанолової кислоти.

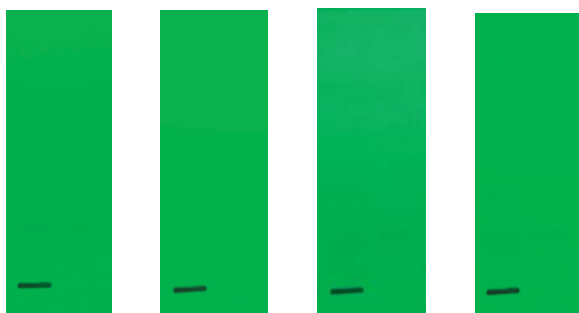
Вплив стаціонарної фази. Під час роботи використовували ТШХ-пластинки різного ви-

Таблиця 3

**Прецизійність значень  $R_f$  для зон, що відповідають СЗ формонетину та олеаноловій кислоті в настійці складній**

Прецизійність на пластинці												
пластинка 1, доба 1												
смуга	1	2	3	4	5	6	7	8	9	$R_{f\text{ сеп.}}$	$RSD, \%$	$R_{f\text{ max}}-R_{f\text{ min}}$
зона, відповідна формонетину	0.288	0.287	0.290	0.287	0.288	0.290	0.281	0.294	0.297	0.289	1.57	0.010
зона, відповідна олеаноловій кислоті	0.414	0.420	0.414	0.414	0.414	0.414	0.409	0.414	0.414	0.414	0.67	0.011
прецизійність на різних пластинках												
	пластинка 1, доба 1			пластинка 2, доба 1			пластинка 3, доба 1					
смуга	1	2	3	1	2	3	1	2	3	$R_{f\text{ сеп.}}$	$RSD, \%$	$R_{f\text{ max}}-R_{f\text{ min}}$
зона, відповідна формонетину	0.262	0.259	0.254	0.252	0.254	0.263	0.257	0.263	0.263	0.259	1.720	0.011
зона, відповідна олеаноловій кислоті	0.390	0.390	0.390	0.390	0.390	0.391	0.381	0.397	0.386	0.389	1.090	0.016
внутрішньолaboratorна прецизійність												
	пластинка 1, доба 1			пластинка 2, доба 2			пластинка 3, доба 3					
смуга	1	2	3	1	2	3	1	2	3	$R_{f\text{ сеп.}}$	$RSD, \%$	$R_{f\text{ max}}-R_{f\text{ min}}$
зона, відповідна формонетину	0.244	0.244	0.233	0.262	0.259	0.254	0.243	0.243	0.243	0.247	3.728	0.029
зона, відповідна олеаноловій кислоті	0.416	0.408	0.408	0.390	0.390	0.390	0.432	0.427	0.427	0.410	4.143	0.042

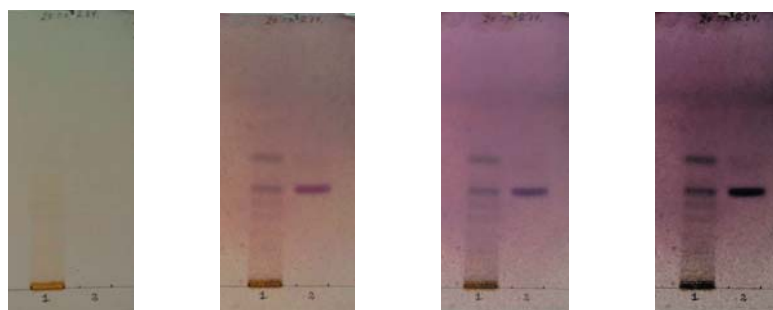
Рисунок 8



Стабільність виявлення СЗ формонетину в настійці складній у часі (переглядання в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм (виявлення А)

1 — ВР-1;  
2 — розчин порівняння формонетину;  
а — 5 хв; б — 10 хв; в — 30 хв; г — 60 хв.

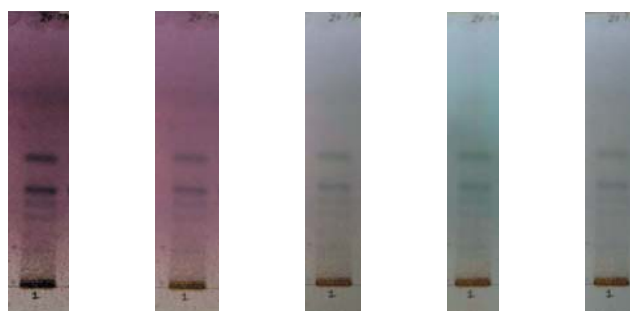
Рисунок 9



Вплив тривалості нагрівання на виявлення СЗ олеанолової кислоти (переглядання при денному світлі (виявлення В)

1 — ВР-1;  
2 — розчин порівняння олеанолової кислоти;  
а — 1 хв; б — 3 хв; в — 5 хв; г — 10 хв.

Рисунок 10



Стабільність виявлення СЗ олеанолової кислоти у настійці складній у часі (переглядання при денному світлі (виявлення В)

1 — ВР-1;  
а — відразу, гаряча пластинка; б — 5 хв; в — 10 хв; г — 30 хв; д — 60 хв.

робництва, що містять в якості сорбенту силікагель з розміром частинок 0.20 мм (Alugram) Sil G/UV<sub>254</sub> «Macherey-Nagel» і 0.25 мм Silica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck). Пластинки «Alugram» Sil G/UV<sub>254</sub> як підложку містять алюміній, що зручний у використанні. Пластинки Silica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck) - на скляній підложці (скло — достатньо інертний матеріал, на відміну від алюмінію, не

взаємодіє із компонентами рухомої фази). Між розміром частинок, відстанню, що має пройти рухома фаза, та ефективністю розділення існує взаємозв'язок [1]. Чим менше розмір частинок, тим більша ефективність розділення та менша відстань, що має пройти рухома фаза. Порівнювали вплив типу стаціонарної фази на результат хроматографування та коливання значень  $R_f$  зон, що виявляються на рівні зон

розчинів порівняння формононетина та олеанолової кислоти (Рис. 12).

Як видно з рис. 12, обидві марки ТШХ-пластин дають збіжні результати відносно значень  $R_f$  і розміру зон розчинів порівняння формононетину (УФ-світло, 254 нм) й олеанолової кислоти (денне світло, після виявлення) і можуть бути використані при проведенні ідентифікації настійки складної «Атерофіт-норма» за вищенаведеною методикою.

**Вплив відстані, що має пройти рухома фаза.** Порівнювали вплив відстані, що має пройти рухома фаза по шару сорбенту: 8 см і 12 см. Значення  $R_f$  для зони, що відповідає формононетину, для відстані 8 см складає 0.289, для відстані 12 см — 0.251. Значення  $R_f$  для зони, що відповідає олеаноловій кислоті, для відстані 8 см складає 0.400, для відстані 12 см — 0.335 (Рис. 13).

Згідно з одержаними даними, при збільшенні відстані, що має пройти рухома фаза, не збіль-

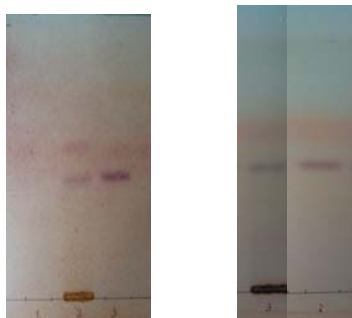
шується розділювальна здатність компонентів настійки складної, а час хроматографування збільшується та складає 12 хв 20 с і 20 хв для 8 см і 12 см, відповідно. До того ж, відстань для хроматографування (8-8.5) см забезпечує більш раціональне використання витратних матеріалів (пластинок, реактивів). Отже, оптимальна відстань, що має пройти рухома фаза по шару сорбенту, становить (8-8.5) см.

**Вплив типу камери** на результат хроматографування. Порівнювали результати вивчення, одержані у камері із дном із двома жолобами та камері із плоским дном (Рис. 14).

Проведені дослідження доводять, що конфігурація хроматографічної камери не впливає на хроматографічний результат. Отже, при проведенні експерименту можна використовувати будь-яку із цих камер.

**Температура та відносна вологість.** Згідно з літературними даними, температура повітря

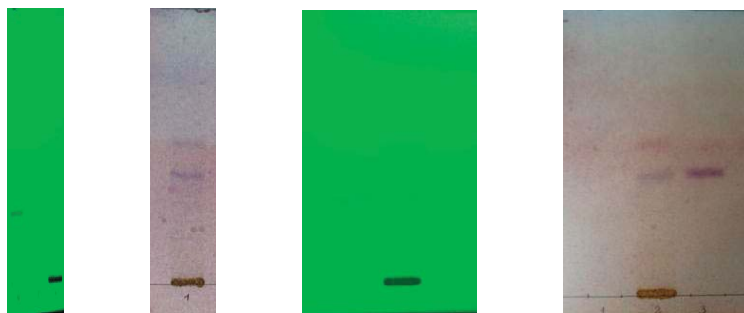
Рисунок 11



**Вплив проявника на виявлення СЗ олеанолової кислоти у настійці складній (переглядання при денному світлі (виявлення В)**

- 1 — ВР-1;
- 2 — розчин порівняння олеанолової кислоти;
- а — розчин анісового альдегіду Р;
- б — розчин (10 %, об/об) сірчаної кислоти Р у метанолі Р.

Рисунок 12



**Вплив стаціонарної фази на результати хроматографування**

- 1 — розчин порівняння формононетину;
- 2 — ВР-1;
- 3 — розчин порівняння олеанолової кислоти;
- а, б — пластинка «Alugram» Sil G/UV<sub>254</sub> (Macherey-Nagel),
- в, г — пластинка Silica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck);
- а, в — переглядання в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм (виявлення А);
- б, г — переглядання при денному світлі (виявлення В).

та відносна вологість повітря під час проведення експерименту можуть впливати на хроматографічний результат [24].

Проводили хроматографування при температурі (20-25) °С [6] і відносній вологості повітря (50-72) %. Встановлено, що при проведенні хроматографування за даних умов результат є стабільним (Табл. 3).

Таким чином, одержані дані свідчать, що використання даної методики ідентифікації забезпечує специфічність визначення настойки складної, дає збіжні й надійні результати.

#### Висновки

1. Розроблено ТШХ-методику ідентифікації ізофлавоноїдів і тритерпенових сапонінів у настійці складній «Атерофіт-норма». Як стандарт-

ні зразки для ізофлавоноїдів обраний формонетин, для тритерпенових сапонінів — олеанолова кислота.

2. Сплановано алгоритм вивчення валідаційних характеристик методики ідентифікації методом ТШХ; визначено специфічність, прецизійність і робастність методики.

3. Встановлено, що різні умови виявлення (УФ-світло, 254 нм; денне світло після проявлення) підвищують інформативність хроматографічного результату: дають змогу визначати різні класи БАР в умовах однієї методики.

4. Розроблена методика є придатною для ідентифікації ізофлавоноїдів (конюшини лучної суцвіття) і тритерпенових сапонінів (глоду плоди, листя та квітки, сухоцвіту багнового трава) у багатокомпонентному ЛЗ рослинного

Рисунок 13



#### Вплив відстані, що має пройти рухома фаза, на результати хроматографування

1 — ВР-1;

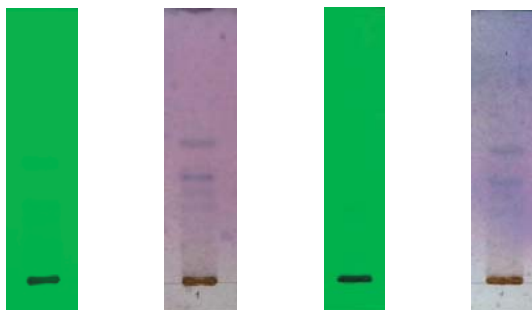
а — 8 см, переглядання в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм (виявлення А);

б — 8 см, переглядання при денному світлі (виявлення В);

в — 12 см, переглядання в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм (виявлення А);

г — 12 см, переглядання при денному світлі (виявлення В).

Рисунок 14



#### Вплив конфігурації хроматографічної камери на результати хроматографування

1 — ВР-1;

а, б — камера із дном із двома жолобами;

в, г — камера із плоским дном;

а, в — переглядання в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм (виявлення А);

б, г — переглядання при денному світлі (виявлення В).

походження та може бути включена до МКЯ на настойку складну «Атерофіт-норма».

## ЛІТЕРАТУРА

1. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3 т. / [под ред. чл.-кор. НАН Украины В.П. Георгиевского]. — Харьков : «НТМТ», 2011. — Т. 2. — 474 с.
2. Валидация аналитических методик для производителей лекарств: Типовое руководство предприятия по производству лекарственных средств / [под ред. В.В. Береговых]. — М. : Литтерра, 2008. — 132 с.
3. Галкін О.Ю. Розробка методик ідентифікації та кількісного визначення флавоноїдів у плодах софори японської (*Sophora japonica* L.) / О.Ю. Галкін, А.Г. Котов // Фармацевтичний часопис. — 2011. — Т. 20, № 4. — С. 77-82.
4. Галкін О.Ю. Фармакогнозичне вивчення та стандартизація коренів лопуху великого (*Arctium lappa* L.) / О.Ю. Галкін, А.Г. Котов // Український медичний альманах. — 2011. — Т. 44, № 1. — С. 55-57.
5. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд. доп. — М. : Медицина, 1989. — 400 с.
6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.
7. Калошина Н.А. Некоторые данные об исследовании семейства сложноцветных, произрастающих в Белорусской ССР, на содержание физиологически активных веществ / Н.А. Калошина, В.И. Карпова // Сб. тр. Витебского мед. ин-та. — 1969. — Вып. 13. — С. 60-64.
8. Котов А.Г. Правила викладання та порядок розробки монографій на лікарську рослину сировину. Частина 1. / А.Г. Котов // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2011. — № 6 (20). — С. 16-22.
9. Котов А.Г. Правила викладання та порядок розробки монографій на лікарську рослину сировину. Частина 2. / А.Г. Котов // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2012. — № 1 (21). — С. 4-10.
10. Котова Э.Э. Стандартизация плодов боярышника и лекарственных препаратов на их основе по показателю «Количественное определение» / Э.Э. Котова, А.Г. Котов, Н.П. Хованская // Фармаком. — 2004. — № 4. — С. 1-7.
11. Лікарські рослини: енциклопедичний довідник / [за ред. А. М. Гродзинського]. — К. : Головна редакція УРЕ, 1990. — 544 с.
12. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства: Руководство по качеству. Рекомендации РИС/С / [под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загоря, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой]. — К. : Морион, 2001. — 472 с.
13. Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 / [М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін.]. — Київ : МОЗ України, 2011. — 259 с.
14. Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка. Настанова 42-3.1-2004 / [М. Ляпунов, В. Георгієвський та ін.]. — К. : МОЗ України, 2004. — 16 с.
15. Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 [Електронний ресурс] — К. : МОЗ України, 2011. — 33 с. — Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20111003\\_634.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20111003_634.html).
16. Проект наказу МОЗ України «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 26.08.2005 № 426» від 21.05.2012 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/print/dn\\_20120521\\_p.html](http://www.moz.gov.ua/ua/print/dn_20120521_p.html).
17. Хохлова К.О. Застосування тонкошарової хроматографії для ідентифікації кардіологічного фітозасобу / К.О. Хохлова, Л.І. Вишневська // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. — 2012. — Вип. 21. - Кн. 4. — С. 479-485.
18. Хохлова К.О. Вивчення валідаційних характеристик при ідентифікації настійки складної методом тонкошарової хроматографії / К.О. Хохлова, Л.І. Вишневська, С.В. Гарна // Управління якістю в фармації : матеріали VI наук.-практ. конф. (Харків, 12 жовтня 2012 р.) — Х., 2012. — С. 142.
19. Цуркан О.О. Конюшина лучна як перспективна сировина для одержання лікарських засобів / О.О. Цуркан, Т.В. Ковальчук, О.В. Бурмака // Фармацевтичний журнал. — 2007. — С. 89-93.
20. Чумак В.Т. Оцінка якості та встановлення специфікацій на лікарські засоби рослинного походження/традиційні лікарські засоби рослинного походження: методичні рекомендації / Чумак В.Т., Баула О.П. — К. : МОЗ України, 2008. — 30 с.
21. HPTLC identification of Red Clover (*Trifolium pratense* L.) F-22B. - Режим доступу: [http://www.camag.com/en/tlc\\_hptlc/camag\\_laboratory/methods.cfm](http://www.camag.com/en/tlc_hptlc/camag_laboratory/methods.cfm).
22. Joanne Barnes. Herbal Medicines / Joanne Barnes, Linda Anderson, David Phillipson. — [Third edition]. — London. : PhP, 2007. — 710 p.
23. Li Z. High-Performance Thin Layer Chromatography for Quality Control of Multicomponent Herbal Drugs : Example of Cangzhu Xianglian San / Z. Li, I. Merfort, E. Reich // Journal of AOAC International. — 2010 — Vol. 93, № 5. — P. 1390-1398.
24. Reich E. High-Performance Thin-Layer Chromatography for the Analysis of Medicinal Plants / E. Reich, A. Schibli. — New York : Thieme, 2007. — 264 p.
25. Reich E. Validation of High-Performance Thin-Layer Chromatographic Methods for the Identification of Botanicals in a cGMP / E. Reich, A. Schibli, A. Debatt // Journal of AOAC International. — 2008. — Vol. 91, № 1. — P. 13-20.
26. Stockley's Herbal Medicines Interactions / [ed. by E. Williamson, S. Driver, K. Baxter]. — London : PhP, 2009. — 423 p.
27. Thin-Layer Chromatography. Reagents and Detection Methods / Hellmut Jork, Werner Funk, Walter Fischer, Hans Wimmer. — Germany, Weinheim, 1990. — Vol. 1a. — 464 p.
28. USP Dietary Supplements Compendium. - Rockville, 2012. — Vol. 1. — 1935 p.
29. USP Dietary Supplements Compendium. - Rockville, 2012. — Vol. 2. — 817 p.
30. Validation of Analytical Procedures : Text and Methodology Q2 (R1) ICH Harmonised Tripartite Guideline 2005 International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. - Режим доступу: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA417.pdf>.
31. Validation of Standardized High-Performance Thin-Layer Chromatographic Methods for Quality Control and Stability Testing of Herbals / [K. Koll, E. Reich, A. Blatter et al.] // Journal of AOAC International. — 2003. — Vol. 86, № 5. — P. 909-915.

УДК 615.07:615.32:615.451.1:543.544.943.3

## Резюме

Хохлова Е.А., Вишневська Л.І., Гарна С.В., Котов А.Г. Национальный фармацевтический университет Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» **Розробка і валідація методик ідентифікації ізофлавоноїдів і тритерпенових сапонінів в настійке «Атерофіт-норма» методом тонкослойної хроматографії**

Методом тонкослойної хроматографії розроблена методика ідентифікації ізофлавоноїдів і тритерпенових сапонінів в настійке «Атерофіт-норма». Изучены валідаційні характеристики методики: специфіч-



ність, прецизионність, внутрिलाбораторная прецизионність и робастність.

**Ключевые слова:** методики контролю качества, тонкослойная хроматография, изофлавоноиды, тритерпеновые сапонины, валидация.

UDK 615.07:615.32:615.451.1:543.544.943.3

*Summary*

Khokhlova E.A., Vishnevskaya L.I., Garna S.V., Kotov A.G.

National University of Pharmacy

Ukrainian scientific pharmacopoeial center for quality of medicines

**Development and validation of the method of identification of isoflavonoids and triterpenoid saponins in the tincture «Aterofit-norma» by TLC**

In the quality control of herbal drugs for the identification TLC was traditionally used. The aim of this work was the development and validation of methods of identification of the main classes of biologically active substances of the complex tincture «Aterofit-norma» by TLC. The tincture contained composition of the following herbal drugs: *Crataegi fructus*, *Crataegi folium cum flore*, *Trifolii pratense inflorescence*, *Gnaphalii uliginosi herba*; it has been obtained by maceration, as the extractant ethanol 50 per cent has been used. The main objective was to develop specific methodologies for determining all the components in this drug. To identify the tincture the following groups of substances have been selected: flavonoids (specific for all components of the tincture), isoflavonoids (specific to *Trifolium pratense* L.), triterpenoid saponins (specific for *Crataegus sp.*, *Gnaphalium uliginosum* L.). The method of identification of triterpene saponins and isoflavones in tincture «Aterofit-

norma» by TLC has been designed and validated. Validation characteristics of this method (specificity, precision, intermediate precision and robustness) have been investigated.

**Keywords:** quality control procedures, thin layer chromatography, isoflavonoids, triterpene saponins, validation.

**Хохлова Катерина Олександрівна.** Асистент кафедри якості, стандартизації і сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету.

**Вишневська Лілія Іванівна.** Д.фарм.н. Професор кафедри якості, стандартизації і сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету.

**Гарна Світлана Василівна.** Д.фарм.н. Доцент. Зав. кафедри якості, стандартизації і сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету.

**Котов Андрій Георгійович** (н. 1960). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1982). К.фарм.н. (1996). Ст. наук. співр. (2004). Керівник наукового напрямку «Лікарська рослинна сировина» відділу ДФУ ДП УНФЦЯЛЗ.

## Екстемпоральні лікарські засоби

УДК 615.015.3:615.2

Здорик О.А., Георгіянц В.А., Товмасян Є.К., Гризодуб О.І.

Національний фармацевтичний університет

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

### До питання щодо оновлення таблиць ДФУ вищих разових і добових доз екстемпоральних лікарських засобів

Одним зі шляхів посилення контролю за якістю лікарських засобів, що виготовляються в аптеках, є впровадження нових та актуалізація наявних статей ДФУ на екстемпоральні лікарські засоби. У роботі надано порівняльну характеристику статей Фармакопей країн світу щодо розрахунку добових доз активних фармацевтичних інгредієнтів у лікарських засобах, обговорено основні поняття та пояснення, що мають бути включені до таблиці. Проведене систематичне обговорення концепції оновлення та доповнення таблиці вищих разових і добових доз отруйних та сильнодіючих лікарських засобів аптечного виготовлення для дорослих, яка наведена у ДФУ.

**Ключові слова:** максимальна рекомендована терапевтична доза, екстемпоральні лікарські засоби, активний фармацевтичний інгредієнт.

До Доповнення 2 до Державної Фармакопей України 1-го видання [1] введено загальну статтю «Екстемпоральні нестерильні лікарські засоби», таблиці вищих разових доз (ВРД) та вищих добових доз (ВДД) отруйних і сильнодіючих лікарських засобів (ЛЗ) для дорослих і дітей. Дані, що містяться у цих таблицях, та підхід розрахунку ВРД та ВДД сформовано ще у 60-х роках ХХ ст. [2]. Від того часу значна частина

ЛЗ вже не використовується, створено та впроваджено у виробництво нові субстанції, введено у практику різні підходи із розрахунку доз ЛЗ, оновлено дані щодо токсичності, максимальних добових доз тощо. Отже, сьогодні існує необхідність доповнення й оновлення таблиць вищих разових і добових доз, що наведені у ДФУ у розділі «Екстемпоральні лікарські засоби», та введення роз'яснень до таблиць щодо їх при-

значення, правил розрахунку доз тощо. Проте, вирішення даного завдання потребує розгляду багатьох питань, у першу чергу, мають бути визначені основні терміни та поняття. Наприклад, під терміном ЛЗ розуміють усю продукцію і заходи, які використовуються для лікування та профілактики різних захворювань, що не завжди може бути прийнятним у фармацевтичній галузі для конкретної діючої речовини (субстанції) [13]. Враховуючи шлях гармонізації національної нормативно-правової бази у сфері обігу лікарських засобів із міжнародним та європейським законодавством поняття активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) [13, 14] є більш коректним ніж ЛЗ. По-друге, доповненню й оновленню таблиць ВРД та ВДД для переліку АФІ до ДФУ має передувати з'ясування загальної мети введення таблиць до ДФУ, визначення основних принципів зазначення доз, правил розрахунку доз для дітей і людей похилого віку; встановлення дій провізора або фармацевта у разі, якщо виписана доза перевищує максимальну. По-третє, має бути сформований перелік активних фармацевтичних інгредієнтів, що сьогодні використовуються для виготовлення ЛЗ в умовах аптеки, встановлені одиниці розмірності доз та визначені максимальні дози для різних способів введення.

Метою даної статті є формування концепції створення загальної статті ДФУ розділу «Екстемпоральні лікарські засоби» щодо розрахунку доз АФІ та формату оновлення таблиці вищих разових і добових доз отруйних і сильнодіючих лікарських засобів для дорослих на основі систематичного аналізу даних Фармакопей країн світу, а також визначення сучасних принципів дозування та створення таблиць максимальних терапевтичних доз для лікарських засобів аптечного виготовлення.

#### Світовий фармакопейний досвід представлення таблиць максимальних рекомендованих доз

У Державній фармакопеї СРСР X видання [2] наведено таблиці ВРД та ВДД отруйних та сильнодіючих ЛЗ для дорослих і дітей та однократні дози ЛЗ, що найбільш часто застосовувалися при аптечному виготовленні. У даних таблицях вказано ВРД та ВДД отруйних та сильнодіючих ЛЗ, що не можна перевищувати за відсутності спеціальних позначень лікаря у рецепті (доза зазначається прописом, а не цифрою, та позначається знаком оклику). Також наведено роз'яснення та рекомендації щодо визначення доз для осіб старших за 60 років (1/2-2/3 звичайної дози дорослого у залежності від групи

ЛЗ) та підхід розрахунку вищих доз у залежності від віку пацієнта (18, 14, 7, 6, 4, 2, 1 рік та до 1 року) для препаратів, що не ввійшли до переліку. Передбачено дії фармацевта аптеки у разі виписування лікарем доз, що перевищують вищі дози, наведені у переліку. Фармацевт повинен уточнити прописану дозу у лікаря (за телефоном або письмово), у разі неможливості отримання уточнень — відпустити прописаний ЛЗ у половинній дозі від зазначеної у таблиці як вища.

*Фармакопея Аргентини, VIII видання* [3], містить статтю «Належна практика внутрішньовенного застосування цитостатиків», у якій описано загальні принципи дозування ЛЗ групи цитостатиків, як промислового виробництва так і аптечного виготовлення, наведено визначення дози та терапевтичної дози, зазначено необхідність зазначення діапазону мінімальної та максимальної терапевтичних доз. При цьому таблиця максимальних терапевтичних доз відсутня.

*Фармакопея Австрії, XVI видання* [4], містить статтю «VIII. Положення, що стосуються зберігання та відпуску лікарських засобів», у якій, крім визначення умов зберігання ЛЗ, наведено визначення понять «доза» та «максимальна доза», а також наведено посилання на таблицю «XXV. Максимальні дози лікарських препаратів» із поясненнями. У цій таблиці наведено максимальні разові та добові дози для перорального та парентерального (підшкірного, внутрішньовенного, внутрішньом'язового) способів введення наркотичних і сильнодіючих ЛЗ аптечного виготовлення для дорослих. Дана таблиця забезпечує основоположні принципи для розрахунку максимальної дози не лише для дорослих, але й для дітей і підлітків (5 % від дози дорослого на рік життя, якщо немає інших додаткових рекомендацій). У поясненнях до таблиці зазначено, що фармацевт має право відпустити лікарський засіб, у якому доза перевищує максимальну, тільки у тому разі, якщо лікар зробив необхідні помітки у рецепті.

У *Фармакопеї Білорусії, I видання* [5], введено статтю «Перелік терапевтичних доз засобів на основі лікарської рослинної сировини», у якій надано перелік стандартних добових доз (DDD) для монокомпонентних препаратів на основі лікарської рослинної сировини; перелік DDD для фіксованих комбінацій фітопрепаратів; наведено приклади перерахунку величини разової дози з урахуванням кратності прийому на добу. При цьому інформація про максимальні терапевтичні дози для АФІ та правила розрахунку вищих доз відсутня.

*Фармакопея Чехії, ММІІ видання* [6] із доповненнями 2005, 2007, 2009 років, містить таблиці IV, V, VI рекомендованих терапевтичних доз лікарських засобів для дорослих, дітей і тварин. У даних таблицях наведено рекомендовані терапевтичні разові та добові дози ЛЗ, у грамах, із урахуванням способу введення для близько 1200 ЛЗ і видів лікарської рослинної сировини, надано примітки стосовно режиму прийому. У поясненнях до таблиць вказано, що у разі перевищення лікарем максимальної дози фармацевт повинен для готових лікарських засобів (ГЛЗ) змінити дозування, а для екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ) змінити дозування або замінити діючу речовину. У таблиці V рекомендованих терапевтичних доз лікарських препаратів для дітей наведено дози для пацієнтів віком до 15 років (0-1 років, від 1 до 6 років, від 6 до 15 років), значення доз вказані у грамах та г/кг на добу, що дає можливість розрахувати дозу ЛЗ, виходячи із даних маси пацієнта. Крім того, описано підходи трьох різних способів розрахунку доз для дітей: за віком, що є найпоширенішим, вагою (дозують переважно антибіотики) та площею поверхні тіла. У таблиці VI наведено рекомендовані терапевтичні дози ЛЗ для тварин із поясненнями стосовно розрахунку доз за масою та площею поверхні тіла.

У *Фармацевтичному кодексі Словаччини, ММVІІ видання* [7], наведено «Таблиця VIII: Рекомендовані терапевтичні дози лікарських засобів для дорослих» та «Таблиця IX: Рекомендовані терапевтичні дози лікарських засобів для дітей» із поясненнями. Таблиця VIII даного кодексу містить дані терапевтичних разових і добових доз, а також максимальних разових і добових доз АФІ, спосіб введення та примітки щодо кратності прийому, призначення, лікарської форми тощо. У поясненнях до таблиці зазначено, що дози, вказані у таблиці, одержані під час клінічних випробувань і клінічної практики та введені до кодексу для інформування лікаря та фармацевта; надано визначення терапевтичної та максимальної доз; наведено рекомендації для лікаря при виписуванні вищої дози та рекомендації для лікаря при виписуванні наркотичних або сильнодіючих ЛЗ; надано інструкції для фармацевта у разі перевищення лікарем максимальної дози; наведено перелік скорочень, що зустрічаються у таблиці. У таблиці IX наведено таку інформацію: спосіб застосування ЛЗ, добова доза у г/кг та добова доза залежно від віку, у грамах, для різних вікових груп (від народження до 1 року, від 1 до 6 років та від 6 до 15 років), у примітках йдеться про особливості застосування ЛЗ. Наведено також класифікацію

віку пацієнтів із точки зору фармакотерапії: недоношені діти, які народилися до 37 тижнів вагітності; новонароджені 0-27 днів; немовлята та маленькі діти 28 днів - 24 місяці; діти - (2-11) років; підлітки - (12-17) років; дорослі - від 18 років. Описано спосіб розрахунку площі поверхні тіла та дози з урахуванням площі поверхні тіла для дітей, надано рекомендації визначення доз ЛЗ, що не наведені у таблиці.

$$\begin{aligned} \text{Приблизна доза для дітей} &= \\ &= \frac{\text{площа тіла дитини (м}^2\text{)}}{1.73} \times \\ &\quad \times \text{доза для дорослих.} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Площа тіла дитини (м}^2\text{)} &= \\ &= \sqrt{\frac{\text{ріст (м)} \times \text{вага (кг)}}{3600}}. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Площа тіла дитини (м}^2\text{)} &= \\ &= \frac{4 \times \text{вага дитини} + 4}{\text{вага дитини} + 90}. \end{aligned}$$

Назви АФІ у таблицях наведено згідно з номенклатурою міжнародних непатентованих назв. Дози наведено у грамах або одиницях активності.

*Фармакопея Сполучених Штатів Америки, USP 32 - NF 27* [8]. Дана фармакопея містить загальну статтю «1160. Розрахунки при виготовленні рецептурних лікарських засобів», у якій наведено правила розрахунку основних величин, що використовують у фармацевтичній практиці при виготовленні ЕЛЗ: значення рН буферних розчинів, концентрація, у відсотках, густина, розведення та концентрування, кількість основи ЛЗ у його ефірі або солі, молярна, моляльна, нормальна концентрація, осмолярність, осмолярність, швидкість введення рідини внутрішньовенних ін'єкцій, середня кінетична температура, правила розрахунку доз за масою тіла, площею поверхні тіла, перерахунок одиниць активності. Нижче наведено інформацію, що міститься у статті <1160>, присвячену розрахунку доз, а також приклади перерахунку доз із використанням одиниць активності.

*Режими дозування.* У геріатричній і педіатричній практиках необхідно особливим чином підбирати дозування ЛЗ. У людей похилого віку в результаті неефективного функціонування органів і захворювань часто спостерігаються фармакокінетичні зміни. У дітей органи розвинуті та функціонують не повністю, тому також потрібний перерахунок доз. Особливі режими

дозування ЛЗ для таких пацієнтів наведені у такому довіднику, як *Інформація про лікарські засоби Фармакопей США* [9], але через загальний характер цих правил їх використовують лише за відсутності більш повної інформації.

Найбільш простим методом розрахунку доз для дітей є використання інформації в анотації на конкретний лікарський препарат. Доза часто наводиться у мг/кг маси тіла на добу, після чого її ділять на вказану кількість прийомів. Добову дозу обчислюють за формулою:

$$\begin{aligned} & \text{індивідуальна добова доза (мг)} = \\ & = \text{доза лікарського засобу (мг/кг)} \times \\ & = \text{маса тіла (кг)}. \end{aligned}$$

Рідше розрахунок доз проводять із використанням площі поверхні тіла. У цьому разі дозу виражають як кількість лікарського засобу на 1 м<sup>2</sup> площі поверхні тіла:

$$\begin{aligned} & \text{індивідуальна добова доза (мг)} = \\ & = \text{доза лікарського засобу (мг/м}^2\text{)} \times \\ & \times (\text{площа поверхні тіла (м}^2\text{)}). \end{aligned}$$

Площу поверхні тіла (ППТ) визначають за номограмами відповідності росту та маси, що наведені у настановах із дозування для дорослих і дітей, а також за рівняннями:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Ріст(дюйми)} \times \text{маса(фунти)}}{3131}}$$

або

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Ріст(см)} \times \text{маса(кг)}}{3600}}.$$

#### Приклад

Візьми: суспензії спіронолактону — 25 мг у чайній ложці.

Видай: по 9 мг два рази на добу дитині 18 місяців, масою тіла 22 фунти.

Відповідно до [9] режим дозування спіронолактону — (1-3) мг/кг маси тіла на добу. При масі тіла дитини 22 фунти (10 кг) прийнятною дозою є прийом (10 — 30) мг на добу. Призначена доза — 18 мг на добу, що можна розділити на (2-4) прийоми. Призначена доза відповідає віку пацієнта.

Для деяких субстанцій (гормони, антибіотики тощо) вміст виражають у біологічних одиницях активності.

#### Приклади

В 1 мг панкреатину міститься не менше 25 одиниць амілазної активності і 2.0 одиниці протезної активності. Пацієнт на добу приймає 0.1 г (100 мг) панкреатину. Якій кількості амілазної активності відповідає дана доза? 1 мг панкреатину відповідає 25 одиницям амілазної актив-

ності. 100 мг панкреатину — 100×25 одиниць амілазної активності = 2500 одиниць.

Дозування пеніциліну G бензатину при стрептококовій інфекції — 1.2 млн. одиниць внутрішньом'язово. Якщо в 1 мг препарату міститься 1180 одиниць пеніциліну, яку його кількість слід приймати? 1 одиниця — 1/1180 мг, а 1200000 одиниць — (1200000 × 1)/11800 = 1017 мг.

Таким чином, у статті «1160. Розрахунки при виготовленні рецептурних лікарських засобів» наводяться пояснення та приклади розрахунку доз АФІ. За додатковою інформацією щодо дозування ЛЗ фармацевт може звернутись до [9]. Максимальні рекомендовані терапевтичні дози АФІ (мг/кг на добу) розміщені на інтернет-сторінці Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США [10].

Таким чином, було розглянуто підходи Фармакопей СРСР, Австрії, Чехії, Аргентини, Білорусії, Словаччини, США щодо визначення доз ЛЗ та представлення таблиць максимальних рекомендованих доз. Виходячи з даних загальних статей зазначених Фармакопей країн світу, можна виділити три основних підходи визначення доз ЛЗ — за віком, масою та площею поверхні тіла. Важливими елементами розглянутих у зазначених Фармакопях таблиць максимальних разових і добових доз ЕЛЗ є назва АФІ, спосіб введення, значення максимальної разової і добової доз тощо. Отже, для оновлення таблиці вищих разових та добових доз отруйних та сильнодіючих лікарських засобів для дорослих, що складена на основі Державної фармакопей СРСР X видання [2], доцільно використовувати підхід до розрахунків доз, викладений у Фармакопей США [8], та досвід Фармакопей Словаччини [7].

#### Концепція оновлення таблиці вищих разових та добових доз отруйних та сильнодіючих лікарських засобів для дорослих

*Загальне призначення таблиці.* Метою створення даної таблиці є попередження відпуску та прийому пацієнтом доз ЕЛЗ, що перевищують максимальну безпечну терапевтичну дозу. Правила щодо контролю доз у виписаних рецептах і контролю доз при відпуску ЕЛЗ регламентуються наказами МОЗ України. Відповідно до Наказу МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках» [11] і Наказу МОЗ України від 03.08.2005 р. № 391 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах



аптек» [12] суб'єктом господарювання має здійснюватися постійний контроль за змістом усіх рецептів і замовлень лікувально-профілактичних закладів, що надходять до аптеки, у тому числі, на відповідність прописаних доз з урахуванням віку хворого. Також обов'язковою вимогою є перевірка відповідності зазначених у рецепті доз отруйних, наркотичних, психотропних і сильнодіючих речовин віку хворого при проведенні контролю при відпуску для всіх ЕЛЗ. Таким чином, таблиця доз, що наводиться у ДФУ, має бути керівництвом для провізора та фармацевта при проведенні перевірки змісту усіх рецептів і замовлень лікувально-профілактичних закладів на відповідність прописаних доз, а також при проведенні контролю при відпуску для всіх ЕЛЗ.

*Визначення основних термінів і понять.* На сьогодні спостерігається невідповідність номенклатури, термінів і понять, що були сформовані у радянські часи із сучасною міжнародною термінологією. Така невідповідність, часом, ускладнює розуміння змісту та пов'язана з особливістю та труднощами перекладу понять. У ДФУ наведені поняття ВРД та ВДД [1, 2]. Що стосується термінології Фармакопей та кодексів країн світу, то в них вживається поняття «максимальна терапевтична добова доза» [4, 7, 10].

Вища доза — це доза ЛЗ, що не досягає його мінімальної токсичної дози та умовно прийнята за найбільш припустиму для введення в організм. Вищі дози отруйних і сильнодіючих ЛЗ встановлюють законодавчим порядком та, як правило, вносять до Фармакопей.

Вища разова доза (ВРД) — максимальна доза ЛЗ на один прийом.

Вища добова доза (ВДД) — максимальна доза ЛЗ для прийому на одну добу [13].

Терапевтична доза - доза ЛЗ, що викликає певний терапевтичний ефект.

Максимальна терапевтична доза (ЕД90) - доза ЛЗ, що не досягає його мінімальної токсич-

ної дози, та умовно приймається за найбільш допустиму дозу, що дозволена до застосування у медичній практиці.

Максимальна рекомендована терапевтична добова доза (МРТДД) - більш уточнене поняття, визначене Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США. Це максимальна добова доза, що виражена у мг на 1 кг маси тіла на добу [10]. Дана уточнення є досить вдалим, оскільки підкреслює, що це максимальна ефективна та безпечна доза, що може бути призначена пацієнту. До того ж вираження дози саме у таких одиницях дозволяє розрахувати дозу індивідуально для кожного пацієнта, що є одним із основних принципів виготовлення ліків в умовах аптеки.

У сучасному виданні Державного формуляра лікарських засобів України наводиться поняття максимальної добової дози [16]. Тобто, незважаючи на те, що поняття вищої дози та максимальної терапевтичної дози є синонімами, на шляху гармонізації вітчизняної термінології з міжнародною використання поняття максимальної добової дози є більш доцільним.

На сьогодні у ДФУ наведено дози лише для отруйних і сильнодіючих АФІ, але враховуючи досвід інших Фармакопей, а також вимоги наказів МОЗ України із проведення перевірки змісту рецептів, доцільним є наведення максимальних доз для всіх АФІ, зареєстрованих Державним експертним центром, які можуть використовуватися для виготовлення ЕЛЗ [11, 12].

*Назва таблиці.* «Максимальні рекомендовані терапевтичні дози активних фармацевтичних інгредієнтів для дорослих».

*Формат таблиці та характеристика наведених даних.* Враховуючи все вищевикладене, у сучасній таблиці максимальних доз для дорослих мають бути наведені: назва АФІ, спосіб введення, максимальна разова доза (МРД), максимальна добова доза (МДД), максимальна рекомендована терапевтична добова доза

Таблиця 1

**Максимальні рекомендовані терапевтичні дози активних фармацевтичних інгредієнтів для дорослих**

Назва АФІ	Спосіб введення	МРД, г	МДД, г	МРТДД, мг/кг на добу	Примітки
Acetylcysteinum Ацетилцистеїн	р.о.	0.2	0.6	8.57	
Acidum acetylsalicylicum Кислота ацетилсаліцилова	р.о.	1.0	3.0	42.86	
Acidum ascorbicum Кислота аскорбінова	р.о.	0.5	1.0	100.00	
	i. v., i. m.	0.050	0,150		

i. m. — внутрішньом'язово;

i. v. — внутрішньовенно;

р.о. — перорально.



(мг/кг на добу), примітки. Як приклад наведено Таблицю.

Перелік АФІ у таблиці є доцільним наводити латинською мовою, як це передбачено правилами виписування лікарських рецептів, затверджених наказом МОЗ України від № 360 від 19.07.2005 р. [15], а також українською мовою, як це наведено у монографіях ДФУ на субстанції.

Оскільки від способу введення безпосередньо залежить доза АФІ, то у таблиці мають бути наведені дані максимальних доз для різних способів введення, а також інформація щодо особливостей застосування. Значення МРД та МДД можуть бути наведені у грамах або міліграмах для дорослих із середньою масою тіла. Середня вага повнолітнього українця складає 74 кг, відповідно до статистичного бюлетеня Держкомстату "Соціально-демографічні характеристики домогосподарств України у 2012 році" [17]. Беручи до уваги, що ЕЛЗ призначають індивідуально, враховуючи антропометричні дані пацієнта, існує вагома причина включення МРТДД (мг/кг на добу) до таблиці. Таким чином, фармацевт і провізор зможуть перевірити, чи не завищено дозу ЛЗ для пацієнтів із низькою масою тіла, осіб похилого віку, якщо доза ЛЗ розрахована за масою або площею поверхні тіла тощо. За необхідності перерахунку доз, у коментарях до таблиці мають бути наведені *формули розрахунку доз* за масою та площею поверхні тіла пацієнта, формули визначення площі поверхні тіла людини, за прикладом статті «1160 Розрахунки при виготовленні рецептурних лікарських засобів» Фармакопей США [8].

Необхідно також навести *список скорочень*, що використовуються у таблиці, а також *посилання на використані джерела інформації* — Накази МОЗ України та довідкову літературу, до якої можна звернутися провізору або фармацевту у разі потреби уточнення тієї чи іншої інформації.

Таким чином, при формуванні та оновленні таблиці пропонується користуватися наступними положеннями:

1. До таблиці доцільно включити перелік АФІ, що сьогодні реально використовуються при виготовленні ЛЗ в умовах аптеки.

2. Дані МРД, МДД та МРТДД у таблиці для зручності слід наводити різної розмірності (г та мг/кг на добу).

3. Слід враховувати, що інформація, наведена у даній таблиці, не враховує політерапію, взаємодію декількох ЛЗ; порушення функції органів (нирок, печінки тощо, які впливають на

фармакокінетичні параметри), застосування ЛЗ у період вагітності та годування груддю.

4. Оскільки кількість зареєстрованих субстанцій в Україні постійно змінюється (з'являються нові, деякі виходять із використання) наведені дані максимальних доз мають переглядатися кожні 5 років.

5. Для визначення даних МРД, МДД, МРТДД для таблиці пропонується використовувати джерела, що затверджені Міністерством охорони здоров'я України, такі як Державний формуляр лікарських засобів, Довідник лікарських засобів України [16, 18].

#### Висновки

На основі проведеного систематичного аналізу даних Фармакопей країн світу освітлено принципи дозування та створення таблиць максимальних терапевтичних доз, запропоновано підхід щодо доповнення та оновлення таблиць вищих разових та вищих добових доз розділу «Екстемпоральні лікарські засоби» ДФУ.

Запропоновано основні терміни, поняття та пояснення з розрахунку максимальних доз і висунуто на розгляд концепцію оновлення таблиці вищих разових доз та вищих добових доз отруйних та сильнодіючих лікарських засобів для дорослих розділу «Екстемпоральні лікарські засоби» ДФУ.

*Наведена інформація та запропонований підхід щодо змісту таблиці «Максимальні рекомендовані терапевтичні дози активних фармацевтичних інгредієнтів для дорослих» є відкритими для обговорення. Проект статті та таблиці буде розміщено на офіційному веб-сайті Державного підприємства «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».* <http://www.sphu.org>. Просимо взяти участь в обговоренні даного проекту.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. - Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.
2. Государственная фармакопея СССР. — X изд. — М.: Медицина, 1968. — 1079 с.
3. Farmacopea Argentina. — [8<sup>th</sup> ed.]. - (Vol. 1, 2, 3, 4) [Електронний ресурс] — Режим доступу до сайту: [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/octava\\_edicion.asp](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/octava_edicion.asp).
4. Österreichisches Arzneibuch (Pharmacopoea Austriaca) / Verlag Österreich GmbH. Wien, 2006. [Електронний ресурс] — Режим доступу: <http://www.verlagoesterreich.at/cdrom---22406.html>.
5. Государственная фармакопея Республики Беларусь / Минздрав Республики Беларусь. — [1-е изд.]. — Минск, 2006. — 1345 с.
6. Czech Pharmacopoeia / Pharmacopoeia Commission. — [MMII ed.]. — Prague: Grada Publishing, 2002. — 5567 p.
7. Slovenský farmaceutický kódex 2007 (Codex Pharmaceuticus Slovaca MMVII ed.) — Bratislava, 2007. — 607 p.

8. Фармакопея США. Национальный формуляр: избранные обновления и все новые материалы с USP 29-NF 24 по USP 33-NF 28 включительно: [пер. с англ.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 888 с.

9. USP Drug Information for the Health Care Professional — [21ed.]. — Vol. I — London: Physicians Desk Reference Inc, 2001. — 3451 p.

10. Maximum Recommended Therapeutic Dose (MRTD) Database [Електронний ресурс] // U.S. Food and Drug Administration. — Режим доступу: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm092199.htm>

11. Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. «Про затвердження правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках» [Електронний ресурс] // Еженедельник «Аптека». — Режим доступу до журн.: <http://www.apteka.ua/article/172701>.

12. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Методичні рекомендації (Затверджено наказом МОЗ України від 03 серпня 2005 р., № 391). — [2-е вид.]. — Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2005. — 98 с

13. Фармацевтична енциклопедія / [голова ред. ради та автор передмови В. П. Черних]. — [2-е вид., переробл. і доповн.]. - К.: «Моріон», 2010. — 1632 с.

14. Закон України № 123 від 04.04.1996 р. «Про лікарські засоби» (зі змінами та доповненнями) [Електронний ресурс] // Еженедельник «Аптека». — Режим доступу до журн.: <http://www.apteka.ua/article/63850>.

15. Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень» (зі змінами та доповненнями) [Електронний ресурс] // Еженедельник «Аптека». — Режим доступу до журн.: <http://www.apteka.ua/article/70661>.

16. Державний формуляр лікарських засобів / [під ред. В. Є. Біліар, В. І. Мальцева, А.М. Морозова та ін.]. - Випуск четвертий. — К. 2012. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.pharma-center.kiev.ua/view/formylar>.

17. Соціально-демографічні характеристики домогосподарств України у 2012 році [Електронний ресурс]. — Режим доступу: [www.ukrstat.gov.ua](http://www.ukrstat.gov.ua).

18. Довідник лікарських засобів України 2012 [Електронний ресурс]: за даними Держ. експертного центру / МОЗ України, 2012. — Режим доступу: <http://www.pharma-center.kiev.ua>.

УДК 615.015.3:615.2

Резюме

Здорик А.А., Георгиянц В.А.,

Товмасын Е.К., Гризодуб А.И.

Национальный фармацевтический университет

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

#### К вопросу об обновлении таблиц ГФУ высших разовых и суточных доз экстенпоральных лекарственных средств

Одним из путей усиления контроля за качеством лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках, является введение в действие новых и актуализация имеющихся статей ГФУ на экстенпоральные лекарственные средства. В работе приведена сравнительная характеристика статей Фармацевтических кодексов и Фармакопей стран мира по расчету суточных доз активных фармацевтических ингредиентов в лекарственных средствах и анализ таблиц максимальных рекомендованных терапевтических доз. Проведено систематическое обсуждение концепции

обновления и дополнения таблицы высших разовых и суточных доз ядовитых и сильнодействующих лекарственных средств для взрослых, которые приведены в ГФУ, обсуждены основные понятия и пояснения, которые могут быть включены в таблицу.

*Ключевые слова:* максимальная рекомендованная терапевтическая доза, экстенпоральные лекарственные средства, активный фармацевтический ингредиент.

UDK 615.015.3:615.2

Summary

Zdoryk O.A., Georgiyants V.A.,

Gryzodub A.I., Tovmasyan E.K.

National University of Pharmacy

Ukrainian scientific pharmacopoeial center for quality of medicines

#### Matter of the update of SPU tables of higher single and daily doses of extemporaneous drugs

One of the ways to strengthen the quality control of drugs, manufactured in pharmacies, has been found to be an introduction of new and updating existing articles for extemporaneous drugs in SPU. It was demonstrated an actuality in supplementing and updating of the tables for the higher single and daily doses, which were given in the SPU, and in introduction of clarification for the rules of dose calculation. This paper provided a comparative description of monographs of the Pharmacopoeias of USSR, Austria, the Czech Republic, Argentina, Belarus, Slovakia, the United States on the calculation of daily doses of active pharmaceutical ingredients in drugs and spreadsheet analysis of the maximum recommended therapeutic dose. The basic dosing regimens of active pharmaceutical ingredients in the extemporaneous drugs in accordance with the age, weight and body surface area have been determined. The purpose of the monograph, name and format of the table have been defined; it has been discussed the basic terms, concepts, approaches to the calculation doses, which is scheduled to be introduced to SPU. A systematic discussion of the concept of updates and additions to the table of higher single and daily doses of toxic and potent drugs for adults, given in SPU, have been conducted.

*Key words:* maximum recommended therapeutic dose, extemporaneous drugs, active pharmaceutical ingredient.

**Здорик Олександр Анатолійович.** К.фарм.н. Асистент кафедри якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету.

**Георгіяниц Вікторія Акіопівна.** Д.фарм.н. Професор. Зав.кафедри фармацевтичної хімії НФаУ.

**Товмасын Ерануї Каранетівна.** Закінчила Єреванський державний університет (1984). К.б.н. Ст. наук. співр. (2006). Керівник наукових напрямів «Загальні статті на лікарські форми та фармако-технологічні тести» і «Загальні статті та монографії на біологічні продукти» відділу ДФУ ДП УНФЦЯЛЗ. Вчений секретар ДП УНФЦЯЛЗ.

**Гризодуб Олександр Іванович** (н. 1948). Закінчив хімічний факультет Харківського державного університету (1971). Директор ДП УНФЦЯЛЗ (від 2005). Д.х.н. (1990). Професор (1996). Член Міжнародної асоціації офіційних аналітичних хіміків (1997). Член Міжнародної федерації фармацевтів (2004). Член Наукової Ради НАН України з проблеми «Аналітична хімія» (2004).

## Рослинні препарати та їх фармакологічна дія

УДК 582.893:615.451.16:577.127.4:615.244: 612.46

Койро О.О., Штриголь С.Ю.  
Національний фармацевтичний університет

### Захисний вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) і трифоліну при ішемії-реперфузії печінки у щурів

Встановлено, що препарати листя яглиці звичайної (настойка, екстракт, білково-полісахаридний комплекс) і флавоноїд трифолін (3-*O*-галактозид кемпферолу) виявляють виражену гепатопротекторну дію при ішемії-реперфузії печінки у щурів. Препарати збільшують виживаність тварин, нормалізують активність трансаміназ, відновлюють регуляцію процесів пероксидного окиснення ліпідів, зменшують вираженість ускладнень із боку нирок. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого вивчення яглиці звичайної як гепатопротектора.

**Ключові слова:** яглиця звичайна (*Aegopodium podagraria* L.), флавоноїди, ішемія-реперфузія, гепатопротектор.

Ішемічні та постішемічні ушкодження печінки зумовлені оперативними втручаннями, шокowymi станами різної етіології, тромбозом або атеросклеротичним ураженням магістральних судин [1, 2]. Часто ішемія печінки асоційована з дисфункцією інших органів та систем. Зокрема, важливою проблемою є гепато-ренальний синдром. У 55 % хворих на тлі гострої печінкової недостатності виникає ниркова недостатність [3, 4]. Отже, актуальним є пошук протективних засобів, що нормалізують стан печінки за ішемічного ураження та допоможуть у подоланні його несприятливих наслідків. З огляду на поліорганистність патології, привертають увагу фітопрепарати, що завдяки багатокомпонентному складу мають широкий спектр фармакологічної активності та зазвичай безпечні навіть при тривалому застосуванні. Зокрема, захисні властивості препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) підтверджені при ураженнях печінки та нирок різної етіології [5, 6].

Мета роботи — з'ясувати можливі гепато- та нефропротекторні властивості препаратів даної рослини та роль окремих груп біологічно-активних речовин в їх реалізації за ішемії-реперфузії (ІР) печінки.

#### Матеріали та методи

Дослідження виконано на щурах-самцях відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (2001). Тварини перебували у віварії з контрольованим температурним режимом, на стандартному раціоні з вільним доступом до їжі та води.

Щури були розділені на 9 груп: контроль (псевдооперація), модельна патологія (МП — ІР печінки) та тварин, які протягом тижня внутрішньошлунково один раз на добу одержували препарати листя яглиці звичайної: екстракт у дозах 200 мг/кг та 1 г/кг (екстрагент — вода),

вільну від спирту настойку в дозах 1 мл/кг і 5 мл/кг, білково-полісахаридний комплекс (БПСК) у дозі 200 мг/кг, флавоноїд трифолін (3-*O*-галактозид кемпферолу), виділений із сировини яглиці звичайної, у дозі 50 мг/кг, а також препарат порівняння силібор (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна) в дозі 200 мг/кг [7], востаннє за (40-50) хв до ішемії. Тварини груп контролю та модельної патології отримували еквівалентну кількість питної води. У щурів, які попередньо голодували протягом 12 год, під барбаміловим наркозом (100 мг/кг) спричиняли гостру субтотальну ішемію печінки шляхом накладання затискача на судинну ніжку з холедохом на 30 хв із подальшою реперфузією [7, 8]. Оскільки відтворення ІР вимагає хірургічного втручання, щурам групи контролю виконували лапаротомію (псевдооперація). Через 24 год після реперфузії наркотизованих тварин виводили з досліду. Вилучали печінку та нирки, розраховували коефіцієнти маси органів. У плазмі крові визначали активність аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатаміно-трансферази (АсАТ) за Райтманом-Френкелем, лужної фосфатази (ЛФ), вміст холестеролу (ХЛ) — ферментативно, загального білка — за Лоурі, креатиніну — за реакцією Яффе, сечовини — за реакцією з діацетилмонооксимом, глюкози — глюкозооксидазним методом із використанням стандартних наборів. Для визначення стану системи антиоксидантного захисту вимірювали вміст у плазмі крові церулоплазміну (ЦП) за методом Равіна; у плазмі, гомогенатах печінки та нирок — ТБК-позитивних речовин; у гомогенатах печінки та нирок — активність каталази (КТ) [9], супероксиддисмутази (СОД) [10], загальний вміст SH-груп та вміст SH-груп низько- та високомолекулярних сполук (НМС та ВМС, відповідно). Крім того, вивчали вміст глікогену у печінці.

Статистичну значущість міжгрупових відмінностей оцінювали за *U*-критерієм Манна-Уїтні та *t*-критерієм Ст'юдента, залежно від характеру розподілу, зв'язок між окремими показниками — за допомогою кореляційного аналізу. Для оцінки значущості змін виживаності використовували критерій  $\phi$  (кутове перетворення Фішера).

#### Результати досліджень та їх обговорення

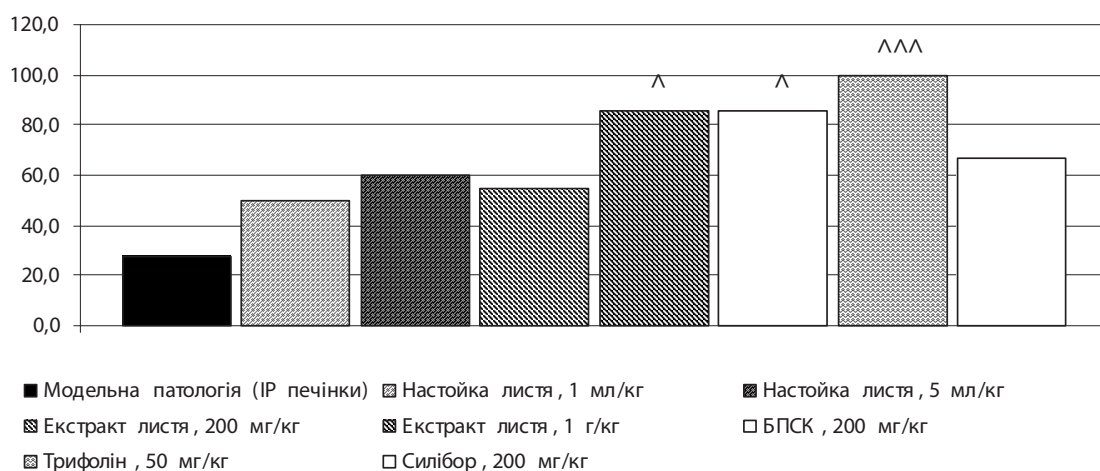
Виживаність у групі МП протягом першої доби реперфузії становила 27.8 % (Рис. 1). Усі препарати підвищували цей показник. Найбільш ефективними серед них були трифолін (100 %,  $p < 0.005$ ), екстракт в дозі 1 г/кг (85.7 %,  $p < 0.05$ ) та БПСК (85.7 %,  $p < 0.05$ ). Збільшення коефіцієнта маси печінки у тварин групи МП вказувало на застійні явища та запальне ураження органу. Настойка та трифолін сприяли зменшенню цього показника до рівня інтактних щурів. Аналогічна динаміка спостерігалася в решті груп, хоча відмінності не були достовірними. Змін у коефіцієнті маси нирок не реєструвалося.

Цитолітичні процеси у печінці тварин групи МП супроводжувалися зростанням активності АЛАТ та АсАТ у 2.3 та 1.4 рази, відповідно (Табл. 1). Про розвиток холестазу свідчила тенденція до підвищення активності ЛФ. Як показано в Табл. 2, через 24 год від початку реперфузії у щурів групи МП порівняно з інтактним контролем рівень ТБК-реактивних сполук збільшувався на 50.5 % у плазмі ( $p < 0.005$ ), на 183 % у печінці ( $p < 0.01$ ) і на 27.3 % у нирках ( $p > 0.05$ ). Про різке погіршення стану системи антиоксидантного захисту також свідчило зни-

ження активності КТ, СОД печінки та концентрації ЦП у плазмі крові (Табл. 3). Погіршення захисної дії печінки проти оксидативного стресу Chang E. J. et al. пов'язують із пригніченням її глутатіон-синтезувальної функції [2, 11]. ІР призводила до виснаження резерву тіолової частини антиоксидантної системи, тенденцію до падіння мав переважно вміст SH-груп НМС (здебільшого відновленого глутатіону). Вміст останнього знизився на 83 % ( $p < 0.005$ ) та 50 % ( $p > 0.05$ ) у печінці та нирках, відповідно (Табл. 4). Відмічалася значне порушення білок-синтезувальної функції печінки зі достовірним зниженням рівня білка крові на 32.8 % ( $p < 0.05$ ). Послаблення глікоген-синтезувальної функції відзначалося зниженням вмісту глікогену у печінці майже в 3.5 рази (Табл. 4). Ниркова дисфункція після ІР супроводжувалася достовірним зростанням концентрації креатиніну та сечовини у плазмі. Прямий зв'язок між рівнем сечовини, креатиніну та тяжкістю порушення функції печінки (активність АЛАТ) підтверджується кореляційним аналізом ( $\rho = 0.90$ ,  $p < 0.05$  та  $\rho = 0.30$ ,  $p > 0.05$ , відповідно).

Усі препарати яглиці покращували перебіг експериментальної патології. За впливом на активність АЛАТ та АсАТ вони не поступалися силібору або перевершували його. Дії настойки та екстракту виявилися дозозалежними. Рівень ЛФ найефективніше нормалізували настойка в дозі 1 мл/кг та екстракт у дозі 1 г/кг. БПСК і трифолін, як складові компоненти екстракту яглиці, не відігравали вирішальної ролі у подоланні синдрому холестазу, про що свідчать достовірні відмінності активності ЛФ від такої у

Рисунок 1



^^ —  $p < 0.05$ ; ^^^ —  $p < 0.005$  — достовірні відмінності від групи модельної патології.

**Вплив препаратів на виживаність щурів за умов ішемічно-реперфузійного пошкодження печінки**



Таблиця 1

Вплив препаратів і біологічно активних речовин яглиці звичайної на біохімічні показники плазми крові щурів із ішемією печінки,  $M \pm m$ ,  $n=(5-6)$

Група тварин	Показник						
	АлАТ, ммоль/ (год·л)	АсАТ, ммоль/ (год·л)	ЛФ, ммоль/(год·л)	холестерол, ммоль/л	загальний білок, г/л	сечовина, ммоль/л	креатинін, мкмоль/л
контроль	0.81±0.10	1.33±0.07	5.76±0.10	1.86±0.02	71.95±3.11	4.30±0.43	46.4±0.5
модельна патологія (ІР)	1.86±0.27**	1.87±0.20*	7.00±0.90	2.05±0.17	48.33±6.60*	9.12±0.45***	69.5±4.3**
ІР + настійка ЯЗ, 1 мл/кг	1.37±0.24	1.32±0.19	3.90±0.46**^#	1.81±0.09	53.49±6.75*	6.91±2.13	33.3±8.5^^
ІР + настійка ЯЗ, 5 мл/кг	0.88±0.12^	1.27±0.12^	5.93±1.00	1.65±0.12	66.89±7.00	4.74±0.78^^	29.2±9.6^^
ІР + екстракт ЯЗ, 200 мг/кг	1.28±0.26	1.53±0.09	5.33±0.39*	1.65±0.10	53.73±6.62*	5.81±0.84^	51.4±11.3^^
ІР + екстракт ЯЗ, 1 г/кг	0.89±0.13^	1.32±0.09^	4.77±0.34**^#	1.74±0.07	66.06±4.08	5.48±0.24***	30.2±6.4^^^
ІР + БПСК ЯЗ, 200 мг/кг	0.84±0.09^^	1.35±0.10^	6.50±0.45	2.06±0.11	64.39±1.67^	4.16±0.25^^^	41.3±5.3^^
ІР + трифолін, 50 мг/кг	0.96±0.18^	1.38±0.11	7.18±0.85	1.85±0.15	55.37±4.17*	5.64±0.58^^	43.3±7.3^
ІР + силібор, 200 мг/кг	0.97±0.08^	1.37±0.08^	7.63±0.82*	2.01±0.18	59.22±4.74*	4.50±0.77^^	36.3±1.4^^^

Примітки:

\* —  $p < 0.05$ ; \*\* —  $p < 0.01$ ; \*\*\* —  $p < 0.005$  — достовірні відмінності відносно групи контролю;  
 ^ —  $p < 0.05$ ; ^^ —  $p < 0.01$ ; ^^ —  $p < 0.005$  — достовірні відмінності відносно групи модельної патології;  
 # —  $p < 0.05$ ; ## —  $p < 0.01$ ; ### —  $p < 0.005$  — достовірні відмінності відносно групи силібору;  
 ЯЗ— яглиця звичайна.

Таблиця 2

Концентрація ТБК-позитивних речовин у плазмі та органах щурів із ішемією печінки,  $M \pm m$ ,  $n=(5-6)$

Група тварин	Концентрація ТБК-позитивних речовин		
	плазма, мкмоль/л	печінка, нмоль/г	нирки, нмоль/г
Контроль	6.97±0.51	6.26±0.50	39.58±9.07
Модельна патологія (ІР)	10.49±0.39**	17.72±3.83*	50.4±6.15
ІР + настійка ЯЗ, 1 мл/кг	7.32±0.57^^	12.01±3.24*	48.79±9.39
ІР + настійка ЯЗ, 5 мл/кг	6.61±0.58^^^	13.42±3.09	43.75±4.88
ІР + екстракт ЯЗ, 200 мг/кг	7.87±0.72^	6.80±0.82^	31.99±4.38^
ІР + екстракт ЯЗ, 1 г/кг	5.80±0.91^^^	12.01±1.63**	23.69±2.54^^^
ІР + БПСК ЯЗ, 200 мг/кг	4.96±0.5***	7.01±0.17^	23.34±3.89^^
ІР + трифолін, 50 мг/кг	5.82±0.52^^^	6.30±0.85^	36.21±5.61^
ІР + силібор, 200 мг/кг	6.63±0.97^^^	9.06±1.80	36.93±7.43

Примітки:

\* —  $p < 0.05$ ; \*\* —  $p < 0.01$ ; \*\*\* —  $p < 0.005$  — достовірні відмінності відносно групи контролю;  
 ^ —  $p < 0.05$ ; ^^ —  $p < 0.01$ ; ^^ —  $p < 0.005$  — достовірні відмінності відносно групи модельної патології;  
 # —  $p < 0.05$ ; ## —  $p < 0.01$ ; ### —  $p < 0.005$  — достовірні відмінності відносно групи силібору;  
 ЯЗ— яглиця звичайна.

групі тварин, які отримували екстракт у дозі 1 г/кг ( $p < 0.05$ ).

Усі препарати (навіть на тлі барбітурового наркозу) не лише виявляли помірну гіпоглікемічну дію, а й підвищували здатність печінки до накопичення глікогену (Табл. 5), що важливо з огляду на здатність достатнього вмісту останнього пом'якшувати ішемію печінки [2].

За цими показниками вони не поступалися або перевершували силібор. Найбільший рівень глікогену реєструвався у тварин, які отримували екстракт у дозі 1 г/кг і трифолін. Крім того, відмічалася тенденція до нормалізації вмісту загального білка у плазмі крові. Вищезазначене свідчить про поліпшення функціонального стану печінки.



Таблиця 3

Вплив препаратів і біологічно активних речовин яглиці звичайної на активність ферментів системи антиоксидантного захисту у щурів із ішемією печінки,  $M \pm m$ ,  $n=5-6$

Група тварин	Активність ферментів антиоксидантного захисту				
	ЦП, мг/л	каталаза, мМ Н <sub>2</sub> О <sub>2</sub> / г тканини за хв		СОД, УО / г тканини за хв	
		плазма	печінка	нирки	печінка
контроль	374.9±15.7	3.33±0.05	2.07±0.15	15.62±1.14	15.69±1.13
модельна патологія (ІР)	221.9±20.1***	2.28±0.27***	2.26±0.07	11.26±0.82*	15.58±1.27
ІР + настойка ЯЗ, 1 мл/кг	234.9±28.5**	3.07±0.19 <sup>^</sup>	2.11±0.10	12.96±0.70	14.48±1.17
ІР + настойка ЯЗ, 5 мл/кг	237.1±27.6***	3.08±0.27	2.23±0.15	14.19±0.78 <sup>^</sup>	15.16±0.54
ІР + екстракт ЯЗ, 200 мг/кг	224.2±9.0*** <sup>#</sup>	3.01±0.18*	2.01±0.16	12.02±1.12*	14.29±1.11
ІР + екстракт ЯЗ, 1 г/кг	271.7±18.5**	2.69±0.28*	2.22±0.14	10.99±1.45	14.87±2.26
ІР + БПСК ЯЗ, 200 мг/кг	250.7±8.5***	3.95±0.22* <sup>^^</sup>	2.13±0.12 <sup>^^#</sup>	18.42±1.04 <sup>^^#</sup>	12.96±1.69
ІР + трифолін, 50 мг/кг	309.6±23.8 <sup>^</sup>	3.29±0.34 <sup>^</sup>	2.14±0.09	14.47±1.99	12.57±1.94
ІР + силібор, 200 мг/кг	308.0±25.0* <sup>^</sup>	3.56±0.31 <sup>^</sup>	2.05±0.18	14.05±1.08	13.58±1.98

Примітки:

\* —  $p < 0.05$ ; \*\* —  $p < 0.01$ ; \*\*\* —  $p < 0.005$  — достовірні відмінності відносно групи контролю;

<sup>^</sup> —  $p < 0.05$ ; <sup>^^</sup> —  $p < 0.01$ ; <sup>^^^</sup> —  $p < 0.005$  — достовірні відмінності відносно групи модельної патології;

<sup>#</sup> —  $p < 0.05$ ; <sup>#</sup> —  $p < 0.01$ ; <sup>##</sup> —  $p < 0.005$  — достовірні відмінності відносно групи силібору;

ЯЗ — яглиця звичайна.

Таблиця 4

Вплив препаратів та біологічно активних речовин яглиці звичайної на вміст сульфгідрильних груп у печінці та нирках щурів із ішемією печінки,  $M \pm m$ ,  $n=(5-6)$

Група тварин	Вміст SH-груп, мкмоль / г тканини					
	ЗГ	НМС	ВМС	ЗГ	НМС	ВМС
контроль	6.29±0.92	1.06±0.21	5.30±0.42	6.67±0.18	0.41±0.11	6.32±0.20
модельна патологія (ІР)	4.76±0.57	0.18±0.0***	4.58±0.54	5.92±0.65	0.22±0.04	5.70±0.68
ІР + настойка ЯЗ, 1 мл/кг	5.92±0.30 <sup>#</sup>	1.03±0.57 <sup>^</sup>	4.89±0.44	5.26±0.49*	0.25±0.06	4.99±0.48*
ІР + настойка ЯЗ, 5 мл/кг	4.69±0.58	0.58±0.18 <sup>^</sup>	4.13±0.73	6.59±0.26 <sup>#</sup>	0.33±0.09	6.29±0.25 <sup>#</sup>
ІР + екстракт ЯЗ, 200 мг/кг	5.10±0.49	0.81±0.28	4.29±0.58	5.97±0.36	0.38±0.12	5.59±0.29*
ІР + екстракт ЯЗ, 1 г/кг	5.11±0.63	0.55±0.14 <sup>^</sup>	4.54±0.59	6.34±0.33	0.35±0.16	5.99±0.33
ІР + БПСК ЯЗ, 200 мг/кг	5.56±0.29 <sup>#</sup>	0.71±0.34	4.73±0.34	7.29±0.37 <sup>#</sup>	0.29±0.05	6.96±0.38 <sup>#</sup>
ІР + трифолін, 50 мг/кг	5.74±0.41 <sup>#</sup>	0.40±0.04* <sup>^^</sup>	5.30±0.42 <sup>#</sup>	6.77±0.18 <sup>#</sup>	0.41±0.11	6.32±0.20 <sup>#</sup>
ІР + силібор, 200 мг/кг	4.72±0.17	0.67±0.38	4.05±0.33*	5.83±0.22	0.54±0.18	5.29±0.23*

Примітки:

\* —  $p < 0.05$ ; \*\* —  $p < 0.01$ ; \*\*\* —  $p < 0.005$  — достовірні відмінності відносно групи контролю;

<sup>^</sup> —  $p < 0.05$ ; <sup>^^</sup> —  $p < 0.01$ ; <sup>^^^</sup> —  $p < 0.005$  — достовірні відмінності відносно групи модельної патології;

<sup>#</sup> —  $p < 0.05$ ; <sup>#</sup> —  $p < 0.01$ ; <sup>##</sup> —  $p < 0.005$  — відносно групи силібору;

ЯЗ — яглиця звичайна;

ЗГ — загальний вміст SH-груп;

НМС — вміст SH-груп низькомолекулярних сполук (відновленого глутатіону);

ВМС — вміст SH-груп високомолекулярних сполук (білків).

Міжгрупові відмінності вмісту холестеролу були відсутні, реєструвалося лише незначне зниження його рівня на тлі екстракту та настойки в дозі 5 мл/кг, хоча воно не сягало достовірності.

Зважаючи на провідну роль процесів вільнорадикального окиснення у патогенезі ІР печінки [1, 2] та наявність антиоксидантів серед БАР яглиці [12], визначали вплив досліджуваних препаратів на антиоксидантно-прооксидантний статус щурів із ІР. Вміст ТБК-реактивних у біосубстра-

тах на тлі досліджуваних препаратів знижувався в усіх групах порівняно із МП. Вираженість і достовірність міжгрупових відмінностей змінювалася в ряду плазма крові > печінка > нирки (Табл. 3). За впливом на рівень ТБК-реактивних у печінці настойка поступалася екстракту в дозі 200 мг/кг, що поряд із БПСК і трифоліном був активнішим. Слід зауважити, що зниження ефективності екстракту при підвищенні дози у цьому разі може бути пов'язане з інверсією антиоксидантної дії у прооксидантну [13]. У

нирках вміст ТБК-реактивів знижувався на тлі екстракту в обох дозах (дозозалежно), БПСК і трифоліну (Табл. 3), що цілком узгоджується з даними щодо нефропротекторної дії цих препаратів [5, 6].

Про поліпшення функціонування антиоксидантної системи свідчила тенденція до зростання активності КТ і СОД у печінці порівняно із МП, особливо у групі БПСК, де відмінності були статистично достовірними. Препарати суттєво не впливали на ці показники в нирках. Лише у групі МП відбувався зсув співвідношення між каталазою та СОД у бік останньої, що вказує про виражені порушення антиоксидантно-прооксидантного статусу.

Тенденція до нормалізації вмісту відновленого глутатіону свідчить про розвиток адаптивної реакції організму. Зокрема, на тлі настойки, екстракту в дозі 1 г/кг і трифоліну цей показник сягає достовірності. У нирках, на відміну від печінки, рівень відновленого глутатіону в дослідженні терміни ІР суттєво не змінювався. Відмічено тенденцію до його зниження у групі МП. Загальний вміст SH-груп у печінці мав тенденцію до падіння, проте настойка (1 мл/кг), БПСК і трифолін максимально сприяли його нормалізації та були ефективнішими за препарат порівняння. Із Табл. 4 видно, що у групі силібору зменшення пов'язане з виснаженням SH-груп ВМС (переважно білків), тим часом як на тлі трифоліну — із виснаженням тіолових груп НМС. Водночас, рівень SH-груп як ВМС, так і НМС зазнавав змін у решті груп, що може вказувати на участь цих компонентів антиоксидантної системи у захисній дії препаратів.

Загальний вміст SH-груп у нирках майже не змінювався. Лише на тлі настойки (1 мл/кг) він дещо знижувався, переважно за рахунок цих

функціональних груп ВМС. На тлі настойки (5 мл/кг), БПСК і трифоліну в нирках спостерігалася чітка тенденція до нормалізації загального вмісту SH-груп, також переважно за рахунок ВМС. За цим показником вони достовірно відрізнялися від силібору.

Сприятливий вплив як трифоліну, так і силібору на систему антиоксидантного захисту виявлявся у збереженні нормального рівня церулоплазміну. Відмічалася тенденція до підвищення концентрації останнього на тлі екстракту в дозі 1 г/кг та БПСК, проте відмінності не були статистично достовірними. Решта препаратів не виявляла такої дії.

Захисну роль досліджуваних препаратів щодо нирок за умови їх пошкодження, індукованого ІР печінки, підтверджено достовірним зниженням до норми концентрації у плазмі продуктів білкового обміну — креатиніну та сечовини, а також впливом на рівень ТБК-реактивів у нирках, що зазначено вище.

**Висновки**

Настойка, екстракт, білково-полісахаридний комплекс листя яглиці звичайної та трифолін виявляють гепатопротекторний ефект на моделі ішемічно-реперфузійного ушкодження печінки, а саме - збільшують виживаність тварин, нормалізують активність трансаміназ, відновлюють регуляцію процесів пероксидного окиснення ліпідів, зменшують вираженість ускладнень із боку нирок. За протективним ефектом вони не поступаються силібору або перевершують його. Дія сумарних препаратів — настойки та екстракту — дозозалежна. Екстракт у дозі 1 г/кг, білково-полісахаридний комплекс і трифолін відновлюють вміст церулоплазміну у крові, що свідчить про збереження даної ланки анти-

Таблиця 5

**Вміст глюкози в плазмі крові та глікогену в печінці щурів із ішемією печінки  $M \pm m$ , n=5-6**

Група тварин	Глюкоза, ммоль/л	Глікоген, мг/г
контроль	9.48±0.38	38.78±4.76
модельна патологія (ІР)	9.35±0.73	11.10±1.89***
ІР + настойка ЯЗ, 1 мл/кг	7.42±0.40***^	21.97±7.90
ІР + настойка ЯЗ, 5 мл/кг	7.18±0.36**^	23.81±8.22
ІР + екстракт ЯЗ, 200 мг/кг	7.32±0.78*	20.79±6.99
ІР + екстракт ЯЗ, 1 г/кг	7.83±0.34*	30.95±7.40^
ІР + БПСК ЯЗ, 200 мг/кг	7.98±0.49*	19.82±5.58*
ІР + трифолін, 50 мг/кг	7.81±0.65*	37.42±8.36^#
ІР + силібор, 200 мг/кг	7.78±0.74	16.89±2.94***

**Примітки:**

\* — p<0.05; \*\* — p<0.01; \*\*\* — p<0.005 — достовірні відмінності відносно групи контролю;  
 ^ — p<0.05; ^^ — p<0.01; ^^ — p<0.005 — відносно групи модельної патології;  
 # — p<0.05; ## — p<0.01; ### — p<0.005 — відносно групи силібору;  
 ЯЗ— яглиця звичайна.

оксидантного захисту, білково-полісахаридний комплекс активує каталазу та супероксиддисмутазу печінки, на відміну від настойки, що переважно підвищує вміст толових сполук.

Важлива роль у захисному впливі сумарних препаратів яглиці належить білково-полісахаридному комплексу та трифоліну. Проте, нижча ефективність екстракту порівняно з білково-полісахаридним комплексом і трифоліном за впливом на антиоксидантно-прооксидантний статус, насамперед, може бути пов'язана з інверсією його антиоксидантної дії у прооксидантну через значний вміст фенольних сполук. Крім того, через багатокomпонентний склад можлива синергічна або антагоністична дія окремих сполук.

Гепатопротекторна дія досліджуваних препаратів, захисний ефект щодо нирок за ішемії-реперфузії печінки обґрунтовує доцільність їх використання при патологічних станах, що супроводжуються ураженням цих органів.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Teoh N.C. Hepatic ischemia reperfusion injury: pathogenic mechanisms and basis for hepatoprotection / N.C. Teoh, G.C. Farrell // *J/ Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol. 18. — P. 891-902.
- Ярошенко И.Ф. Патогенез ишемии-реперфузии (обзор литературы) / И.Ф. Ярошенко, Т.Ю. Каланчина // *Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН.* — 2006. — № 1. — С. 29-34.
- Anand R. Endothelin is an important determinant of renal function in a rat model of acute liver and renal failure / R. Anand, D. Harry, S. Holt, P. Milner et al. // *Gut.* — 2002. — Vol. 50. — P. 111-117.
- Munoz S.J. The hepatorenal syndrome / S.J. Munoz // *Medical Clinics of North America.* — 2008. — Vol. 92. — P. 813-837.
- Койро О.О. Експериментальне обґрунтування застосування екстракту яглиці звичайної при сполучному токсичному ураженні печінки та нирок / О.О. Койро, О.В. Товчига, С.Ю. Штриголь // *Український біофармацевтичний журнал.* — 2011. — № 2 (13). — С. 24-28.
- Товчига О.В. Вплив екстракту яглиці звичайної на перебіг нефротоксичної ниркової недостатності в експерименті / О.В. Товчига, С.Ю. Штриголь, С.І. Степанова // *Експериментальна та клінічна медицина.* — 2007. — № 1. — С. 33-37.
- Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / [под ред. Р.У. Хабриева]. — М.: Медицина, 2005. — С. 832.
- Експериментальне вивчення жовчогінної, холеспазмолітичної, холелітазної та гепатопротекторної активності нових лікарських засобів / С.М. Дрогвоз, Ю.І. Губський, М.П. Скакун [та ін.] // *Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; за ред. чл. — кор. АМН України О.В. Стефанова.* — К.: Авіцена, 2001. — С. 334-351.
- Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк // *Лаб. дело.* — 1988. — № 1. — С. 16-19.
- Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т.В. Сирота // *Вопр. мед. химии.* — 1999. — Т. 45, № 3. — С. 263-272.
- Effect of artificial cells on hepatic function after ischemia-reperfusion injury in liver / E.J. Chang, S.H. Lee, K.C. Mun [et al.] // *Transplant. Proc.* — 2004. — Vol. 36, № 7. — P. 1959-1961.
- Штриголь С.Ю. Снять обыкновенная (*Aegopodium podagraria* L.). Перспективы применения в медицине / С.Ю. Штриголь, С.И. Степанова, О.В. Товчига [и др.] // *Провизор.* — 2008. — № 7. — С. 50-53.
- Rangan G.K. Dietary quercetin augments activator protein-1 and does not reduce nuclear factor-kappa B in the renal cortex of rats with established glomerular disease / G.K. Rangan, Y. Wang, D.C. Harris // *Nephron.* — 2002. — Vol. 90, № 3. — P. 313-319.

УДК 582.893:615.451.16:577.127.4:615.244: 612.46

Резюме

Койро О.О., Штриголь С.Ю.

Национальный фармацевтический университет

**Защитное влияние препаратов сняты обыкновенной (*Aegopodium podagraria* L.) и трифолина при ишемии-реперфузии печени у крыс**

Установлено, что препараты листьев сняты обыкновенной (настойка, экстракт, белково-полисахаридный комплекс) и флавоноид 3-О-галактозид кемпферола (трифоллин) оказывают выраженное гепатопротекторное действие при ишемии-реперфузии печени у крыс. Препараты повышают выживаемость животных, нормализуют активность трансаминаз, восстанавливают регуляцию процессов перекисного окисления липидов, снижают выраженность осложнений со стороны почек. Полученные результаты обосновывают целесообразность дальнейшего изучения сняты обыкновенной как гепатопротектора.

**Ключевые слова:** сняты обыкновенная (*Aegopodium podagraria* L.), флавоноиды, ишемия-реперфузия, гепатопротектор.

UDK 582.893:615.451.16:577.127.4:615.244: 612.46

Summary

KoYRO O.O., Shtrygol S.Yu.

National University of Pharmacy

**Protective effect of *Aegopodium podagraria* L. and trifolin in hepatic ischemia-reperfusion at rats**

An efficacy of drugs at the base of *Aegopodium podagraria* L. leaves, in particular, of an extract (200 mg/kg and 1 g/kg), a tincture (1 ml/kg and 5 ml/kg), a protein-polysaccharide complex (200 mg/kg) and a flavonoid trifolin (kaempferol 3-O-galactoside, 50 mg/kg) in hepatic ischemia-reperfusion at rats has been studied. It has been found that drugs at the base of *Aegopodium podagraria* and trifolin not only increased a survival of animals, but also inhibited cytolysis, promoted normalization of protein concentration and plasma glucose, reduced regulation of lipid peroxidation, reduced the severity of complications from kidney. The tincture (5 ml/kg), the extract (1 g/kg), the protein-polysaccharide complex (200 mg/kg) and trifolin (50 mg/kg) have been not less effective than silibore (200 mg/kg). The beneficial effects of the extract (1 g/kg) and trifolin on the antioxidant defense system has been expressed in maintaining of the normal levels of ceruloplasmin in plasma, whereas the protein-polysaccharide complex promoted an activation of catalase and superoxide dismutase of the liver. Trifolin and protein-polysaccharide complex, as the tincture (1 ml/kg), increased the content of thiol compounds in the liver. Prognostically favorable sign of the pathological process was the increase of the capacity of the liver to glyco-gen accumulation at the treatment with the extract (1 g/kg) and trifolin. These data substantiated the feasibility of further studies of drugs and biologically active substances of *Aegopodium podagraria* as hepatoprotective drugs and required in-depth study of the mechanisms of their action.

**Keywords:** *Aegopodium podagraria* L., flavonoids, ischemia-reperfusion, hepatoprotectors.

*Койро Ольга Олегівна.* Провізор. Аспірант кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету.

*Штриголь Сергій Юрійович.* Завідувач кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету. Д.мед.н. (2000). Професор (2000).

## Фармакологічні дослідження

УДК 615.256.4:615.451].015.11

Маслова Н.Ф., Литвинова Е.В., Кальницкая А.А., Клычко Д.Ю.  
Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и продукции медицинского назначения»  
Национальный фармацевтический университет

### Эффективность препарата Простатилен, раствор для инъекций, на модели гиперплазии предстательной железы и его острая токсичность

При изучении специфического фармакологического действия на модели гиперплазии предстательной железы у крыс установлено, что Простатилен, раствор для инъекций, (АО «Лекхим-Харьков») восстанавливает диурез (на фоне водной нагрузки) до уровня интактных животных; уменьшает массу и объем предстательной железы; снижает повышенную активность щелочной фосфатазы в крови по сравнению с контролем патологии. По изученным видам фармакологического действия испытуемый препарат не отличается от препарата Простатилен-Биофарма, порошок для инъекций, производства ОАО «Биофарма». Исследование острой токсичности, проведенное на двух видах животных (мыши, крысы) при двух путях введения (внутрибрюшинное, внутримышечное), показало, что изученные препараты малотоксичны, одинаково хорошо переносятся и не вызывают гибели животных.

*Ключевые слова:* гиперплазия предстательной железы, Простатилен, раствор для инъекций, масса и объем предстательной железы, диурез, токсичность.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее частых заболеваний мужчин пожилого возраста. По прогнозам к 2050 году численность населения с ДГПЖ в возрасте старше 65 лет должна удвоиться и достигнуть 15 % всей популяции [1].

Другим тяжелым и широко распространенным в настоящее время заболеванием предстательной железы является простатит. По данным отечественных авторов им страдают от 8 % до 35% мужчин в возрасте от 20 до 40 лет. По международным данным от 2 % до 10% всего мужского населения страдает постоянными симптомами простатита и около 15 % мужчин переносят эти симптомы хотя бы раз в жизни [2].

Одним из подходов при лечении больных хроническим простатитом и ДГПЖ является использование препаратов, представляющих собой комплекс пептидов, выделенных методом кислотной экстракции из предстательной железы крупного рогатого скота (Простатилен, Витапрост, Раверон) [3]. Эти препараты относятся к классу цитомединов [4].

Простатилен представляет собой комплекс водорастворимых биорегуляторных пептидов, выделенный из предстательной железы крупного рогатого скота, обладает органотропным действием в отношении простаты и позволяет осуществить патогенетическую терапию забо-

леваний предстательной железы и функционально связанных с ней органов [5].

Препараты простатилена проявляют высокую эффективность при лечении заболеваний предстательной железы — простатите и ДГПЖ. Следует также отметить, что простатилен практически не имеет побочных эффектов. В настоящее время клиницисты имеют опыт успешного применения простатилена при лечении простатита и ДГПЖ у десятков тысяч украинцев [6].

На фармацевтическом рынке Украины представлены Простатилен, порошок для инъекций, производства ОАО «Биофарма», а также Простатилен и Простатилен-Цинк, суппозитории, производства АО «Лекхим-Харьков». Учитывая эффективность и успешность применения препаратов на основе простатилена, АО «Лекхим-Харьков» разработал указанный препарат в форме раствора для инъекций.

Целью данной работы является исследование фармакологической активности и острой токсичности препарата Простатилен, раствор для инъекций (АО «Лекхим-Харьков»).

#### Материалы и методы

Исследование специфического фармакологического действия проведено на нелинейных белых крысах-самцах массой (180-240) г; исследование острой токсичности — на нелинейных



белых мышцах-самцах и самках массой (18-21) г и крысах-самцах массой (190-270) г.

В качестве препарата сравнения использовали препарат Простатилен-Биофарма, порошок для инъекций, в ампулах (ОАО «Биофарма»). Указанный препарат аналогичен по содержанию действующего вещества простатилена в исследуемом препарате Простатилен, раствор для инъекций, производства АО «Лекхим-Харьков».

Содержание животных и все манипуляции с ними осуществляли в соответствии с нормами и принципами Европейской конвенции по защите лабораторных животных [7].

При изучении специфического фармакологического действия животные были распределены на 4 группы по 6 особей в каждой (1 группа — контроль, интактные; 2 группа — контроль патологии; 3 группа — патология + введение препарата Простатилен, раствор для инъекций, производства АО «Лекхим-Харьков»; 4 группа — патология + введение препарата Простатилен-Биофарма, порошок для инъекций).

Гиперплазию предстательной железы (ГПЖ) у крыс вызывали, в соответствии с Методическими рекомендациями ГЭЦ МЗУ [8]. С этой целью животным, распределенным в группы № 2-4, в течение 21 суток подкожно вводили тестостерон пропионат в дозе 3 мг/кг, который с целью повышения точности дозирования, разводили косточковым рафинированным маслом в соотношении 1:10.

Животным в группах № 3 и № 4 одновременно с введением тестостерона, начиная с первого дня эксперимента и далее, ежедневно (на протяжении 21 суток) 1 раз в день вводили внутримышечно, соответственно, исследуемый или референтный препараты.

Крысам группы № 1 (интактный контроль) один раз в сутки (на протяжении 21 суток) внутримышечно вводили воду для инъекций в объеме, сопоставимом с таковым при введении исследуемых препаратов.

Расчет дозы исследуемого и референтного препаратов проводили, исходя из имеющихся в литературе данных относительно эффективности простатилена при применении в экспериментах на модели гиперплазии простаты у крыс, а также в соответствии с максимальной среднесуточной рекомендованной терапевтической дозой простатилена в клинике с учетом коэффициентов Рыболовлева Ю.Р. [9]. Исходя из этого, эффективная одноразовая доза исследуемого и референтного препаратов в виде готовой лекарственной формы (раствор для инъекций) составила 0.16 мл на 100 г массы тела

крысы, или 1.6 мл/кг (или в перерасчете на действующее вещество (пептиды) — 1.6 мг/кг).

Эффективность фармакологического действия исследуемых препаратов в условиях экспериментальной модели ГПЖ оценивали на 22 сутки после начала эксперимента по следующим показателям:

- диурез в условиях водной нагрузки (0.25 мл/кг) [10];
- анализ мочи: содержание белка в моче (определяли с помощью набора реактивов «Филисит-Диагностика») и активных лейкоцитов (путем окраски мочи метиленовым синим и микроскопии при увеличении  $\times 400$ ); результаты представлены в следующем виде: (-) — отсутствие лейкоцитов в поле зрения; (+) — 1-3 в поле зрения; (+ +) - 4-9 в поле зрения; (+ + +) - много;
- визуальная оценка предстательной железы;
- масса предстательной железы;
- объем предстательной железы;
- активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови (определяли с помощью набора реактивов «Филисит-Диагностика»).

Коэффициенты массы и объема органа (соответственно, МК и ОК), а также ингибирующий эффект (ИЭ) исследуемых препаратов рассчитывали по формуле:

$$\text{ИЭ (\%)} = \frac{M_T - M_{III}}{M_{III} - M_K} \times 100,$$

где:

- $M_m$  — масса органа после введения тестостерона;
- $M_{III}$  — масса органа после введения тестостерона + препарата;
- $M_K$  — масса органа животных в группе интактного контроля.

При исследовании острой токсичности мыши были распределены на 4 группы по 6 особей в каждой (1 группа — мыши-самцы, введение Простатилен, раствор для инъекций, производства АО «Лекхим-Харьков»; 2 группа — мыши-самки, введение препарата Простатилен, раствор для инъекций, производства АО «Лекхим-Харьков»; 3 группа — мыши-самцы, введение препарата Простатилен-Биофарма, порошок для инъекций; 4 группа — мыши-самки, введение препарата Простатилен-Биофарма, порошок для инъекций). Крысы были распределены на 2 группы по 6 особей в каждой (5 группа — крысы-самцы, введение препарата Простатилен, раствор для инъекций, производства АО «Лекхим-Харьков»; 6 группа — крысы-самцы, введение препарата Простатилен-Биофарма, порошок для инъекций).

Простатилен, раствор для инъекций, производства АО «Лекхим-Харьков» и препарат



сравнения (Простатилен-Биофарма, порошок для инъекций) животным вводили однократно в виде готовой лекарственной формы (раствор). Мышам препарат вводили внутривентриально, крысам — внутримышечно, в соответствии с общепринятыми методами.

Изучение острой токсичности исследуемого и референтного препаратов проводили в максимальном физиологически допустимом объеме их готовой лекарственной формы (раствор), который может быть введен животным с учетом пути введения [11]. Доза исследуемого и референтного препаратов составила: для мышей - 50.0 мл/кг, для крыс — 25.0 мл/кг, что в пересчете на действующее вещество (простатилен) составляет: для мышей — 50.0 мг/кг, для крыс — 25.0 мг/кг.

Наблюдение за животными проводили в течение 14 суток, ежедневно, учитывая их внешний вид, поведенческие реакции, отношение к воде и пище, а также динамику изменения массы тела. Последние три показателя определяли до применения препаратов, а также на 7 и 14 сутки после их введения.

Статистическая обработка полученных экспериментальных данных проводилась при помощи программы Statistica 6.0. В описательной статистике определяли среднее и стандартные ошибки среднего. Статистическая значимость различий между двумя связанными группами определялась с помощью критерия Стьюдента. Уровень достоверности был принят достаточным при  $p \leq 0.05$ .

*Результаты и их обсуждение*

Результаты изучения специфического фармакологического действия

Влияние препарата Простатилен, раствор для инъекций, (АО «Лекхим-Харьков») на показате-

ли мочевыделительной функции представлены в Табл. 1. Увеличение размеров предстательной железы в условиях 21-дневного введения тестостерона приводило к нарушениям мочеотделения у крыс. Диурез в группе животных контроля патологии после введения в течение 21 суток тестостерона достоверно уменьшился на 36.5 % по отношению к интактному контролю. В моче обнаруживались лейкоциты и белок.

В условиях патологии белок в моче обнаруживался у 4-х из 6-ти крыс, лейкоциты — у 5-ти, в то время как в группе интактного контроля следы белка были обнаружены у 2 животных. Как известно, явления лейкоцитоза секрета предстательной железы, лейкоцитурии и протеинурии характерны для заболеваний предстательной железы и являются лабораторными диагностическими тестами простатита, аденомы и склероза предстательной железы.

Введение животным препарата Простатилен, раствор для инъекций, (АО «Лекхим-Харьков») приводило к снижению выраженности протеинурии и лейкоцитурии. Проба на белок выявила уменьшение протеинурии на 60 % по отношению к группе патологии, содержание лейкоцитов снижалось на 55 %. У животных этой группы достоверно по отношению к группе патологии повышался диурез мочи (на 30 %). Указанные показатели не имели достоверных отличий от интактного контроля. Следовательно, меньшая выраженность гиперплазии предстательной железы под действием препарата Простатилен, раствор для инъекций, (АО «Лекхим-Харьков») приводит к меньшим патологическим изменениям мочеотделения (Рис. 1).

При введении референтного препарата (Простатилен-Биофарма, порошок для инъек-

Таблица 1

**Сравнительная оценка влияния препарата Простатилен (АО «Лекхим-Харьков») и референтного препарата Простатилен-Биофарма на показатели мочеиспускания и качественного состава мочи у крыс в условиях модели ГПЖ (n = 6)**

Показатель	Группа животных:			
	интактный контроль	контроль патологии	патология + Простатилен, раствор для инъекций (АО «Лекхим-Харьков»)	патология + Простатилен-Биофарма, порошок для инъекций (ОАО «Биофарма»)
диурез, мл	10.03 ± 0.75	6.37 ± 0.33*	**9.03 ± 0.61	**9.07 ± 0.73***
содержание белка в моче, мг/мл	0.12 ± 0.08	1.28 ± 0.29*	**0.48 ± 0.16	**0.50 ± 0.11***
содержание лейкоцитов в моче, к-во + /животное	0.33 ± 0.21	1.5 ± 0.34*	**0.67 ± 0.21	**0.72 ± 0.17***

*Примечания:*

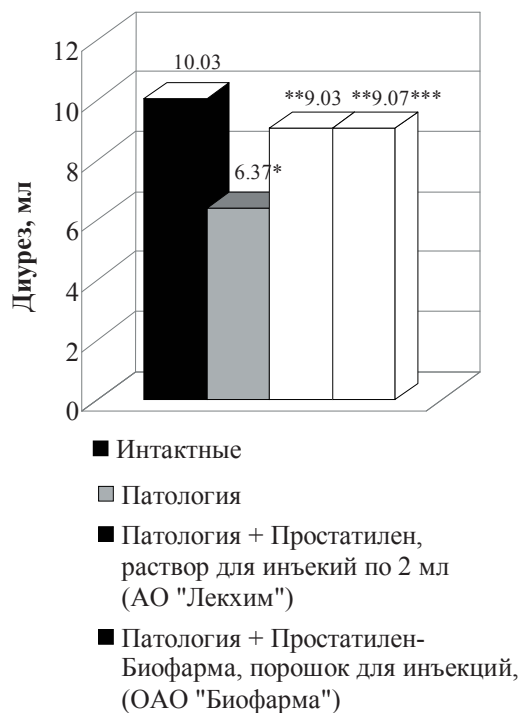
- \* — достоверность различия по отношению к интактному контролю,  $p \leq 0.05$ ;
- \*\* — достоверность различия по отношению к контролю патологии,  $p \leq 0.05$ ;
- \*\*\* — отсутствие достоверного различия по отношению к группе тест-препарата,  $p \geq 0.05$

ций) установлены аналогичные закономерности; они имели одинаковую с тест-препаратом выраженность (указанные показатели не имели достоверных отличий от группы, которой вводили тест-препарат).

Таким образом, тест-препарат и референтный препарат оказывали одинаковое влияние на показатели мочеиспускания и качественный состав мочи у крыс на модели гиперплазии предстательной железы.

При проведении визуальной оценки предстательной железы животных группы интактного контроля установлено, что она бледно-розового цвета, равномерно эластична, без участков уплотнения, ее относительная масса составила  $(0.092 \pm 0.008)$  г/100 г массы тела. В группе патологии предстательная железа имела бледный цвет, отека, увеличена в размерах по сравнению с интактными животными.

Рисунок 1



#### Сравнительная оценка влияния препарата Простатин (АО «Лекхим-Харьков») и референтного препарата Простатин-Биофарма на показатели мочеиспускания и качественного состава мочи у крыс в условиях модели ГПЖ

Примечания:

- \* — достоверность различия по отношению к интактному контролю,  $p \leq 0.05$ ;
- \*\* — достоверность различия по отношению к контролю патологии,  $p \leq 0.05$ ;
- \*\*\* — отсутствие достоверного различия по отношению к группе тест-препарата,  $p \geq 0.05$ .

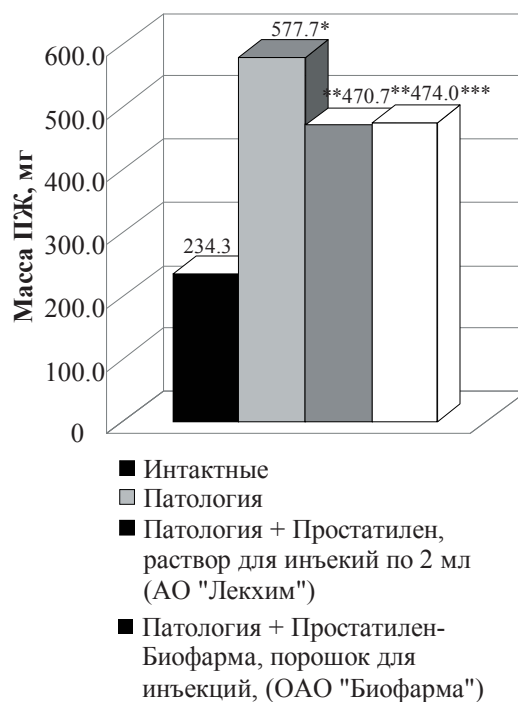
У животных 3 и 4 групп (Простатин, раствор для инъекций, АО «Лекхим-Харьков» и

Простатин-Биофарма, порошок для инъекций, соответственно) предстательные железы не отекают; в меньшей степени увеличены в размерах по сравнению с животными группы патологии.

Определение массы и объема предстательной железы показало, что в группе контроля патологии после введения в течение 21 суток тестостерона у животных достоверно в 2.5 раза увеличивалась масса и в 3.3 раза объем предстательной железы (Рис. 2, 3).

Следует отметить, что особенно увеличивалась ее вентральная, андрогензависимая, часть. Это свидетельствует о стимулирующем воздействии высоких доз тестостерона на этот орган. Предстательная железа является андрогензависимым органом, и на ее рост оказывает большое влияние тестостерон, который под воздействием фермента 5 $\alpha$ -редуктазы предстательной железы превращается в еще более активное производное — дигидротестостерон.

Рисунок 2

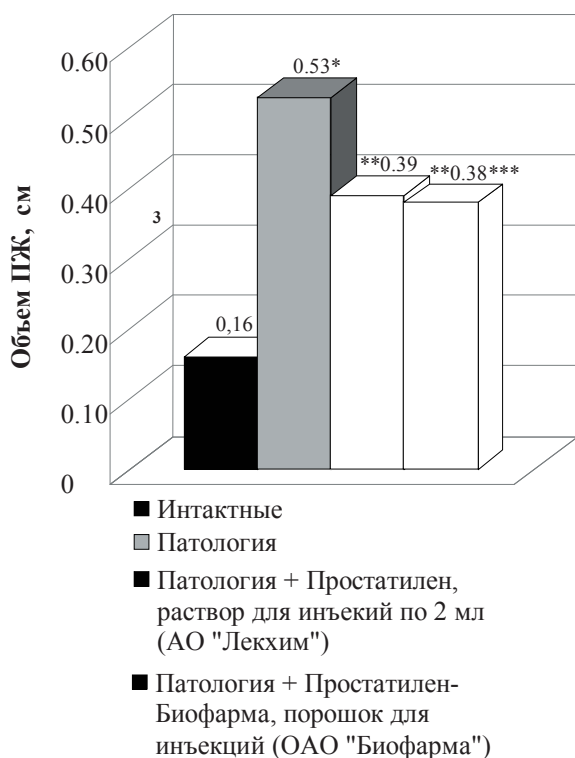


#### Сравнительная характеристика массы предстательной железы крыс под влиянием препарата Простатин (АО «Лекхим-Харьков») и референтного препарата Простатин-Биофарма на модели ГПЖ

Примечания:

- \* — достоверность различия по отношению к интактному контролю,  $p \leq 0.05$ ;
- \*\* — достоверность различия по отношению к контролю патологии,  $p \leq 0.05$ ;
- \*\*\* — отсутствие достоверного различия по отношению к группе тест-препарата,  $p \geq 0.05$ .

Рисунок 3



**Сравнительная характеристика объема предстательной железы крыс под влиянием препарата Простатилен (АО «Лекхим-Харьков») и референтного препарата Простатилен-Биофарма на модели ГПЖ**

*Примечания:*

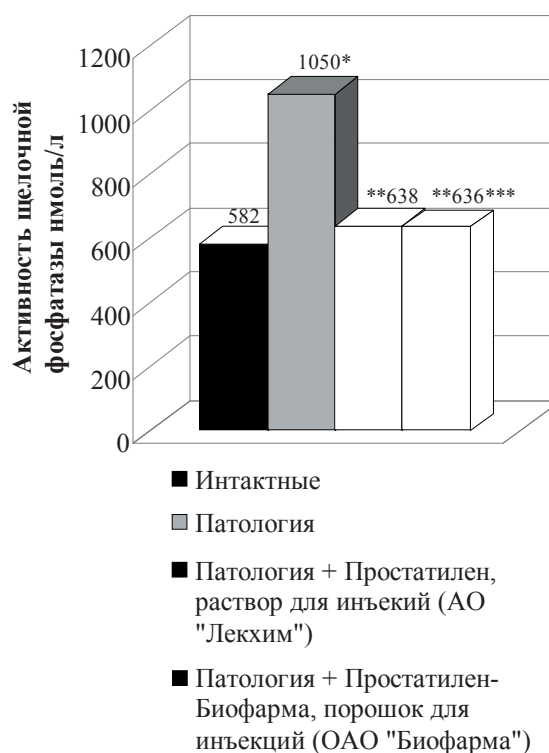
- \* — достоверность различия по отношению к интактному контролю,  $p \leq 0,05$ ;
- \*\* — достоверность различия по отношению к контролю патологии,  $p \leq 0,05$ ;
- \*\*\* — отсутствие достоверного различия по отношению к группе тест-препарата,  $p \geq 0,05$ .

Введение препарата Простатилен, раствор для инъекций, (АО «Лекхим-Харьков») частично предотвращало прирост объема предстательной железы, ее масса была достоверно ниже контроля патологии (на 18.52 %). Ингибирующий эффект препарата составил 47.05 %.

Отмечено также достоверное по отношению к группе патологии уменьшение прироста массы предстательной железы на 17.95 % при введении Простатилен-Биофарма, порошок для инъекций, (ОАО «Биофарма»). Ингибирующий эффект препарата составил 44.95 %. Указанные показатели не имели достоверных отличий от группы, которой вводили тест препарат.

Таким образом, препарат Простатилен, раствор для инъекций, (АО «Лекхим-Харьков») достоверно способствовал уменьшению массы и объема ПЖ в сравнении с нелечеными животными.

Рисунок 4



**Сравнительная оценка влияния препарата Простатилен (АО «Лекхим-Харьков») и референтного препарата Простатилен-Биофарма на изменения активности щелочной фосфатазы в крови у крыс в условиях модели ГПЖ**

*Примечания:*

- \* — достоверность различия по отношению к интактному контролю,  $p \leq 0.05$ ;
- \*\* — достоверность различия по отношению к контролю патологии,  $p \leq 0.05$ ;
- \*\*\* — отсутствие достоверного различия по отношению к группе тест-препарата,  $p \geq 0.05$ .

Референтный препарат (Простатилен-Биофарма, порошок для инъекций) также приводил к уменьшению массы и объема ПЖ на том же уровне, что и тест-препарат.

Кроме того, в сыворотке крови определяли активность щелочной фосфатазы. Ее повышение в сыворотке крови является следствием нарушения целостности клеточной мембраны при различных воспалительных реакциях, что отражает компенсаторные реакции, направленные на нейтрализацию патологического фактора и поддержание обменного гомеостаза [12].

В результате проведенных исследований установлено, что активность щелочной фосфатазы в группе патологии достоверно увеличилась по отношению к интактным животным (на 37.7 %). Введение препарата Простатилен, раствор для инъекций, (АО «Лекхим-Харьков»), привело к снижению активности щелочной фосфатазы

на 40.2 % по сравнению с группой патологии ( $p \leq 0.05$ ). Референтный препарат оказал аналогичное действие на активность щелочной фосфатазы; величина активности в этой группе животных достоверно ( $p \geq 0.05$ ) не отличалась от показателей группы тест-препарата.

Таким образом, тест-препарат и референтный препарат оказывали выраженное в одинаковой мере позитивное влияние на активность щелочной фосфатазы в крови, а, следовательно, и на воспалительный процесс (Рис. 4.).

#### Результаты исследования острой токсичности

Исследование острой токсичности показало, что препарат Простатилен, раствор для инъекций, производства АО «Лекхим-Харьков», также как и препарат Простатилен-Биофарма, порошок для инъекций, при однократном внутривнутрибрюшинном введении мышам в дозе 50.0 мл/кг по готовой лекарственной форме (раствор), не вызывают у животных видимых признаков токсичности. Сразу после введения препаратов у некоторых животных отмечалось лишь кратковременное снижение двигательной активности, небольшое учащение дыхания и нежелание принимать пищу и воду, что вызвано, по-видимому, дискомфортом, связанным с внутривнутрибрюшинным введением большого объема препарата. В дальнейшем, приблизительно в течение 45 мин, эти явления полностью исчезали. Поведенческие реакции и общее состояние животных в течение последующих 6 часов не отличалось от исходного (мышы умеренно подвижны, охотно принимали воду и пищу, шерстный покров характеризуется как блестящий и гладкий, слизистые рта и носа без видимых изменений). В течение последующих 14 суток наблюдения поведенческие реакции и общее состояние мышышей оставалось в норме.

При определении массы тела у всех подопытных мышышей было установлено, что в течение эксперимента отмечается умеренное, по отношению к исходному уровню (до введения препаратов), ее увеличение. У мышышей, получавших исследуемый препарат и препарат сравнения, на 14 сутки наблюдения средний прирост массы тела относительно исходной составил соответственно: самки — (47-48) %, самцы — (27-34) %. Это соотносится с показателями физиологической нормы для данного вида животных.

Достоверных различий в приросте массы тела в группе мышышей, получавших исследуемый препарат, по сравнению с референтным препаратом, не выявлено.

Опыты, проведенные на крысах показали, что тест-препарат Простатилен, раствор для инъекций (АО «Лекхим-Харьков»), также как и референс-препарат Простатилен-Биофарма, порошок для инъекций, при однократном внутримышечном введении в дозе 25.0 мл/кг по готовой лекарственной форме (раствор), не вызывает видимых признаков токсического действия. Общее состояние и поведенческие реакции у крыс после введения препаратов полностью совпадали с таковыми, которые наблюдались при исследовании на мышах. При определении массы тела крыс установлено, что на 14 сутки наблюдения средний прирост массы тела относительно исходной находился в пределах физиологической нормы и составил, соответственно, (15-17) %.

При внутримышечном введении препаратов Простатилен, раствор для инъекций (АО «Лекхим-Харьков») и Простатилен-Биофарма, порошок для инъекций, не отмечено местнораздражающего действия в месте их введения.

Важно также отметить, что в течение всего периода наблюдения за подопытными мышами и крысами (14 суток) ни в одной из групп жи-

Таблица 2

**Сравнительная оценка показателей острой токсичности препарата Простатилен, (АО «Лекхим-Харьков»), и референтного препарата – Простатилен-Биофарма при однократном внутривнутрибрюшинном (мышы) и внутримышечном (крысы) применении (n=6)**

Препарат	Животные		Доза		Гибель животных		LD <sub>50</sub> , мг/кг
	вид	пол	по готовой лек. форме, мл/кг	по простатилену, мг/кг	погибшие/общее	% гибели	
Простатилен, раствор для инъекций (АО «Лекхим-Харьков»)	мышы	самцы, самки	50.0	50.0	0/6	0	>50.0
	крысы	самцы	25.0	25.0	0/6	0	>25.0
Простатилен-Биофарма, порошок для инъекций (ОАО «Биофарма»)	мышы	самцы, самки	50.0	50.0	0/6	0	>50.0
	крысы	самцы	25.0	25.0	0/6	0	>25.0



вотных, получавших как тест-препарат, так и референс-препарат, не отмечалось летальных исходов (Табл. 2).

Результаты, полученные при изучении острой токсичности, позволяют, исходя из общепринятой классификации [13], отнести и исследуемый препарат Простатилен, раствор для инъекций (АО «Лекхим-Харьков»), и референтный препарат Простатилен-Биофарма, порошок для инъекций (ОАО «Биофарма»), к группе малотоксичных веществ.

**Выводы**

1. Установлено, что препарат Простатилен, раствор для инъекций, (АО «Лекхим-Харьков») в условиях модели гиперплазии предстательной железы у крыс на 22 сутки эксперимента:

- восстанавливает диурез (на фоне водной нагрузки) до уровня интактных животных;
- уменьшает массу и объем предстательной железы (в 1.22 и 1.36 раза, соответственно); ингибирующий эффект препарата составляет 47.05%;
- снижает повышенную активность щелочной фосфатазы в крови на 39.23 % по сравнению с контролем патологии, что свидетельствует о противовоспалительном действии препарата.

2. Препарат Простатилен, раствор для инъекций, (АО «Лекхим-Харьков») по изученным видам фармакологического действия не отличается от референтного препарата Простатилен-Биофарма, порошок для инъекций, (ОАО «Биофарма»). Достоверных различий не выявлено.

3. При изучении острой токсичности установлено, что однократное внутрибрюшинное и внутримышечное введение готовой лекарственной формы исследуемого препарата (раствор) в максимально допустимой (физиологической) дозе мышам и крысам (соответственно, 1.0 мл/животное и 5.0 мл/животное) хорошо переносится животными, не изменяет их поведенческие реакции и не вызывает гибели. Препарат Простатилен, раствор для инъекций, (АО «Лекхим-Харьков») соответствует IV классу токсичности, который характеризуется как малотоксичные вещества. Различий в показателях острой токсичности исследуемого препарата и его аналога Простатилен-Биофарма, порошок для инъекций (ОАО «Биофарма») не выявлено.

4. Препарат Простатилен, раствор для инъекций, будет внедрен на АО «Лекхим-Харьков», что позволит расширить номенклатуру отече-

ственных препаратов для лечения гиперплазии предстательной железы.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Школьников М.Е. Ноктурия у больных доброкачественной гиперплазией простаты (обзор литературы) [Электронный ресурс] / М.Е. Школьников, В.Р. Якушкин. — Режим доступа: [http://www.pharmateca.ru/magazines/source/2008/spec1/ft2008spec1\\_is11.pdf](http://www.pharmateca.ru/magazines/source/2008/spec1/ft2008spec1_is11.pdf)
2. Страчунский Л.С. Фармакоэпидемиология хронического простатита при терапии в амбулаторных условиях / Л.С. Страчунский, Е.В. Искоростинский // Андрология и генитальная хирургия. - 2004. - № 1/2 - С. 40-43.
3. Дремова Н.Б. Средства для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы / Н.Б. Дремова, А.И. Овод // В мире лекарств. — 2000. — № 2. - С. 51-54.
4. Применение простатилена с заболеваниями предстательной железы А.Ф. Возианов, И.И. Горпинченко, Н.И. Бойко [и др.] // Урология и нефрология. — 1991. - № 6. — С. 43-46.
5. Простатопротекторы / [С.М. Дрогозов, Т.А. Бухтиярова, В.В. Россихин и др.]. — Х.: ООО Производственное предприятие Пляяда, 2005. — 184 с.
6. Почему «Простатилен» так эффективен? Интервью с профессором Бойко [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.podrobnosti.ua/health/2009/11/02/640725.html>.
7. European convention for the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. — Strasbourg, 1986. — 52 p.
8. Экспериментальные модели для изучения средств лечения гиперплазии предстательной железы: методические рекомендации / [Т.Б. Бухтиярова, С.М. Дрогозов, А.Г. Резников и др.]. - К.: Авиценна, 2003. — 24 с.
9. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. - 1979. - № 6. - С. 1513-1516.
10. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В.В. Гацура. - М.: Медицина, 1974. — 143 с.
11. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; під ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова — К.: Авіцена, 2001. — 528 с.
12. Saunders manual of clinical laboratory science; ed. by Craig A., Lehmann Ph. — CC (NRCC), 1998. — 450 p.
13. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых промышленных химических веществ / К.К. Сидоров. - М., 1973. - Вып. 13. - С. 47-51.

УДК 615.256.4:615.451].015.11

**Резюме**

Маслова Н.Ф., Літвінова О.В., Кальницька А.О., Клишко Д.Ю.  
 Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції призначення»  
 Національний фармацевтичний університет  
**Эффективность препарата Простатилен, розчин для ін'єкцій, на моделі гіперплазії передміхурової залози та його гостра токсичність**

При вивченні специфічної фармакологічної дії на моделі гіперплазії передміхурової залози у щурів встановлено, що Простатилен, розчин для ін'єкцій, (АО «Лекхим-Харків») відновлює діурез (на тлі водного навантаження) до рівня інтактних тварин; зменшує масу і об'єм передміхурової залози; знижує підвищену активність лужної фосфатази в крові в порівнянні з контролем патології. За вивченими видами фармакологічної дії досліджуванний препарат не відрізняється від препарату Простатилен-біофарма, порошок



для ін'єкцій, виробництва ВАТ «Біофарма». Дослідження гострої токсичності, проведене на двох видах тварин (миші, щури) при двох шляхах введення (внутрішньоочеревинне, внутрішньом'язове), показало, що вивчені препарати малотоксичні, однаково добре переносяться та не викликають загибелі тварин.

**Ключові слова:** гіперплазія передміхурової залози, Простатілен, розчин для ін'єкцій, маса та об'єм передміхурової залози, діурез, токсичність.

UDK 615.256.4:615.451].015.11

*Summary*

Maslova N.F., Litvinova E.V., Kalnitskaya A.A., Klyzhko D.Yu.

State Enterprise «State Scientific Center of Drugs and Medical Products», Kharkov

National University of Pharmacy, Kharkiv

**Efficacy of Prostatilen, solution for injection, on the model of prostatic hyperplasia and its acute toxicity**

One of approaches at the treatment of patients with chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia was found the use of drugs at the base of a complex of peptides, which have been isolated from the prostate gland of cattle (Prostatilen, Vitaprost, Raveron), and which have been manufactured in the form of lyophilized powder for injection. The purpose of this study was to investigate the pharmacological activity and acute toxicity Prostatilen, domestic preparation, solution for injection (JSC «Lekhim-Kharkiv»). Experimental prostatic hyperplasia has been caused by subcutaneous administration of testosterone to rats for 21 days. In the study of a specific pharmacological effect on the model of prostatic hyperplasia at rats it has been found that Prostatilen, solution for injection (JSC «Lekhim-Kharkov»), restored diuresis (against water load) to the level

of intact animals, reduced the mass and volume of an enlarged prostate gland at the pathology, reduced high activity of alkaline phosphatase in the blood compared to the control of pathology. On the studied pharmacological effects it has been found no different from Prostatilen - Biopharma, powder for injection (JSC «Biopharma»). Study of acute toxicity, which has been conducted on two species of animals (mice, rats), with two routes of administration (intraperitoneal, intramuscular), showed that these drugs had low toxicity and were equally well tolerated and did not cause the death of animals. The above leads to the conclusion that Prostatilen, solution for injection, could be recommended for the treatment of chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia as an effective and safe remedy.

**Keywords:** prostatic hyperplasia, Prostatilen, solution for injection, mass and volume of the prostate gland, diuresis, toxicity.

**Маслова Наталья Федоровна.** Д.б.н. (1994). Професор (2000). Учений секретарь ГП ГНЦЛС.

**Литвинова Елена Вячеславовна.** К.б.н. Ст. науч. сотр. Доцент Национального фармацевтического университета.

**Кальницкая Алина Александровна.** Мл. науч. сотр. лаборатории биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС.

**Кльжско Диана Юрьевна.** Мл. науч. сотр. лаборатории биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС.

УДК 615.015.23:615.21/26:577.175.14

Щокіна К.Г.

Національний фармацевтичний університет

**Дослідження хондропротекторних і протизапальних властивостей рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1**

Представлено результати вивчення хондропротекторних властивостей оригінального рекомбінантного антагоніста рецепторів ІЛ-1 (АРІА-1) на моделі системного стероїдного остеоартриту (ССО) у щурів. Визначено, що в умовах ССО під впливом препарату знижувався вміст усіх маркерів метаболізму сполучної тканини у сироватці крові тварин, особливо хондроїтинсульфатів і сіалових кислот. За впливом на рівень основних метаболітів сполучної тканини АРІА-1 переважав глюкозаміна гідрохлорид. Також АРІА-1 достовірно знижував загальну суму глікозаміногліканів за рахунок зменшення фракції хондроїтин-6-сульфатів, вміст яких досягає рівня інтактних тварин. АРІА-1 позитивно впливав на загальну суму та фракції глікозаміногліканів у сироватці крові, уповільнював розвиток запальних і деструктивних процесів у тканині хряща на рівні еталонного хондропротектору глюкозаміну гідрохлориду. Аналіз біохімічних даних на тлі експериментального остеоартриту дозволяє зробити висновок про високий хондропротекторний і протизапальний потенціал АРІА-1.

**Ключові слова:** АРІА-1, остеоартрит, хондропротекторна дія, протизапальна дія.

Остеоартрит є одним з найбільш розповсюджених захворювань, являє собою медичну та соціально-економічну проблему та посідає одне із перших місць серед причин тривалої непрацездатності населення у світі. Захворюваність на остеоартрит невинно прогресує [5, 12]. За даними ВООЗ, на остеоартрит страждають (6.4-12) % населення планети. Загальна кількість хворих на остеоартрит в Україні перевищує

1 203 000 осіб. У віці понад 60 років різні прояви остеоартриту спостерігаються практично у кожної людини, тому пошук нових хондропротекторів є актуальним завданням фармакології та медицини [8].

Дедалі більше привертають увагу цитокінові механізми розвитку остеоартриту. Відомо, що прозапальний інтерлейкін-1 (ІЛ-1) у клітинах кісткової та хрящової тканин стимулює про-

дукцію хондроцитами протеаз, збільшує продукцію простагландину  $E_2$ , посилює проліферацію синовіальних фібробластів і хондроцитів. У м'язовій тканині під впливом ІЛ-1 відбувається протеоліз м'язів, стимуляція синтезу простагландину  $E_2$ . Під впливом ІЛ-1 клітини сполучної тканини збільшують синтез одночасно колагену та колагенази, а також інших ферментів, а саме - нейтральної протеази та металопротеїнази [22]. За рахунок стимуляції проліферації та функціональної активності як остеобластів, так і остеокластів ІЛ-1 може, з одного боку, посилювати процеси утворення сполучної та кісткової тканин, з іншого — сприяти резорбції хряща та кістки [23]. Імовірно, ІЛ-1 здатний також втручатися в обмін глікозаміногліканів [21, 23]. Тобто можна припустити, що антагоніст рецепторів ІЛ-1 має виявляти хондропротекторні властивості.

Метою даної роботи є визначення хондропротекторних і протизапальних властивостей оригінального рекомбінантного антагоніста рецепторів ІЛ-1 (АРІЛ-1) на моделі системного стероїдного остеоартриту (ССО) у щурів, що дозволить експериментально обґрунтувати доцільність його застосування у хворих із дегенеративно-дистрофічними захворюваннями суглобів.

#### *Матеріали та методи*

Оригінальний рекомбінантний антагоніст рецепторів ІЛ-1 (АРІЛ-1) одержаний в НДІ особливо чистих біопрепаратів (Санкт-Петербург, Росія). Дослідження хондропротекторних і протизапальних властивостей АРІЛ-1 проводили на 50 щурах масою (250-300) г. Як препарат порівняння використано еталонний хондропротектор глюкозаміну гідрохлорид (ГА) [11]. АРІЛ-1 вводили підшкірно в умовно-ефективній дозі за протизапальною активністю 3 мг/кг, ГА перорально - у дозі 50 мг/кг ( $ED_{50}$  за протизапальною активністю).

Модель ССО [3, 17] відтворювали у модифікації [11] шляхом внутрішньом'язового трикратного введення дексаметазону у дозі 7 мг/кг з інтервалом в один тиждень. Для оцінки ступеня активності патологічного процесу на 4 тижень дослідження частину тварин контрольної групи (10 голів) виводили з експерименту з метою одержання біологічного матеріалу для проведення біохімічних досліджень.

Починаючи від 28 доби дослідження і протягом 4 тижнів проводили введення досліджуваних об'єктів 1 раз на добу. Протягом експерименту проводили клінічне спостереження за тваринами, контролювали функціональний

стан суглобів щурів (ступінь рухливості, стійкості до фізичного навантаження, набрякості, гіперемії).

Після закінчення введення досліджуваних препаратів (на 56 добу експерименту) тварин виводили з експерименту та відбирали біоматеріал для клінічних і біохімічних досліджень.

У ході дослідження проводилося визначення таких біохімічних показників: вміст сіалових кислот (СК) у сироватці крові за методом Гесса [2, 6], вміст глікопротеїнів (ГП) у сироватці крові за реакцією з молібденово-сірчанокислим реактивом за методом Штейнберга-Доценко [9], вміст хондроїтинсульфатів (ХС) у сироватці крові за Л.І. Слуцьким [15, 19], вміст загальної суми та фракцій глікозаміногліканів (ГАГ) у сироватці крові за реакцією осадження з розчином резоксиму за методом М.Р. Штерна і співавт. [1] у модифікації [11], а також вміст ендogenous *N*-ацетилглюкозаміну (*N*-ацГА) у сироватці крові (загальна, вільна та зв'язана фракції) і тканинах суглобового хряща за реакцією взаємодії гексозаміну з ацетилацетоном та реактивом Ерліха у спиртовому середовищі [4, 15]. Досліджувані показники враховували як вихідні дані, для чого застосовували інтактних тварин на 28 (для групи контрольної патології) та 56 добу дослідження.

Для статистичної обробки результатів, наведених у вигляді: середнє  $\pm$  стандартна похибка середнього, використовували *t*-критерій Ст'юдента [7, 16, 18].

#### *Результати досліджень та їх обговорення*

Результати експерименту свідчать, що у всіх тварин після триразового введення дексаметазону виникали клінічні ознаки ураження опорно-рухової системи. Перш за все, тварини були млявими і малорухливими. Спостерігалась набряклість колінних суглобів, зниження в них амплітуди руху, важкорухливість, зменшення толерантності до фізичного навантаження. Крім цього, відзначалось зниження апетиту та порушення шерстяного покриву. Надалі та до закінчення експерименту спостерігалась типова клінічна картина розвитку ССО.

У щурів із ССО, які одержували АРІЛ-1, починаючи від другого тижня введення, було відмічено значущі зміни у функціональному стані. У щурів посилювалася рухлива активність, підвищувалася толерантність до фізичних навантажень, візуально нормалізувався стан суглобів, підвищувався апетит. При введенні референс-препарату ГА функціональний стан тварин відрізнявся від групи контрольної патології дещо меншою мірою.

На тлі введення дексаметазону відбувалося постійне зростання маси тіла, яке було статистично значущим щодо початкових даних і показників інтактної групи (Табл. 1).

Ці зміни відповідають особливостям фармакодинаміки глюкокортикостероїдів. Максимальні показники маси тіла (збільшення у середньому на 86.2 г, або на 22.4 %) спостерігались у групі контрольної патології на 56 добу експерименту. Під впливом досліджуваних препаратів збільшення маси тіла тварин було вірогідно меншим, ніж у нелікованих тварин. Так, у разі застосування АРІА-1 маса піддослідних тварин зросла у середньому на 40.8 г (15.6 %) проти 46.9 г (18.1 %) на тлі ГА.

Параметрами оцінки ступеня хондропротекторної активності АРІА-1 були показники основних метаболітів сполучної тканини, такі як ХС, ГП і СК. Слід зазначити, що серед них найбільше значення при перебігу ССО має рівень ХС, оскільки він є основним ГАГ матриксу суглобового хряща. Порівняно із ХС такі показники, як ГП та СК є менш специфічними та більшою мірою відображають гострофазові патологічні процеси у сполучній тканині. Дані щодо вмісту основних метаболітів сполучної тканини у сироватці крові щурів із ССА під впливом експериментальної терапії наведено в Табл. 2.

Після введення дексаметазону у щурів контрольної групи відбувалося достовірне збільшення вмісту всіх метаболітів у порівнянні із групою інтактного контролю станом на 28 добу експерименту, що підтверджує розвиток патологічного процесу у сполучній тканині всіх досліджуваних тварин. Надалі ця тенденція зберігалася, і через 56 діб після початку дослідження рівень ХС і ГП збільшився в 1.4 і 1.6 рази, відповідно, порівняно з інтактними тваринами. Вміст СК дещо знизився та становив 5.0 ммоль/л, що в 1.4 разу більше порівняно з показником інтактної групи (Табл. 2).

Під впливом АРІА-1 спостерігалось помірне зниження вмісту всіх маркерів обміну сполучної тканини у сироватці крові тварин, особливо ХС та СК, при цьому спостерігались вірогідні відмінності відносно групи контрольної патології. Так, рівень ХС знижувався на 15 %, ГП — на 19 %, а СК — на 22 % (Табл. 2). Це, вочевидь, пов'язане із системним характером впливу АРІА-1 на обмінні процеси у сполучній тканині.

При застосуванні ГА динаміка показників метаболізму сполучної тканини у сироватці крові тварин за показником ХС була дещо більш виражена, ніж під впливом АРІА-1; за показниками ГП і СК була дещо менш вираженою, ніж під впливом АРІА-1, але вірогідних відмінностей між відповідними показниками не зафіксовано. При цьому вміст СК у щурів, лікованих ГА, вірогідно не відрізнявся від показника нелікованих щурів, на відміну від тварин, що отримували АРІА-1. Таким чином, за впливом на вміст основних метаболітів сполучної тканини у сироватці крові щурів зі стероїдним остеоартритом АРІА-1 достовірно не відрізнявся від ГА.

Найважливішим біохімічним показником, що характеризує інтенсивність патологічних змін у суглобових тканинах тварин із моделлю ССО, є загальна сума та фракції ГАГ у сироватці крові. Відомо, що в нормі основною фракцією ГАГ є гіалуронати та хондроїтин-6-сульфати. По мірі прогресування захворювання співвідношення фракцій даного маркеру зазнає специфічних змін, у результаті яких сума ГАГ збільшується за рахунок підвищення вмісту хондроїтин-4-сульфатів, оскільки саме цей ГАГ у найбільших кількостях міститься у хрящовому матриксі та вивільнюється з нього в результаті деструкції [13, 14].

При збільшенні тяжкості перебігу патологічного процесу спостерігається підвищення вмісту високосульфатованих фракцій ГАГ, що представлені переважно кератансульфатом. Таким

Таблиця 1

**Динаміка маси тіла щурів під впливом АРІА-1 та глюкозаміну гідрохлориду на тлі розвитку системного стероїдного артрозу ( $M \pm m$ )**

Умови досліджу	Маса тіла, г			
	вихідні дані	14 доба	28 доба	56 доба
інтактний контроль ( $n = 10$ )	261.2 $\pm$ 2.9	270.1 $\pm$ 3.5	276.5 $\pm$ 4.9*	287.4 $\pm$ 5.1*
контрольна патологія ( $n = 20$ )	263.1 $\pm$ 3.5	273.7 $\pm$ 4.8	290.8 $\pm$ 5.1*	322.3 $\pm$ 5.1*/**
АРІА-1 3.0 мг/кг ( $n = 10$ )	262.1 $\pm$ 3.0	272.0 $\pm$ 3.8	280.9 $\pm$ 4.3*	302.9 $\pm$ 2.9*/** #
глюкозаміну гідрохлорид 50.0 мг/кг ( $n = 10$ )	259.7 $\pm$ 2.7	270.3 $\pm$ 2.4	283.4 $\pm$ 3.5*	306.6 $\pm$ 3.6*/** #

Примітки:

Статистично значущі відмінності ( $p \leq 0.05$ ):

\* — із вихідними даними;

\*\* — із групою інтактних тварин;

# — із групою контрольної патології.

чином, аналіз співвідношення різних фракцій ГАГ, а також вміст їх загальної суми у сироватці крові дозволяє оцінити характер перебігу остеоартриту й ефективність лікування.

Результати змін фракційного складу та сумарного вмісту ГАГ у сироватці крові щурів із ССО під впливом АРІА-1 наведено в Табл. 3.

Аналіз даних Табл. 3 свідчить, що у нормі в інтактних тварин на фракцію гіалуронатів і хондроїтин-6-сульфатів припадає 60 % від загальної суми ГАГ, на фракцію хондроїтин-4-сульфатів — 33.5 % і на високосульфатовану фракцію ГАГ — 6.5 %. При розвитку патології (28 доба експерименту) спостерігалось не тільки достовірне збільшення суми ГАГ у порівнян-

ні з інтактними тваринами, але й зміна відсоткового співвідношення фракцій — на частку хондроїтин-4-сульфатів припадало вже 40 % від загальної суми ГАГ. При подальшому розвитку модельної патології (56 доба експерименту) дана тенденція зберігалася. Загальна сума ГАГ у порівнянні з вихідними даними збільшувалася в 1.4 рази, переважно за рахунок хондроїтин-4-сульфатів, на частку яких припадало понад 43 % від загальної суми ГАГ.

Рівень високосульфатованих ГАГ при перебігу ССО мав незначну тенденцію до зростання та не досягав достовірних відмінностей у порівнянні з інтактною групою навіть на 56 добу експерименту. Таким чином, даний показник зазнавав

Таблиця 2

**Вміст основних метаболітів сполучної тканини у сироватці крові щурів з експериментальним артрозом під впливом АРІА-1 та глюкозаміну гідрохлориду ( $M \pm m$ )**

Умови досліджу	Хондроїтин-сульфати, г/л	Глікопротеїни, г/л	Сіалові кислоти, ммоль/л
вихідні дані			
інтактний контроль ( $n = 10$ )	0.302±0.018	2.65±0.14	3.49±0.17
28 доба			
контрольна патологія ( $n = 10$ )	0.418±0.025*	4.03±0.29*	5.24±0.32*
56 доба			
контрольна патологія ( $n = 10$ )	0.434±0.026*	4.22±0.39*	5.03±0.20*
АРІА-1 3.0 мг/кг ( $n = 10$ )	0.367±0.015 #	3.28±0.29	4.06±0.27 #
глюкозаміну гідрохлорид 50.0 мг/кг ( $n = 10$ )	0.343±0.030 #	3.45±0.31	4.37±0.39

Примітки:

Статистично значущі відмінності ( $p \leq 0.05$ ):

\* — із вихідними даними;

# — із групою контрольної патології.

Таблиця 3

**Фракційний склад та сумарний вміст глікозаміногліканів у сироватці крові щурів з експериментальним остеоартритом під впливом АРІА-1 та глюкозаміну гідрохлориду ( $M \pm m$ )**

Умови досліджу	Вміст фракцій глікозаміногліканів, г/л			Сумарний вміст глікозаміногліканів, г/л
	гіалуронати та хондроїтин-6-сульфати	хондроїтин-4-сульфат	високосульфатовані глікозаміноглікани	
вихідні дані				
інтактний контроль ( $n = 10$ )	0.195±0.013	0.109±0.008	0.021±0.002	0.325±0.023
28 доба				
контрольна патологія ( $n = 10$ )	0.236±0.022*	0.176±0.016*	0.023±0.002	0.435±0.040*
56 доба				
контрольна патологія ( $n = 10$ )	0.233±0.014	0.195±0.012*	0.025±0.002	0.453±0.028*
АРІА-1 3.0 мг/кг ( $n = 10$ )	0.199±0.011	0.152±0.009*#@	0.024±0.001	0.375±0.021 #
глюкозаміну гідрохлорид 50.0 мг/кг ( $n = 10$ )	0.207±0.012	0.126±0.007 #	0.020±0.002 #	0.354±0.021 #

Примітки:

Статистично значущі відмінності ( $p \leq 0.05$ ):

\* — із групою інтактних тварин;

# — із групою контрольної патології;

@ — із групою глюкозаміну гідрохлориду.



менших змін порівняно з іншими фракціями, що пояснюється значно меншим вмістом високосульфатованих ГАГ у структурах хрящового матриксу у порівнянні із ХС і свідчить про помірний ступінь тяжкості експериментального ураження суглобів.

АРІА-1 достовірно знижував загальну суму ГАГ відносно контрольної патології не тільки за рахунок зменшення хондроїтин-4-сульфатів, але також за рахунок зменшення фракції хондроїтин-6-сульфатів, вміст яких досягав рівня інтактних тварин. Варто наголосити, що співвідношення фракцій при цьому практично не змінювалося, і вищезазначені зміни носили достовірний характер у порівнянні із групою контрольної патології тільки в аспекті динаміки хондроїтин-4-сульфатів.

При застосуванні ГА спостерігалась аналогічна динаміка даних показників.

ГА та АРІА-1 позитивно впливали на загальну суму та фракції ГАГ у сироватці крові, наближаючи їх до нормального рівня, і знижуючи обидві хондроїтинвмісні фракції ГАГ у порівнянні з нелікованими тваринами.

Також було вивчено показники обміну ендогенного N-ацГА в організмі щурів з експериментальним артрозом під впливом досліджуваного та референтного препаратів (Табл. 4). Дані показники можна розглядати як неспецифічні інформативні маркери деструктивних процесів сполучної тканини та ефективності фармакотерапії [15].

Результати свідчать, що у тварин контрольної групи станом на 28 добу експерименту спостерігалось достовірне підвищення у сироватці крові вмісту як загальної (в 1.2 рази), так і зв'язаної (в 1.3 рази) фракцій N-ацГА у порівнянні з ін-

тактними щурами. Рівень же вільної форми N-ацГА хоча й мав тенденцію до зниження, але достовірно не відрізнявся від показника інтактної групи. Також відзначалося достовірне зниження (в 1.3 рази) вмісту N-ацГА у гомогенаті хрящової тканини щурів даної групи.

Наведені дані свідчать про деструктивні процеси у матриксі суглобового хряща та вихід зруйнованих залишків біополімерів (протеоглікани, ГАГ тощо) до кровоносного русла, а в їхньому складі й N-ацГА. У зв'язку з цим вміст даного гексозаміну у крові підвищується саме за рахунок зв'язаної фракції, що відображає інтенсивність процесів деструкції суглобового хряща.

На відміну від цього, рівень вільного N-ацГА відбиває інтенсивність регенераторних процесів у сполучнотканинних елементах організму. Зниження його вмісту може пояснюватися захопленням хондроцитами та синовіоцитами із подальшим включенням у процеси біосинтезу новоутворених ГАГ. Таким чином, чим менше вміст даної фракції, тим менше регенеративних можливостей у пошкодженій хрящової тканини.

При перебігу ССО вищеописана картина посилювалася, і на 56 добу дослідження у групі контрольної патології вміст N-ацГА у тканинах суглобового хряща знизився в 1.5 рази. При цьому вміст загального N-ацГА у сироватці крові контрольної групи дещо зменшувався і вже не мав достовірних відмінностей у порівнянні з інтактною групою. Проте, рівень зв'язаного N-ацГА, як і раніше, залишався підвищеним в 1.3 рази. Вміст вільної фракції аміноцукру знижувався ще більше та досягав рівня 1.0 ммоль/л, що в 1.9 рази менше, ніж у гру-

Таблиця 4

**Показники обміну ендогенного N-ацетилглюкозаміну в щурів з експериментальним артрозом під впливом АРІА-1 та глюकोзаміну гідрохлориду ( $M \pm m$ )**

Умови досліджу	Вміст ендогенного N-ацетилглюкозаміну			
	сироватка крові, ммоль/л			суглобовий хрящ, мг/г
	загальний	зв'язаний	вільний	
<i>вихідні дані</i>				
інтактний контроль (n = 10)	7.18±0.50	5.25±0.33	1.93±0.19	0.223±0.009
<i>28 доба</i>				
контрольна патологія (n = 10)	8.48±0.44*	6.87±0.43*	1.61±0.18	0.173±0.011*
<i>56 доба</i>				
контрольна патологія (n = 10)	8.02±0.26	6.99±0.24*	1.03±0.08*	0.148±0.013*
АРІА-1 3.0 мг/кг (n = 10)	7.76±0.49	6.10±0.40	1.66±0.11**	0.203±0.018**
глюкозаміну гідрохлорид 50.0 мг/кг (n = 10)	7.61±0.68	5.89±0.52	1.72±0.15**	0.212±0.019**

Примітки:

Статистично значущі відмінності ( $p \leq 0.05$ ):

\* — із групою інтактних тварин;

\*\* — із групою контрольної патології.



пі інтактного контролю і в 1.6 рази менше, ніж станом на 28 добу експерименту. Таким чином, регенераторний потенціал хрящової тканини був значно знижений.

При застосуванні для лікування тварин АРІА-1 виявлялася позитивна динаміка вмісту N-ацГА у сироватці крові щурів за всіма фракціями, оскільки одержані показники мали тенденцію до нормалізації та достовірно відрізнялись від відповідних показників групи контрольної патології (за винятком вільної фракції). При цьому рівень вільного N-ацГА збільшувався в 1.7 рази у порівнянні з нелікованими тваринами, що, у свою чергу, говорить про збільшення регенераторного потенціалу хрящової тканини щурів даної групи. Наведена картина підтверджується результатами аналізу вмісту N-ацГА у хрящовій тканині, де рівень гексозаміну досягав 0.203 мг/г (достовірно не відрізнявся від інтактною групи) і достовірно (в 1,4 рази) перевищував показники групи контрольної патології.

Аналогічна ситуація, але дещо більш виражена, спостерігалася при застосуванні референс-препарату ГА. Показники вмісту загальної та зв'язаної фракцій N-ацГА у сироватці крові також знижувались до показників нелікованих тварин. Проте, показники вмісту зв'язаної фракції та N-ацГА хрящової тканини вірогідно підвищувались і знаходились на рівні тварин, які отримували АРІА-1. Таким чином, за впливом на показники обміну N-ацГА АРІА-1 незначно поступається активності ГА, без статистично значущих відхилень, що говорить про певний вплив препарату на зниження інтенсивності деструктивних процесів у тканинах суглобів тварин із ССО та підвищення регенераторних можливостей суглобового хряща.

Слід зазначити, що позитивна динаміка показників обміну ендогенного N-ацГА, що певною мірою спостерігалася при введенні АРІА-1, імовірно, пов'язана з особливостями його фармакодинаміки, у якій серед базових фармакологічних ефектів можна виділити протизапальний, антиоксидантний, мембраностабілізуювальний, що забезпечує хондропротекторний вплив на структури суглобових тканин щурів на тлі розвитку ССО.

#### Висновки

На моделі системного стероїдного остеоартриту АРІА-1 сприяє покращенню функціональних показників стану тварин і нормалізації їх маси тіла, а саме, помірно знижує вміст усіх маркерів метаболізму сполучної тканини в сироватці крові тварин, особливо хондроїтинсульфатів і сіалових кислот, що можна пояснити системним характером впливу АРІА-1. За впливом на

рівень основних метаболітів сполучної тканини у сироватці крові щурів зі стероїдним остеоартритом АРІА-1 переважає глюкозаміну гідрохлорид. Також АРІА-1 сприяє достовірному зниженню загальної суми глікозаміногліканів відносно контрольної патології не тільки за рахунок зменшення хондроїтин-4-сульфатів, але й за рахунок зменшення фракції хондроїтин-6-сульфатів, вміст яких досягає рівня інтактних тварин. АРІА-1 позитивно впливає на загальну суму та фракції глікозаміногліканів у сироватці крові, уповільнює розвиток запальних і деструктивних процесів в тканині хряща на рівні еталонного хондропротектору глюкозаміну гідрохлориду. Таким чином, аналіз біохімічних даних на тлі експериментального остеоартриту дозволяє зробити висновок про високий хондропротекторний та протизапальний потенціал АРІА-1.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. А.с. 960626 СССР, МКИ<sup>3</sup> G 09 № 23/28. Способ определения гликозаминогликансульфатов в сыворотке крови / М.Р. Штерн, О.П. Тимошенко, Ф.С. Леонтьева, Г.Ф. Ключева (СССР). — Оубл. 23.09.82, бюл. № 35.
2. Біохімічні методи дослідження крові хворих: методичні рекомендації для лікарів хіміко-токсикологічних відділів державних лабораторій ветеринарної медицини України / [В.І. Левченко, Ю.М. Новожитская, В.В. Сахнюк та ін.]. — Київ, 2004. — 104 с.
3. Доклинические исследования лекарственных средств: методические рекомендации: [под ред. А.В. Стефанова]. — К: Авиценна, 2002. — 528 с.
4. Зупанець І.А. Уніфікація методів кількісного визначення ендогенного глюкозаміну у біологічному матеріалі / І.А. Зупанець, С.К. Шебеко // Фармаком. — 2005. — № 4. — С. 56-61.
5. Зупанець К.О. Дослідження впливу композиції на основі кверцетину та похідних глюкозаміну на процеси апоптозу хондроцитів в умовах розвитку експериментального остеоартриту / К.О. Зупанець, С.К. Шебеко, І.А. Отрیشко // Ліки України плюс. — 2010 — № 3 (12). — С. 47-50.
6. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справочник: в 2 т. — [2-е изд.]. — Мн.: Интерпресервис, 2003. — Т. 1. - 495 с.; Т. 2. — 463 с.
7. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
8. Медикаментозное лечение остеоартроза (остеоартрита) коленных и тазобедренных суставов / О. М. Лесняк, Д. М. Максимов, А. А. Попов [и др.] // Concilium-medicum. — 2005. — № 8. — С. 627-633.
9. Медицинские лабораторные технологии: справочник в 2 т. / [под ред. А.И. Карпищенко]. — СПб: Интермедика, 2002. — Т. 1. - 408 с.; Т. 2. — 600 с.
10. Королева С.В. Медикаментозное лечение остеоартроза (обзор литературы) / С.В. Королева, С.Е. Львов, Э.В. Григорьев // Травматология и ортопедия России. — 2006. — № 3. — С. 76-81.
11. Методические рекомендации по экспериментальному исследованию и клиническому изучению противоартрозных (хондромодулирующих) лекарственных средств / [И.А. Зупанець, Н.А. Корж, Н.В. Дедух и др.]. — К., 1999. — 56 с.
12. Насонова В.А. Проблема остеоартроза в начале XXI века / В.А. Насонова // Concilium-medicum. — 2000. — № 6. — С. 244-248.

13. Некачалов В.В. Патология костей и суставов: [руководство] / В.В. Некачалов. — СПб.: Сотис, 2000. — 288 с.
14. Остеоартроз: консервативная терапия: [монография] / [под ред. Н.А. Коржа, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца]. — Харьков: Золотые страницы, 2007. — 424 с.
15. Патент на корисну модель 29198 Україна. МПК<sup>7</sup> G 01N 33/48. Спосіб визначення фракцій сульфатованих гексозаміногліканів / Леонтєва Ф.С., Філіпенко В.А., Тимошенко О.П. та ін; заявники і патентовласники Державна установа «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка АМНУ»; Харківська державна зооветеринарна академія. — № у 200708505; заявл. 24.07.2007; опубл. 10.01.2008, Бюл. № 1.
16. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. — [3-е изд.]. — М.: МедиаСфера, 2006. — 312 с.
17. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / [под ред. Р.У. Хабриева]. — [2-е изд., перераб. и доп.]. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. — 832 с.
18. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. — [2-е изд., перераб. и доп.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 304 с.
19. Слудский Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани / Л.И. Слудский. — Л.: Медицина, 1969. — 427 с.
20. Modifications of Golgi Complex in Chondrocytes from Osteoarthrotic (OA) Rat Cartilage / [Kouri J.B., Rojas L., Perez E., Abbud-Lozooya K.A.] // J. Histochem. Cytochem. — 2002. — Vol. 50, №. 10. — P. 1333-1339.
21. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks / [H. Haibel, M. Rudwaleit, J. Listing et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2005. — Vol. 64, №. 2. — P. 296-298.
22. Pralnacasan, an inhibitor of interleukin-1beta converting enzyme, reduces joint damage in two murine models of osteoarthritis / [K. Rudolphi, N. Gerwin, N. Verzijl et al.] // Osteoarthritis Cartilage. — 2003. — Vol. 11, №. 6. — P. 738-746.
23. Production of interleukin-1 receptor antagonist by human articular chondrocytes / [G. Palmer, P.-A. Guerne, F. Mezin et al.] // Arthritis Res. — 2002. — Vol. 4, №. 3. — P. 226-231.

УДК 615.015.23:615.21/26:577.175.14

Резюме

Щекина Е.Г.

Национальный фармацевтический университет

**Исследование хондропротекторных и противовоспалительных свойств рекомбинантного антагониста рецепторов интерлейкина-1**

Представлены результаты изучения хондропротекторных свойств оригинального рекомбинантного антагониста рецепторов ИЛ-1 (АРИЛ-1) на модели системного стероидного остеоартрита (ССО) у крыс. Установлено, что в условиях ССО под влиянием препарата снижалось содержание всех маркеров метаболизма соединительной ткани в сыворотке крови животных, особенно хондроитинсульфатов

и сиаловых кислот. По влиянию на содержание основных метаболитов соединительной ткани АРИЛ-1 превосходил глюкозамина гидрохлорид. АРИЛ-1 также остоверно снижал общую сумму гликозаминогликанов относительно контрольной патологии за счет уменьшения фракции хондроитин-4-сульфатов и хондроитин-6-сульфатов, содержание которых достигает уровня интактных животных. АРИЛ-1 позитивно влиял на общую сумму и фракции гликозаминогликанов в сыворотке крови, замедлял развитие воспалительных и деструктивных процессов в ткани хряща на уровне глюкозамина гидрохлорида. Анализ биохимических данных на фоне ССО позволяет сделать вывод о высоком хондропротекторном и противовоспалительном потенциале АРИЛ-1.

*Ключевые слова:* АРИЛ-1, остеоартрит, хондропротекторное действие, противовоспалительное действие.

UDK 615.015.23:615.21/26:577.175.14

Summary

Shchokina K.G.

The National Pharmaceutical University

**Study of chondroprotective and anti-inflammatory effects of recombinant antagonist of interleukin-1 receptor**

An osteoarthritis was found to be one of the most common diseases, a medical and socio-economic problem and took one of the first places among the causes of long-term disability of population in the World. Therefore, the search for new chondroprotectors was an urgent task of pharmacology and medicine. More and more attention was devoted to the cytokine mechanisms of the development of osteoarthritis. It was known that proinflammatory interleukin-1 (IL-1) in cells of the bone and cartilage stimulated production of proteases by chondrocytes, increased production of prostaglandin E2, enhanced the proliferation of synovial fibroblasts and chondrocytes. It was possible therefore that antagonist of IL-1 receptors should show chondroprotective effects. Data of the study of chondroprotective effects of the original recombinant antagonist of IL-1 (ARIL-1) receptor on the model of systemic steroid osteoarthritis (STS) at rats have been presented. It was determined that in the STS under the influence of the drug has decreased the content of all markers of metabolism of connective tissue in blood serum of animals, especially chondroitinsulfate and sialic acids. At effect on the level of the major metabolites of connective tissue, ARIL-1 prevailed glucosamine hydrochloride. Also ARIL-1 significantly reduced the total amount of glycosaminoglycans by reducing the fraction of chondroitin-6-sulfate, content of which reached the level of intact animals. ARIL-1 positively influenced on the sum and fractions of glycosaminoglycans in serum, slowed down the development of inflammatory and destructive processes in cartilage tissue at the level of the reference chondroprotector glucosamine hydrochloride. Analysis of biochemical data against experimental osteoarthritis showed high chondroprotective and anti-inflammatory potential of ARIL-1.

*Keywords:* ARIL-1; osteoarthritis; chondroprotective effect, antiinflammatory effect.

**Щокіна Катерина Геннадіївна.** Д.фарм.н. Професор кафедри фармакології НФаУ.

## Медичне та фармацевтичне право, судова фармація

УДК 615.21

Шаповалов В.В., Шаповалова В.О., Мусоєв С.М.

Головне управління охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації

Харківська медична академія післядипломної освіти

Таджикський національний університет (м. Душанбе)

### Судова фармація: світові тенденції масштабів наркозлочинності та наркоманії за результатами узагальнення фактів вилучення із незаконного обігу заборонених психоактивних речовин

Проведено судово-фармацевтичний моніторинг масштабів наркозлочинності, наркоманії та незаконного обігу (із метою вживання та збуту) заборонених психоактивних речовин (ПАР) у США, Росії, Україні, Афганістані, Ізраїлі, Мексиці, Пакистані, Таджикистані, Казахстані, а також в інших країнах, що є членами ООН та ЄС. Вивчено світові тенденції розповсюдження ПАР, посилення тиску організованих злочинних угруповань, транснаціонального та прикордонного наркобізнесу.

*Ключові слова:* судова фармація, криміналістика, психоактивні речовини, наркотичні засоби, лікарські засоби, ООН, Афганістан, Таджикистан, Україна, Росія, країни-члени ЄС, організована наркозлочинність, транснаціональний і прикордонний наркобізнес.

Аналіз даних наукової літератури із судової фармації, фармацевтичного та медичного права, фармакопейного контролю, із кримінально-правовою та криміналістичною, а також із неврологічної, психіатричної, наркологічної та судово-медичної тематик показує, що проблема незаконного обігу психоактивних речовин і наркозлочинності залишається актуальною у країнах світу та постійно потребує пильної уваги [8-10, 16, 21, 23, 39, 40, 41, 44]. Сучасні національні, регіональні або місцеві особливості незаконного обігу (виготовлення, модифікації, синтезу, перевезення, зберігання, збуту тощо) і нераціонального вживання психоактивних речовин (ПАР) вимагають підняття на новий якісний рівень судово-фармацевтичних досліджень ПАР, розробки нових методів їх аналізу на засадах Державної Фармакопеї України [8, 10].

Судово-фармацевтичний моніторинг і аналіз масштабів наркозлочинності, наркоманії та кількості вилучених із незаконного обігу (із метою зловживання) заборонених для обігу ПАР (наркотичних засобів, психотропних, сильнодіючих і отруйних речовин, прекурсорів, лікарських засобів із психоактивними компонентами) у США, Росії, Україні, Афганістані, Ізраїлі, Мексиці, Пакистані, Таджикистані, Казахстані, а також в інших країнах, що є членами ООН та ЄС, дає можливість оцінити й узагальнити світові тенденції щодо розповсюдження та зловживання ПАР і посилення тиску організованих злочинних угруповань транснаціонального та прикордонного наркобізнесу з обігу (наркотрафіку) ПАР. На користь цього свідчать дані результатів судово-фармацевтичного вивчення

наркоситуації у певних країнах, що може бути використано при розробці або удосконаленні державних або національних програм щодо протидії міжнародному наркобізнесу, а також профілактиці наркоманії та супутніх захворювань (гепатит, туберкульоз, системи кровообігу, ВІЛ/СНІД, онкологічні, серцево-судинні, психоневрологічні розлади здоров'я тощо) серед усіх верств населення, зокрема серед школярів і молоді [11, 31, 32, 47, 48, 50].

Питанням кримінально-правової регламентації та криміналістичного забезпечення міжнародної правової допомоги у кримінальних справах з окремих видів злочинів у форматі проведення процесуальних і слідчих дій присвячено наукові труди [1, 2, 16, 17, 37, 45]. Отже, криміналістичне забезпечення включає кримінально-правове, екологічне, інформаційне, технічне, тактичне та судово-фармацевтичне вивчення проблем наркоманії, наркозлочинності, організованої злочинної діяльності, наркотрафіку, пов'язаних з нелегальним обігом ПАР. При цьому боротьба з міжнародною організованою наркозлочинністю, транснаціональним і прикордонним наркобізнесом базується на положеннях міжнародних договорів, зокрема Європейської конвенції про взаємну допомогу у кримінальних справах та Конвенції ООН проти транснаціональної та прикордонної організованої злочинності [15, 18, 36].

Метою даної роботи є судово-фармацевтичне узагальнення світових тенденцій масштабів наркозлочинності та наркоманії за фактами вилучення із незаконного обігу заборонених ПАР різних класифікаційно-правових груп на

засадах криміналістики з урахуванням судово-наркологічних тенденцій.

#### *Об'єкти та методи*

Для об'єктивного, повного та всебічного розуміння масштабів проблеми зловживання ПАР різних класифікаційно-правових груп експериментальне дослідження було спрямоване за напрямками: а) узагальнення результатів судово-фармацевтичного моніторингу наркоситуації, що склалася з незаконним обігом заборонених ПАР у світі та у певних країнах; б) судово-фармацевтична оцінка масштабів розповсюдження зловживання заборонених ПАР у світі серед різних вікових груп населення; в) вивчення наслідків зловживання ПАР на прикладі похідних опію, кокаїну, героїну, каннабісу, амфетамінів, психоактивних лікарських засобів із використанням комплексного підходу на підставі судово-фармацевтичних, судово-медичних, судово-психіатричних і судово-наркологічних показників. Судово-фармацевтичне вивчення статистичних показників незаконного обігу заборонених ПАР, наркотрафіку та наркозлочинності проводилося за період 2009-2011 роки на прикладі України, Росії, США, Мексики, Ізраїлю, а також інших країн, що є членами ЄС, СНД, ООН [21, 28, 29, 32, 35, 44, 48, 50]. Дослідження проводилося за допомогою документального, статистичного, нормативно-правового, порівняльного, графічного методів аналізу та судово-фармацевтичного аналізу та моніторингу із застосуванням програми Criminal-Stat.

#### *Результати дослідження та їх обговорення*

За результатами узагальнення даних судово-фармацевтичного моніторингу наркоситуації, що склалася з незаконним обігом заборонених ПАР, встановлено шляхи наркотрафіку та масштаби організованої транснаціональної та прикордонної наркозлочинності у світі, ЄС і в певних країнах. Так, директор Федеральної служби РФ з контролю за обігом наркотиків В. Іванов у ході візиту до України (м. Київ 06.03.2012 р.) під час зустрічі із Прем'єр-міністром України М. Азаровим і керівництвом правоохоронних органів України обговорив питання щодо підвищення рівня взаємодії у протидії міжнародному наркотрафіку [24], після чого було підписано угоду про співпрацю у боротьбі з незаконним обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів між Службою безпеки України та Федеральною службою РФ з контролю за обігом наркотиків. При обміні думками визначено такі маршрути надходження ПАР (каннабіс, героїн, кокаїн, амфетамін) в Україну та Росію: *1-й маршрут* - із Афганістану через країни Цен-

тральної Азії (Казахстан, Росію, Таджикистан, Узбекистан, Туркменістан), Грузію, Вірменію, Ізраїль, Іран, Туреччину; *2-й маршрут* - із країн Європейського Союзу (Нідерланди, Болгарія, Німеччина, Польща, Фінляндія), Білорусь; *3-й маршрут* (кокаїн, героїн, екстазі тощо) - із країн Південної Америки (Перу, Колумбія, Болівія, Еквадор тощо) через країни Європейського Союзу, акваторію держав Чорного моря у Болгарію (м. Варна), Україну, (м. Одеса) і Росію; *4-й маршрут* (героїн, каннабіс) - через Пакистан та інші країни.

З іншого боку, за заявою заступника Прем'єр-міністра Азербайджану Алі Гасанова [34] реальна картина незаконного наркотрафіку опію відмінна від звітних даних ООН: «...у звіті ООН зазначається зменшення виробництва опію в Афганістані, але ми фіксуємо зовсім іншу картину – 25 % наркотиків із Афганістану потрапляє в Росію, а останні 75 % – в країни ЄС. Афганські наркотичні ПАР (героїн, опій, гашиш) проходять транзитом через Пакистан, Іран і Таджикистан, а одним із головних виробників і постачальників кокаїну є організовані злочинні угруповання, що знаходяться на території Перу, Колумбії і Малайзії...» [24, 32, 34].

За висновками Європолу на основі аналізу стану організованої наркозлочинності в країнах ЄС [28] встановлено: а) наявність «балканського шляху», призначеного для італійських злочинних наркоугруповань, для зростаючого ввезення до країн ЄС великої кількості кокаїну із країн Латинської Америки через Болгарію, що на Балканах виконує роль транзитного пункту морських вантажів наркотрафіку; б) російські злочинні групи, що знаходяться у Латинській Америці, організовують наркотрафік ПАР до ЄС і Росії за допомогою залучення до цього процесу громадян країн ЄС; в) морські порти з наркотрафіку, що розташовані в Одесі і Констанці, є додатковими портами наркотрафіку кокаїну, а Молдова є транзитним пунктом складування та додаткової обробки кокаїну; г) збільшення наркотрафіку по Чорному морю призводить до створення балканських каналів із нелегального руху товарів в ЄС, а також до збільшення нелегальної імміграції до Греції, Італії, Франції та інших країн [3, 32].

Масштаби організованої транснаціональної та прикордонної наркозлочинності у світі внаслідок незаконного обігу ПАР різних класифікаційно-правових груп вивчено шляхом узагальнення судово-фармацевтичної практики, типові приклади із якої наведено нижче.

*Приклад 1.* При проведенні військової антинаркотичної операції співробітниками поліції та



армійськими підрозділами Мексики 11.08.2011 р. був затриманий наркобарон Г. Монтойя, який є лідером угруповання «Рука з очима» [20]. За оперативними даними поліція та слідчі встановили, що Г. Монтойя підтримував зв'язки з іншими наркокартелями, причетними до вбивств. Це свідчить про те, що в Мексиці триває війна між наркокартелями за лідерство у цій сфері. Ситуація є особливо складною на півночі Мексики, де проходить головний наркотрафік доставки ПАР на територію США (протяжність кордону складає 3.2 тис км). За різними оцінками [13] за 5 років війни з наркомафією у Мексиці загинуло від 47 тис. до 70 тис. громадян. Керівництво держави вважає, що насилля, спричинене контрабандою ПАР, за 9 місяців 2011 року викликало загибель близько 13 тис. громадян.

*Приклад 2.* Слідчим СВ Управління СБ України в Одеській області за фактом контрабанди кокаїну порушено кримінальну справу за ч. 3 ст. 305 КК України [22]. У ході досудового слідства було встановлено, що у лютому 2011 року на території Ільчівського морського порту у контейнері, що переправлявся морським транспортом із Коста-Ріки на адресу одного з українських підприємств, було виявлено 38 кг порошкоподібної речовини, яку, згідно з висновком судово-фармацевтичної експертизи, було визнано наркотичним засобом (кокаїном), вартість якого становить 7.5 млн. доларів США. За підсумками оперативно-розшукових заходів затримано 5 членів злочинного наркоугруповання (3 громадянина України та 2 громадянина Молдови). Злочинців заарештовано, кримінальну справу спрямовано до суду.

*Приклад 3.* Співробітниками прикордонної служби Великобританії у ході обшуку кают та інших приміщень на борту голландської яхти у членів команди було виявлено та вилучено 1200 кг порошкоподібної речовини, яку, згідно з висновком судово-фармацевтичної експертизи, було визнано наркотичним засобом (кокаїном), вартість якого становить 300 млн. фунтів стерлінгів. За підсумками оперативно-розшукових заходів затримано 6 членів злочинного наркоугруповання, якими було організовано канал перевезення кокаїну з Південної Америки до країн ЄС. Злочинців заарештовано, кримінальну справу спрямовано до суду [4].

*Приклад 4.* У ході військово-морської операції фрегат французьких ВМС переслідував судно під британським прапором та 06.01.2011 р. затримав членів його екіпажу у Карибському морі [6]. При огляді у капітана та членів команди було вилучено 3.6 т порошкоподібної речовини, що, згідно з висновком судово-фармацевтичної

експертизи, була визнана наркотичним засобом (кокаїном) вартістю 105 млн. доларів США. Злочинців заарештовано, кримінальну справу спрямовано до суду.

*Приклад 5.* Вченими масачусетського університету (США) сумісно із криміналістами служби ФБР у 2009 році проведено судово-фармацевтичні дослідження, що свідчать про те, що 90.0 % доларових банкнот мають на собі макросліди наркотичної ПАР — кокаїну [49]. Такі ж показники зареєстровано й у Балтиморі, Бостоні та Детройті. Вміст кокаїну на одній американській банкноті варіюється від 0.006 мкг до 1.240 мкг. Криміналісти вважають, що кокаїн потрапляє на паперові гроші шляхом інтраназального вживання кокаїну через трубочку, згорнуту із банкноти; при дотику банкноти до поверхні, на якій є сліди кокаїну, або після дотику до інших банкнот, вкритих дрібними частинками кокаїну. У банках досліджувались банкноти, що знаходяться в обігу 30 американських міст, а також у Бразилії, Канаді, Китаї та Японії. Як виявилось, менше усього мікрочастинок кокаїну міститься на купюрах із Китаю та Японії (20.0 % і 12.0 %, відповідно), найбільше — на купюрах із Канади (85.0 %) та США (90.0 %).

*Приклад 6.* Мор'яками ВМС Франції при проведенні операції у лютому 2011 року у міжнародних водах Карибського моря затримано венесуельське судно, зі схованок якого було вилучено 3 т 640 кг ПАР, що є кокаїном. Затримано моряків, які є громадянами Гондурасу та Колумбії.

При проведенні поліцейських операцій правоохоронними органами Венесуели у 2010 році у злочинців конфісковано 1200 кг кокаїну, знищено 26 нарколабораторій. Оперативно-розшукові дані свідчать про те, що територія Венесуели використовується наркокартелями, а також міжнародними та прикордонним злочинними наркоугрупованнями для наркотрафіку до країн Центральної Америки, ЄС, США, зокрема Мексики, США, України та Росії [7].

*Приклад 7.* При проведенні військово-морської операції військовими Колумбії за підтримки військово-морського флоту США у липні 2011 року затримано підводний човен, при цьому екіпаж намагався затопити корабель, після чого за допомогою швидкохідних катерів члени наркоугруповання зникли з місця злочину. Військовим вдалося утримати субмарину на плаву та транспортувати в порт, де при криміналістичному дослідженні встановлено, що човен призначався для перевезення 3 т кокаїну. Під час слідства встановлено, що від 1993 року човен використовувався колумбійською нарको-



мафією для перевезення наркотичних засобів (кокаїну) до США. Під час військово-морських операцій, що проводилося за участю поліції вдалося затримати 70 таких підводних човнів, які перевозили наркотичні засоби [26].

*Приклад 8.* Проводячи на початку липня 2011 року біля берегів Гондурасу військово-морську операцію щодо протидії наркотрафіку, військовослужбовці США та Гондурасу затримали екіпаж підводного човна, із приміщень якого вилучено 2.5 т наркотичного засобу (кокаїну). За даними експертів Гондурасу, із Колумбії та Мексики до Гондурасу щорічно транспортується близько 100 т кокаїну, що у подальшому направляєтся до США. Також у липні 2011 року моряками Гватемали сумісно з оперативними працівниками Управління з боротьби з обігом наркотиків США проведено операцію на Тихоокеанському узбережжі Гватемали, де було затримано екіпаж і підводний човен. Було вилучено 5 т кокаїну, злочинців заарештовано [42].

Судово-фармацевтичні дослідження свідчать, що за даними Єврокомісії у 2010 році 12 мільйонів громадян країн ЄС вживали заборонену ПАР марихуану, 1.5 мільйона - ПАР кокаїн, при цьому 3 мільйони громадян щодня зловживали іншими забороненими ПАР. Щорічно в країнах ЄС від передозування ПАР помирає 8 тис. людей. Серед країн ЄС лідером по зловживанню ПАР є Франція: третина французів віком від 15 до 19 років наркотизована коноплею (близько 50.0 %), психоактивними лікарськими засобами (до 30.0 %) [38].

За результатами проведеного авторами судово-фармацевтичного моніторингу з метою виявлення в країнах світу за останні 10 років заборонених ПАР, попит на які зберігається у незаконному обігу та що стають предметом наркотизації та зловживання серед населення, встановлено, що для Африки - це каннабіс; для Південної Америки (США, Мексика, Перу, Колумбія, Болівія) — кокаїн; для країн Близького Сходу (Іран, Ізраїль), Азії (Таджикистан, Казахстан) та країн ЄС — опіати, героїн і кокаїн; для країн СНД (Росія, Україна) - героїн, психоактивні лікарські засоби, каннабіс, опій, трамадол, психотропні ПАР (похідні амфетаміну, психостимулятори типу екстазі).

*Каннабіс* — ПАР, що постійно користується попитом серед нелегальних споживачів, проте його нерідко помилково вважають менш шкідливим, хоча факти останніх років свідчать про те, що вживання каннабісу завдає значної шкоди здоров'ю людини та наносить фінансово-економічні збитки підприємствам і державі.

Зловживання каннабісом здатне викликати такі негативні ефекти: каннабіноїдну залежність (каннабіноїдну наркоманію), дорожньо-транспортні аварії, ослаблення дихальної функції, серцево-судинні захворювання. Регулярне вживання каннабісу неповнолітніми та молоддю призводить до психічних розладів.

Так, відповідно до представлених управлінням із боротьби з наркотиками Ізраїлю даних у цій країні мешкає більш 320 тис. громадян, які постійно або періодично вживають різні класифікаційно-правові групи ПАР, серед них більш 60 тис. неповнолітніх осіб у віці від 12 до 18 років (тобто кожний 10-й ізраїльський неповнолітній зловживає ПАР). Також в Ізраїлі щорічно нелегально споживається до 90 т каннабісу (гашиш, марихуана); до 5 т героїну; 4 т кокаїну та 20 млн. доз ПАР (екстазі, ЛСД, амфетамін тощо), а щорічні економічні витрати від зловживання ПАР складають більше 7 мільярдів шекелей [33]. За словами Міністра внутрішньої безпеки Ізраїлю І. Ароновича, однією із серйозніших проблем є нездатність армії та поліції щільно закрити кордон із Ліваном, через який йде основний потік ПАР в Ізраїль [33].

Каннабіс також є основним забороненим ПАР в Африці, де його питома вага займає більше 60.0 % кримінального попиту.

За останні 10 років зловживання каннабісом все частіше ставало причиною звернень із приводу лікування каннабіноїдної наркоманії. У країнах ЄС нелегальний попит на каннабіс виріс більш ніж у 2.2 рази (від 10.0 % до 22.0 %), у країнах Південної Америки — від 15.0 % до 40.0 %, у країнах Океанії - від 13.0 % до 47.0 %. Наприклад, у Данії, Німеччині, Франції, Угорщині та Туреччині питома вага наркозалежних від каннабісу перевищила 50.0 % [30, 32]. Підтвердженням вказаного є наступний приклад із судово-фармацевтичної практики.

*Приклад 9.* Поліцією Латвії порушено кримінальну справу за ознаками ст. 253-1 ч. 3 КК Латвійської республіки [12]. У ході досудового слідства було встановлено, що 14.02.2011 р. співробітниками митної служби при звичайному огляді багажу автобусу на кордоні Латвії та Литви спеціально вивчений собака виявив підозрілі речі. У мешканця Естонії, який їхав із м. Вільнюса до м. Риги, було знайдено пачки сигарет і пакунки з речовиною рослинного походження, масою 4 кг, що, згідно з висновком судово-фармацевтичної експертизи, є ПАР із класифікаційно-правової групи «наркотичні засоби» марихуаною, загальна вартість її на «чорному» ринку Латвії становить більше 57 тис. євро. Злочинця взято під варту, досу-

дове слідство закінчено, кримінальну справу спрямовано до суду.

Подібна тенденція щодо незаконного обігу каннабісу спостерігалася і в Австралії: тільки в період від 2002 року по 2008 рік число каннабіноїдних наркозалежних збільшилося на 34.0 % (від 23826 до 31864 хворих), хоча Національна стратегія з боротьби з наркотиками, розроблена урядом Австралії у 1997 році, повинна була забезпечувати збалансований і комплексний підхід щодо скорочення пропозиції та попиту на заборонені ПАР [31]. За результатами опитування, проведеного австралійською Національною радою з наркотиків (ANCD), запропоновано такі заходи [50, 51]: обмеження нічних візитів до пабів і клубів; заборона торгівлі слабоалкогольними напоями на спортивних майданчиках; державне регулювання цін у бік подорожання на алкогольні напої; збільшення мінімального віку, з якого дозволено торгівлю спиртними напоями; впровадження державних заходів із декриміналізації деяких ПАР (наркотичних засобів); тестування на ПАР у школах і на робочих місцях; використання службових собак для пошуку ПАР; забезпечення доступу до безпечного місця - ін'єкційної кімнати, де наркозалежні можуть вводити ін'єкційні ПАР під наглядом медичного та соціального представника; включення наркозалежних осіб у програми замісної терапії (метадонова, бупренорфінова тощо).

*Кокаїн* – ПАР, що культивується на Американському континенті, де превалює попит (більше 50.0 %) на лікування від кокаїнової наркоманії. У країнах ЄС, навпаки, попит на лікування від зловживання кокаїну становить 10.0 %. У країнах Африканського континенту попит на лікування від кокаїнової наркоманії становить менше 10.0 % від загального попиту на лікування від інших розладів здоров'я, а у країнах Азії й Океанії – незаконний попит на кокаїн зовсім несуттєвий і становить менше 1.0 % [48]. Типові випадки із судово-фармацевтичної практики щодо незаконного обігу забороненої ПАР кокаїну наведено у прикладах 2 – 8.

Щодо незаконного обігу заборонених ПАР, похідних амфетаміну, високі відсоткові показники спостерігаються у країнах Азії, Океанії та Північної Америки, де попит на них зріс на 20.0 % [30].

*Приклад 10.* Поліцією Німеччини порушено кримінальну справу за ознаками ст. 323а КК Німеччини [27, 43] (незаконний обіг ПАР). Так, у ніч на 15.11.2011 р. на автостраді поліцейськими затримано автомашину з французькими номерами, якою керував 21-річний громадянин Ес-

тонії, пасажиром машини був літній громадянин України. Автомобіль було направлено для криміналістичного огляду, у ході якого вилучено 25 мішків вагою 300 кг із речовиною, яка, згідно з висновком судово-фармацевтичної експертизи, є ПАР амфетаміном. Злочинців було затримано.

*Приклад 11.* Хар'юський повітовий суд з 11.04.2011 р. розпочав розгляд кримінальної справи про незаконний обіг (зберігання та перевезення з метою збуту) наркокур'єрами - членами організованого злочинного наркоугруповання із Голландії до Естонії 124 кг ПАР. Перед судом постали громадянин Ч. (46 років), громадянин К. (41 рік), громадянин М. (40 рік), громадянин Д. (47 років), громадянин Ш. (52 роки), громадянин О. (42 роки), громадянин Є. (41 рік), громадянин П. (40 років) та громадянин Ч. (41 рік). Автомашину із злочинцями, на якій здійснювався незаконний обіг ПАР, поліцейськими на польсько-литовському кордоні було затримано, при огляді вантажівки було вилучено, за висновками судово-фармацевтичних експертиз, 98 кг ПАР гашишу, 24 кг ПАР марихуани, 1 кг пігулок ПАР екстазі і 1 кг ПАР кокаїну [25]. Злочинців заарештовано.

При вивченні масштабів розповсюдження заборонених ПАР серед різних вікових груп населення у світі встановлено, що у 2009 році від 200 млн. до 300 млн. осіб (а це складає, за різними оцінками, від 3.0 % до 7.0 % населення країн світу віком від 10 до 70 років) хоча б 1 раз у житті вживали заборонені ПАР або лікарські засоби із психоактивними властивостями не за призначенням лікаря [28, 30]. Серед психоактивних лікарських засобів слід навести трамадол, морфін, метадон, діазепам, а також ефект, колдакт, трайфед, терофун, із яких при кустарній модифікації отримують особливо небезпечні ПАР (ефедрон, метамфетамін, первітин, катинон) [41, 47, 50]. З'ясовано, що більше 100 млн. осіб у країнах світу постійно нелегально вживають наркотичну ПАР каннабіс (питома вага становить 2.8 %); на другому місці - наркотичні ПАР опіюди (питома вага – 0.5 %); на третьому місці – наркотичні ПАР кокаїн і опіати (по 0.3 %); на четвертому місці - похідні амфетаміну, що віднесено до класифікаційно-правової групи «психотропні речовини» із питомою вагою 0.2 % (екстазі тощо).

Відомо, що особи, які зловживають ПАР ін'єкційним шляхом, входять до числа найбільш проблемних споживачів і розповсюджувачів ПАР серед однолітків, школярів, неповнолітніх і молоді. Одним із регіонів із найбільшим числом осіб, які ін'єкційно зловживають ПАР,

є Східна Європа, для якої характерно зловживання опіатами кустарного виготовлення, у той час як в Австралії та Новій Зеландії основною ПАР, яку вживають шляхом ін'єкцій, є метамфетамін [35].

Прагнення пострадянських республік і України до інтеграції з країнами ЄС та скасування візового режиму несе в собі судово-фармацевтичні ризики, пов'язані з розповсюдженням організованої наркозлочинності у країнах ЄС. Керівник поліцейського відомства ЄС Р. Уейнрайт зазначив, що якщо скасувати контроль на кордонах, це стане шансом для організованої злочинності [46]. При цьому слід відмітити, що до ініціативи «Східне партнерство» ЄС входять 27 країн (зокрема, Азербайджан, Україна, Молдова, Білорусь, Грузія й Вірменія). У рамках цієї ініціативи очікується створення у майбутньому зони вільної торгівлі між цими країнами, а також між ними і країнами ЄС, співпраця в області енергетичної безпеки, полегшення візового режиму, складання стратегічних угод, здійснення проектів з обміну студентами, захисту навколишнього середовища, боротьби з наркобізнесом тощо.

Росію запросять до співпраці лише в межах обговорення місцевих ініціатив. Слід зауважити, що у 2009 році заступник голови комітету Державної думи РФ С. Марков заявив про негативне ставлення Росії до ініціативи «Східне партнерство» ЄС і запропонував пострадянським країнам відмовитися від «Східного партнерства».

Експерти Європолу називають українські злочинні наркоугруповання одними із ключових ланок контрабанди та наркотрафіку заборонених ПАР до країн ЄС. Якщо раніше головний маршрут наркоторгівлі до ЄС проходив із Афганістану через Туреччину та Балкани, зараз все міцнішою стає наркомафія у країнах Чорноморського басейну. Встановлено «новий маршрут», що проходить через Іран, Азербайджан, Грузію, Україну, Білорусь і Росію до Румунії та країн Балтії, а далі - і до інших країн ЄС. Центральну роль у перевезенні героїну та кокаїну, за даними Європолу, відведено порту у м. Одеса, де перетинаються декілька маршрутів наркотрафіку зі Східної Африки через Суецький канал до країн Східного Середземномор'я [46]. Між тим, Рада Європи і країни ЄС офіційно приступили до реалізації серії проектів загальною вартістю 4 млн. євро із метою просування демократії, належного керівництва та стабільності у країнах - учасницях ініціативи «Східне партнерство». Вони мають забезпечити підтримку процесу реформ у 6

країнах - учасницях «Східного партнерства»: Азербайджані, Білорусі, Грузії, Молдові, Україні й Вірменії. Крім того, вони мають за мету наблизити ці країни до стандартів ЄС у таких сферах, як виборча система, допомога у проведенні судової і медичної реформ, боротьба із кіберзлочинністю та корупцією, збут ПАР через мережу Інтернет.

При вивченні наслідків зловживання ПАР на прикладі каннабісу, кокаїну, героїну, похідних опію та амфетаміну, психоактивних лікарських засобів з використанням комплексного підходу на підставі судово-фармацевтичних, судово-медичних, судово-психіатричних і судово-наркологічних показників [32, 48] авторами статті з'ясовано, що в діях нелегальних споживачів ПАР виявляються ознаки злочинів, передбачених ст. 305-319 КК України (аналогічних статей КК інших країн). Зловживання ПАР відбувається за 3 категоріями: 1 категорія - регулярне зловживання ПАР від 3 до 10 разів на добу у дозі (10-50) мл ((10-50) таблеток, доз тощо); 2 категорія - часте зловживання ПАР до 3 разів на добу у дозі до 10 мл (10 таблеток, доз тощо); 3 категорія - рідке зловживання ПАР до 1 разу на добу, або до 1 разу на декілька діб або тиждень у дозі до 2 мл (1 таблетка, доза тощо). Нелегальні споживачі ПАР визнані в лікувальних закладах залежними від ПАР хворими на наркоманію, перебувають на обліку в МОЗ і МВС України, деякі з них залучені до програм замісної фармакотерапії тощо. Незаконний обіг ПАР породжує негативні наслідки для держави у вигляді соціально-економічних, медико-фармацевтичних і кримінально-правових проблем. Проблемами залишаються інфікування, передчасна смертність, скоєння злочинів, суїциди, поширення ВІЛ/СНІД, гепатитів і туберкульозу серед осіб, що вживають ПАР шляхом ін'єкцій при колективному використанні одного шприца та голки.

Судово-фармацевтичні дослідження авторів статті свідчать, що розповсюдження нових ПАР різних класифікаційно-правових груп створює все більше проблем як у Європі, так і в усьому світі. У 2010 році було зареєстровано 41 назву нових ПАР, а у 2011 році до цього списку додалось ще 39 ПАР [28]. Як відмічають експерти з судово-фармацевтичних, судово-наркологічних і криміналістичних досліджень, за останні роки ситуація докорінно змінюється, тобто з кожним роком у країнах ЄС стає все менш споживачів коноплі та кокаїну, однак при цьому поширюється коло наркоманів, що зловживають синтетичними речовинами і так званими «легальними аптечними наркотиками», що є лікарськими



засобами, які знаходяться у легальному обігу в аптечній мережі та закладах охорони здоров'я. Також відмічено загальноєвропейську тенденцію все частішого зловживання ПАР (наркотичні засоби, психотропні речовини разом з алкоголем, лікарські засоби, що не містять підконтрольних засобів і речовин) неповнолітніми та молоддю. Зростають й обсяги збуту ПАР, що поки що не є забороненими для обігу, через мережу Інтернет. Так, Європейське агентство із догляду за наркотиками у липні 2011 року виявило 600 Інтернет-магазинів, що, можливо, збували ПАР. у результаті стрімкого розповсюдження нових наркотичних засобів і психотропних речовин країни ЄС переглядають способи боротьби із незаконним обігом ПАР. Так, законодавчими органами Ірландії та Польщі було прийнято спеціальні постанови, що обмежують обіг-збут (відкрити торгівлю) тих ПАР, що не контролюються діючими законами. В інших країнах вводяться зміни до нормативних актів у сферах охорони здоров'я і торгівлі ліками. Як повідомила представник Єврокомісії Д. Спінант, планується удосконалити політику ЄС із метою посилення боротьби з наркотиками. Будуть розроблені нові закони, що обмежать розповсюдження нових наркотичних речовин. Директор Європейського агентства із догляду за наркотиками В. Гетс вважає, що необхідна «випереджаюча стратегія», яка дозволить зрозуміти тенденції у появі нових наркотиків і усвідомити можливі наслідки цього. На даний момент латвійські вчені пропонують перелік із 43 заборонених наркотичних засобів, із яких 18 вважаються неактивними. Слід координувати дії по всій Європі, інакше боротьба з незаконним обігом ПАР може бути неефективною [28].

Отже, для розробки Національної стратегії України щодо наркотиків (на період до 2020 року) [41] необхідні впровадження державних і регіональних довгострокових програм протидії наркотизації більш уразливих прошарків населення (школярів, молоді); боротьба із організованою наркозлочинністю, транснаціональними та прикордонними наркоугрупованнями; узагальнення даних судово-фармацевтичного моніторингу про хворих, які є нелегальними споживачами ПАР, із визначенням найбільш криміногенних місць (місто, район, вулиця, будинок), виду ПАР, потреби та характеру медико-фармацевтичних послуг для фармакотерапії наркозалежних осіб; створення громадських організацій (клубів, гуртків) анонімних наркоманів; створення банку даних щодо осіб, які нелегально збувають хворим ПАР, або осіб, діяльність яких регламентується Законом Укра-

їни «Про оперативну-розшукову діяльність», осіб-злочинців, членів організованих наркоугруповань, які займаються незаконним обігом ПАР [14]; розробка профілактичних заходів із протидії зловживання ПАР шляхом ін'єкційного введення у рамках загальносвітової та національної профілактики ВІЛ/СНІД та інших інфекційних захворювань.

#### Висновки

Судово-фармацевтичне узагальнення фактів вилучення із незаконного обігу заборонених ПАР, масштабів наркозлочинності, транснаціонального та прикордонного наркобізнесу, наркоманії у світі надасть змогу розробити та удосконалити в Україні державні та національні програми із протидії наркоманії серед населення, зокрема серед молоді, та боротьби з наркобізнесом. Судово-фармацевтичні дослідження є необхідними та актуальними для розробки національної політики та планування державних програм, визначення потреби та характеру послуг у галузі лікування наркозалежних хворих. Боротьба зі зловживанням ПАР є невід'ємним компонентом загальносвітової профілактики наркоманії, туберкульозу та супутніх психоневрологічних та інших захворювань і впровадження здорового способу життя.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Криминалистика: [учебник для вузов] / Т.В. Аверьянова, Р.С. Белкин, Ю.Г. Корухов, Е.Р. Российская; под ред. Р.С. Белкина. — М.: НОРМА-ИНФРА-М, 2000. — 990 с.
2. Белкин Р.С. Криминалистика: проблемы, тенденции, перспективы. От теории к практике / Р.С. Белкин. — М.: Юридическая литература, 1988. — 302 с.
3. Болгарский порт Варна стал въездными воротами для кокаина из Латинской Америки [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.newsbg.ru/proisshestvija/103-proisshestvija/2185-bolgarskij-port-varna-stal-vezdnyimi-vorotami-dlja-kokaina-iz-latinskoj-ameriki.html>.
4. Британцы отобрали у голландцев рекордную партию кокаина [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://lenta.ru/news/2011/08/03/kokainum>.
5. В Гондурасе с затонувшей подлодки подняли 6.6 тонны кокаина [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://vesti.kz/crime/91050>.
6. В Карибском море конфисковали 3.6 тонны кокаина [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://tengrinews.kz/crime/178701/>.
7. ВМС Франции перехватили судно с 1200 килограммами кокаина [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://lenta.ru/news/2012/01/12/cocaine>.
8. Георгієвський В.П. Фармацевтичне право у державній системі контролю якості щодо створення науково-навчального центру фізико-хімічних, хроматографічних і біологічних методів аналізу лікарських засобів всіх класифікаційно-правових груп / В.П. Георгієвський // Український вісник психоневрології. — 2012. — Т. 20, вип. 2, додаток. — С. 16-17.
9. Гетьман А.П. Взаємодія екологічного та фармацевтичного права в державній стратегії протидії злочинності і захворюваності / А.П. Гетьман // Там же. — 2011. — Т. 19, вип. 2, додаток. — С. 29-30.

10. Гризодуб А.И. Фармакопейному центру 20 лет: итоги и перспективы развития на основе фармацевтического права / А.И. Гризодуб, В.П. Георгиевский // Там же. — 2012. — Т. 20, вып. 2, додаток. — С. 126-130.
11. Дмитриева Т.Б. Антинаркотическая политика: зарубежный и национальный опыт [Электронный ресурс] / Т.Б. Дмитриева, Т.В. Клименко, А.А. Козлов. — Режим доступа: <http://www.stratgap.ru/pages/strategy/3662/3887/4253/print.shtml>.
12. Житель Эстонии вез в Латвию большую партию марихуаны [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://rus.postimees.ee/388320/zhitel-jestonii-vez-v-latviju-bolshuju-partiju-marihuany>.
13. За пять лет войны с наркомафией в Мексике погибло более 47 тыс человек [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.rbc.ua/rus/top/show/za-ryat-let-voynu-s-narkomafiey-v-meksike-pogiblo-bolee-12012012131000>.
14. Закон України «Про оперативно-розшукову діяльність» // Фармацевтичне право у кримінальних справах, 1959 рік, та Додаткового протоколу 1978 року до Конвенції» [Електронний ресурс]. — Режим доступа: <http://zakon.rada.gov.ua>.
16. Керівництво з розслідування злочинів: науково-практичний посібник / [Ю.В. Шепітько, В.О. Коновалова, В.А. Журавель та ін.]; за ред. В.Ю. Шепітька. — Х.: Одісей, 2009. — 960 с.
17. Коломацкий В.Г. Курс криминалистики (дидактика и методика) / В.Г. Коломацкий. — М.: Юрист, 1991. — 354 с.
18. Конвенція про правову допомогу і правові відносини у цивільних, сімейних і кримінальних справах 1993 року, ратифікована Законом України від 10 лист. 1994 р., та Протокол до неї 1997 р., ратифікований Законом України від 3 берез. 1998 р. // Збірник міжнародних договорів України про правову допомогу у кримінальних справах. Багатосторонні договори. — К.: Фенікс, 2006. — С. 465.
19. Криминалистика: учеб. для вузов / [И.Ф. Герасимов, Л.Я. Драпкин, Е.П. Ищенко и др.]; под ред. И.Ф. Герасимова, Л.Я. Драпкина. — [2-е изд., перераб. и доп.]. — М.: Высш. шк., 2000. — 672 с.
20. Лидер банды мексиканских киллеров признался в 900 убийствах [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://focus.ua/foreign/196686>.
21. Лікарські засоби в неврології, психіатрії та наркології / [за ред. В.О. Шаповалової, П.В. Волошина, О.В. Стефанова, І.М. Трахтенберга, В.В. Шаповалова]. — Х.: Факт, 2003. — 784 с.
22. Милота В. Наркотики на 7.5 млн. долл. обнаружили в Ильичевском порту [Электронный ресурс] / В. Милота. — Режим доступа: <http://www.unn.com.ua/ru/news/602972-narkotiki-na-7,5-mln-doll.-obnarugeili-v-lichevskom-portu>.
23. Мишалов В.Д. Судебно-медицинская оценка посттравматических базальных субарахноидальных кровоизлияний (системно-причинный анализ) / В.Д. Мишалов, В.Т. Воронов // Судово-медична експертиза. — 2012. — № 6. — С. 14-20.
24. Названы маршруты попадания наркотиков в Украину и Россию [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://for-ua.com/ukraine/2012/03/06/195230.html>.
25. Наркокур'єри пішли під суд [Електронний ресурс]. — Режим доступа: <http://rus.postimees.ee/416951/narkokurery-poshli-pod-sud>.
26. Наркомафия потеряла подводную лодку [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.unian.net/rus/news/news-466741.html>.
27. Немецкая полиция задержала эстонского наркокур'єра [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [rus.postimees.ee/534528/nemeckaja-policija-zaderzhala-jestonskogo-narkokurera](http://rus.postimees.ee/534528/nemeckaja-policija-zaderzhala-jestonskogo-narkokurera).
28. Новые наркотики — угроза для Европы [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://rus.postimees.ee/641776/novye-narkotiki-ugroza-dlja-evropy>.
29. Ольховський В.О. Правове регулювання судово-медичної експертизи / В.О. Ольховський, В.Д. Марковський, Л.С. Купріянова // Судово-медична експертиза. — 2012. — № 6. — С. 14-20.
30. ООН: До 272 млн. человек хотя бы раз принимали наркотики в 2009 году [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://news.zn.ua/SOCIETY/oon\\_do\\_272 mln\\_chelovek\\_hotya\\_by\\_raz\\_prinimali\\_narkotiki\\_v\\_2009\\_godu\\_-83266.html](http://news.zn.ua/SOCIETY/oon_do_272 mln_chelovek_hotya_by_raz_prinimali_narkotiki_v_2009_godu_-83266.html).
31. Опыт Австралии в борьбе с наркоманией. Справка [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://ria.ru/beznarko\\_help/20111215/517428553.html](http://ria.ru/beznarko_help/20111215/517428553.html).
32. Основні огляди і доповіді ООН в економічній і соціальній сферах. Наркотики [Електронний ресурс]. — Режим доступа: <http://www.un.org/ru/development/surveys/drugs.shtml>.
33. Официальные данные: каждый десятый израильский подросток потребляет наркотики [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.newsru.co.il/israel/13jul2009/narkota312.html>.
34. Попытки транспортировок опиума показывают отличную от отчета ООН картину [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://1news.az/society/20110622113121680.html>.
35. Потребление инъекционных наркотиков и ВИЧ: интервью с руководителем группы ЮНЭЙДС по профилактике, уходу и поддержке [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.unaids.org/ru/resources/presscentre/featurestories/2009/march/20090312mbartosinterview/>.
36. Закон України «Про ратифікацію Конвенції ООН проти транснаціональної організованої злочинності та протоколів, що її доповнюють (Протоколу про попередження і припинення торгівлі людьми, особливо жінками і дітьми і покарання за неї і Протоколу проти незаконного ввозу мігрантів по суші, морю і повітряю) від 4 лют. 2004 р. № 1433-IV // Збірник міжнародних договорів України про правову допомогу у кримінальних справах. Багатосторонні договори. — К.: Фенікс, 2006. — С. 566.
37. Салтевський М.В. Криміналістика (у сучасному викладі): підручник / М.В. Салтевський. — К.: Кондор, 2005. — 588 с.
38. Стрижевська Т. Скажи ні наркотикам [Електронний ресурс] / Т. Стрижевська // Аналітична панорама. — 2009. — № 2-3. — Режим доступа до журн: <http://www.atp.mil.gov.ua/number/21-22/61.htm>.
39. Тацій В. Проблеми правового забезпечення інноваційного розвитку України: стан і перспективи / В. Тацій // Вісник Академії правових наук України. — 2007. — № 1. — С. 13-20.
40. Тацій В. Слід створити сучасний Кодекс України про адміністративні правопорушення / В. Тацій // Зовнішні справи. — 2008. — № 4. — С. 36-37.
41. Национальная стратегия Украины в отношении наркотиков (на период до 2020 года). Проект [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://narko.gov.ua/komnarko/uk/index>.
42. У побережья Гондураса обнаружили подлодку с 2/5 тоннами кокаина [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://tengrinews.kz/latin/193630>.
43. Уголовная ответственность за незаконный оборот наркотических средств и психотропных веществ в некоторых зарубежных странах [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://uchcentersfo.ucoz.ru/publ/stati\\_nashikh\\_sotrudnikov/stati\\_shulgina\\_sergeja\\_ivanovicha/ugolovnaja\\_otvetstvennost\\_za\\_nezakonnij\\_oborot\\_narkoticheskikh\\_sredstv\\_i\\_psikhotropnykh\\_veshhestv\\_v\\_nekotorykh\\_zarubezhnykh\\_stranakh/4-1-0-6](http://uchcentersfo.ucoz.ru/publ/stati_nashikh_sotrudnikov/stati_shulgina_sergeja_ivanovicha/ugolovnaja_otvetstvennost_za_nezakonnij_oborot_narkoticheskikh_sredstv_i_psikhotropnykh_veshhestv_v_nekotorykh_zarubezhnykh_stranakh/4-1-0-6).



44. Фармацевтичне право в наркології / [за ред. В.О. Шаповалової, І.К. Сосіна, В.В. Шаповалова]. — Х.: Факт, 2004. — 800 с.
45. Черноус Ю.М. Криміналістичне забезпечення міжнародної правової допомоги в кримінальних справах / Ю.М. Черноус // Теорія та практика судової експертизи і криміналістики: зб. наук. праць. — 2011. — Вип. 11. — С. 74-82.
46. Чому Європа проти відміни візового режиму з пістранськими країнами? [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://news.day.az/politics/266178.html>.
47. Судово-фармацевтичне вивчення проблеми дезоморфінової наркоманії в Україні (криміналістичні аспекти) / [Шаповалов В.В., Шаповалова В.О., Лебедєва Т.О., Банна Н.І.] // Судово-медична експертиза. — 2012. — № 6. — С. 49-54.
48. Всемирный доклад о наркотиках за 2010 год [Електронний ресурс]. — Нью-Йорк, Вена: Издание ООН, 2010. — 307 с. — Режим доступу: [http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR\\_2010/World\\_Drug\\_Report\\_2010\\_rus\\_web.pdf](http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2010/World_Drug_Report_2010_rus_web.pdf).
49. Девять из десяти долларовых купюр в США имеют на себе следы кокаина [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://korrespondent.net/world/937714-devyat-iz-desyati-dollarovyh-kupyur-v-ssha-imeyut-na-sebe-sledy-kokaina>.
50. Erin O'Loughlin. Top drug advisory council seeks youth input on drug policy [Електронний ресурс] / Erin O'Loughlin. — Режим доступу: <http://ndarc.med.unsw.edu.au/news/top-drug-advisory-council-seeks-youth-input-drug-policy>.
51. Jauncey M. Yearly trends and frontline issues [Електронний ресурс] / М. Jauncey. — Режим доступу: <http://ndarc.med.unsw.edu.au/resource/sydney-medically-supervised-injecting-centre-msic-yearly-trends-and-front-line-issues>.

УДК 615.21

Резюме

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

Главное управление здравоохранения Харьковской областной государственной администрации Харьковская медицинская академия последипломного образования

Таджикский национальный университет (г. Душанбе)

**Судебная фармация: мировые тенденции масштабов наркопреступности и наркомании по результатам обобщения фактов изъятия из незаконного обращения запрещенных психоактивных веществ**

Проведен судебно-фармацевтический мониторинг масштабов наркопреступности, наркомании и незаконного оборота (с целью употребления и сбыта) запрещенных психоактивных веществ (ПАВ) в США, России, Украине, Афганистане, Израиле, Мексике, Пакистане, Таджикистане, Казахстане, а также в других странах, которые являются членами ООН и ЕС. Изучены мировые тенденции распространения ПАВ, усиление давления организованных преступных группировок, транснационального и пограничного наркобизнеса.

**Ключевые слова:** судебная фармация, криминалистика, психоактивные вещества, наркотические средства, лекарственные средства, ООН, Афганистан, Таджикистан, Украина, Россия, страны-члены ЕС, организованная наркопреступность, транснациональный и пограничный наркобизнес.

UDK 615.21

Summary

Shapovalov V.V., Shapovalova V.A., Musoev S.M.

General Directorate of Health of the Kharkiv Regional State Administration

Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv

Tajik National University

**Judicial pharmacy: global trends of scales of drug crimes and addictions according to data of compilation of facts of withdrawal from illegal trafficking of illicit psychoactive substances**

At review of the scientific literature on the judicial pharmacy, pharmaceutical and medical law, criminal law, criminal, neurological, psychiatric, addictological and medico-legal, it have been demonstrated that the illegal trafficking of substances and drug-related crimes remained relevant problem in the World. In the process of compilation of data of judicial pharmacy, the extent of organized transnational and cross-border drug trafficking have been studied. According to the data of judicial pharmaceutical monitoring of the extent of drug-related crime, drug addiction and trafficking of illicit drugs in Ukraine, Afghanistan, Israel, Mexico, Pakistan, Tajikistan, Kazakhstan, USA, Russia and EU countries, global trends of distribution of opium derivatives, amphetamine, cannabis, cocaine and other psychoactive substances have been examined. An abuse of substances has been divided into: 1) regular abuse from 3 to 10 times a day, 2) frequent abuse of up to 3 times a day, 3) rare abuse of up to 1 time a day, or up to 1 time in a few days or a week. Users of illegal substance have been found to be drug addicts and were registered in the substitution therapy programs. A problem of HIV/AIDS, premature deaths, crimes, suicides, hepatitis and tuberculosis among drug addicts remained very relevant. The results of the judicial-pharmaceutical study of drug addiction situation in the world could be a starting point for the development of State programs against international drug trafficking, drug abuse and related socially dangerous diseases among different population groups.

**Keywords:** judicial pharmacy, forensics, psychoactive substances, narcotics, drugs, UN, Afghanistan, Tajikistan, Ukraine, Russia, EU countries, organized drug crime, transnational and cross-border drug trafficking.

**Шаповалов Валерій Володимирович.** Начальник відділу фармації Головного управління охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації. Д.фарм.н. (2002). Професор.

**Шаповалова Вікторія Олексіївна.** Завідувач кафедри медичного та фармацевтичного права, загальної і клінічної фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти. Д.фарм.н. (1996). Професор.

**Мусоев Сафол Мирахмадович.** Завідувач кафедри фармації Таджикського національного університету (м. Душанбе). К.фарм.н. (1992). Доцент.

## Організація діяльності фармацевтичних підприємств

УДК 615.12:658.3:614.1:313.1:616-036.866

Загорій Г.В.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

### Порівняльний структурно-статистичний аналіз захворюваності із тимчасовою втратою працездатності персоналу ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (1996–2000 рр. та 2006–2010 рр.). Соціальна стратегія та тактика

Наведено ретроспективний аналіз і показано сучасний стан рівня захворюваності із тимчасовою втратою працездатності персоналу ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» за 1996-2010 роки.

*Ключові слова:* захворюваність, нозологічні групи хвороб, фармацевтичні працівники, соціологія, реінжиніринг-процеси.

У багатьох країнах світу захворюваність із тимчасовою втратою працездатності (ТВП) вважається не лише проблемою соціального, але й економічного значення. Перманентний моніторинг за динамікою, структурою та рівнем захворюваності працюючих у порівнянні з аналогічними показниками, тенденціями, закономірностями дозволяє виявити та спрямовано подіяти на фактори, що активно впливають на їх перебіг. Отже, з одного боку, розглядаючи проблему захворюваності із ТВП персоналу підприємства у взаємозв'язку з умовами праці, побутовим, виробничим, соціально-емоційним, нервовим напруженням, її слід розглядати як одну з соціальних складових. З іншого боку, зниження рівня захворюваності із ТВП відчутно позначається на позитивному розвитку основних господарських показників діяльності підприємства, що відноситься до економічних критеріїв.

На ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» при реалізації комплексної програми стратегії та тактики прискореного розвитку підприємства пріоритетне значення надається не лише технічному переоснащенню, оновленню засобів виробництва, а й вирішенню соціально-побутових проблем, у тому числі й покращенню

стану здоров'я персоналу. Реінжинірингові процеси сприяють ефективному та прискореному розвитку, як окремо взятого підприємства, так і фармацевтичної галузі у цілому.

Для вивчення захворюваності населення України або окремого контингенту працюючих на підприємстві слід, у першу чергу, бути належним чином проінформованим щодо демографічної ситуації, фінансового покриття витрат на охорону здоров'я та медикаменти, платоспроможності населення тощо. Із цієї проблематики наявна достатня кількість досліджень, публікацій та офіційної інформації органів Державної статистики.

Так, в 1991 році населення України становило 51945000 людей, чисельність населення щорічно зменшується [14]. На початок 2011 року населення України становило 45778500 людей [6, 14]. Це на 6270023 людей менше, ніж 20 років тому. За станом на 1 липня 2011 року в країні проживало вже 45674977 людей. Таке різке зниження чисельності населення демографи пояснюють двома факторами: еміграцією, особливо у 1994-2002 роках, і смертністю. Чисельність населення продовжує скорочуватися: за останні півроку 2011 року населення України зменшилося на 103523 громадян України; по-

Таблиця 1

#### Структура аптечної мережі та стаціонарних закладів охорони здоров'я України на 01.07.2011 року

Стаціонарні заклади охорони здоров'я		Суб'єкти господарювання із реалізації лікарських засобів		
01.07.2011		01.07.2011		01.01.2011
лікарні	2176	аптеки	13641	13134
диспансери зі стаціонаром	266	аптечні кіоски (7672 в 2003 році)	2860	3596
		аптечні пункти	5440	5386
		аптечні склади	579	606
<b>РАЗОМ</b>	<b>2442</b>		<b>22520</b>	<b>22722</b>

мерло 344 тисячі людей, що на 48.83 % більше, ніж народилося. Приріст населення в Україні спостерігається лише у м. Києві, Рівненській і Закарпатській областях. За перше півріччя 2011 року скоротилося населення Донецької та Дніпропетровської областей [5, 6, 14].

На 1 липня 2011 року стаціонарно-медична допомога в Україні надавалась 2442 закладами, у тому числі 2176 лікарнями, 266 диспансерами зі стаціонарами (Табл. 1) [9].

Загальний обсяг зведеного бюджету на охорону здоров'я у 2010 році становив 39411.5 млн. грн., у тому числі із державного бюджету — 7263.9 млн. грн., із якого бюджет МОЗ України становив 4693.4 млн. грн., та 3214.6 млн. грн. із місцевих бюджетів [14]. Планові видатки на охорону здоров'я із загального фонду зведеного бюджету на душу населення у 2010 році становили 849.9 грн., проти планових у 2009 році — 649.1 грн., що на 31.6 % більше [14].

На обсяги роздрібної реалізації та виробництва лікарських засобів, як зазначалося, суттєво впливає платоспроможність населення, розмір їх пенсій і заробітних плат. Середня заробітна плата у 2010 році становила: у промисловості — 2584 грн., охороні здоров'я — 1633 грн., освіті — 1893 грн. [14].

Товарообіг лікарських засобів за 2010 рік становив 19690293 тис. грн., у тому числі 5315683 тис. грн. (27.0 %) припало на ліки вітчизняного та 14374610 тис. грн. (73.0 %) на ліки іноземного виробництва (імпортні лікарські засоби) [10]. Разом із тим підприємства промислової фармації мають переважну нішу на фармацевтичному ринку України у кількісних показниках роздрібної реалізації ліків (одиниці упаковок), що становить (68.0-69.0) % (68.08 % у 2006 році та 68.21 %; 68.87 %; 68.75 %; 67.03 % у 2007-2010 роках, відповідно). Однак, якісний економічний показник (грошовий вимір) за 2006-2010 роки має протилежний характер, що підтверджується такими числовими значеннями показника обсягів роздрібної реалізації лікарських засобів вітчизняного виробництва: 26.34 %; 24.90 %; 22.98 %; 25.03 %; 27.00 %, відповідно. Середньозважений показник за останні 5 років становить 25.25 % [7, 10].

На сьогодні переважна більшість лікарських засобів вітчизняного виробництва на фармацевтичному ринку України постачається підприємствами, що володіють високими технологіями, мають сучасне технічне оснащення. Саме такі підприємства, здебільшого, й забезпечують населення України якісними, безпечними та доступними за ціною медикаментами. Разом із тим, засоби виробництва є лише доро-

говартісним майном, а не капіталом. Включення до цієї системи безпосереднього професійного працівника-виробника створює та примножує капітал. Отже, якість засобів виробництва без якісного персоналу не забезпечує виробництво якісних лікарських засобів. Якість персоналу знаходиться у прямій залежності від умов праці, професійної компетентності та його духовного, емоційного, фізичного стану та стану здоров'я й профілактичних упереджених заходів його покращення.

Вищенаведене диктує необхідність вивчення, перш за все, структури та рівня захворюваності із ТВП працюючих та, у подальшому, упередження факторів негативного впливу на стан їх здоров'я, як однієї з умов реінжинірингового процесу стратегії та тактики прискореного розвитку підприємства.

За останніх 20 років вивченням захворюваності працівників фармацевтичної галузі майже не займалися. При аналізі літературних джерел ми знайшли лише поодинокі дослідження із цієї проблематики. Разом із тим, у 60-70-х роках ХХ сторіччя проведено багато досліджень із вивчення захворюваності працівників хіміко-фармацевтичного виробництва та аптечних працівників [1-4, 7, 8, 11-13].

Наприкінці 90-х років минулого століття нами вперше проведено поглиблений порівняльний аналіз структури та рівня захворюваності із ТВП працюючих на ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (ПрАТ ФФ «Дарниця») та співставлення з аналогічними показниками споріднених галузей народного господарства за період з 1991-2000 рр. (Табл. 1, 2).

Автори даного дослідження акцентували увагу на тому, що рівень захворюваності із ТВП працюючих на ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» у порівнянні з основними галузями народного господарства, починаючи від 1993 року стрімко зростав, досягнувши максимуму у 1995 та 1997 роках (113.1 % та 104.4 %, відповідно). Виявлення у 1995-1997 роках факторів негативного впливу на захворюваність із ТВП працюючих спонукало до розробки та прийняття невідкладних заходів щодо зниження втрат непрацездатності. У 1999 році у порівнянні з 1997 роком вдалося знизити рівень захворюваності із ТВП на 42.82 % (59.7 % та 104.4 %, відповідно), а у порівнянні з 1995 роком - на 52.79 % (59.7 % та 113.1 %, відповідно) [7].

Період від 2000 року по 2006 рік характеризується тим, що проводилися заходи вдосконалення системи соціально-побутового захисту персоналу підприємства. Було побудовано 2 будинки для співробітників фірми, виділено

кошти на зміцнення матеріально-технічної бази підприємства, що, безумовно, покращило умови праці. Одночасно направлялися й направляються необхідні кошти для медико-санітарної частини фірми, передбачені реімбурсаційні витрати на ліки та їх доставку до споживача, часткову оплату (повернення витрат) за харчування працюючих.

Наведені вище та інші заходи дозволили стабілізувати низький рівень захворюваності із ТВП персоналу та утримувати його протягом останніх 10 років. Поглиблений аналіз структури та рівня захворюваності із ТВП персоналу ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» за 2006-2010 роки дозволив підтвердити правильність обраних стратегії та тактики у рішенні соціальної програми реформування та прискореного розвитку фірми як ключової ланки у забезпеченні населення України високоефективними, якісними, безпечними та доступними ліками.

Метою даної роботи є виявлення та дослідження змін, що відбулися у структурі та рівні захворюваності із ТВП на ПрАТ ФФ «Дарниця» за останні 15 років.

Представлені дослідження проводились не лише в межах аналітичного ряду структури рівня, динаміки тощо, а й у співставленні з іншими показниками. Для більш глибокого вивчення закономірностей зазначеної проблеми, нами застосовані як суцільний аналітичний ряд із глибиною 15 років (Табл. 2), так і метод парно-

го порівняння змін десятирічного часового інтервалу (Табл. 3). Для аналізу захворюваності із ТВП працівників ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» проведено дослідження суцільної вибірки 4911 листків непрацездатності за 2006-2010 роки. Встановлено, що із них 3732 листки (62.5 % вибірки) складають лікарняні листки за трьома нозологічними групами міжнародної класифікації хвороб (МКХ): хвороби нервової системи (6 нозологічна група), хвороби системи кровообігу (9 нозологічна група), хвороби органів дихання (10 нозологічна група). Структурно-статистичний аналіз парних показників захворюваності працівників ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» у часовому інтервалі 10 років наведено в Табл. 3.

Досліджуючи показники тимчасової непрацездатності працівників за окремими галузями народного господарства м. Вінниці, м. Запоріжжя, м. Києва, встановлено, що, наприклад, за нозологічною групою 6 «хвороби нервової системи» спостерігалось зниження частоти захворюваності (у випадках на 100 працюючих) у легкій промисловості м. Києва: 7.74 випадки — 1993 рік; 6.62 випадки — 1994 рік; 5.07 випадки — 1995 рік; 5.42 випадки — 1995 рік. Тенденція до зниження випадків захворюваності із ТВП за цією нозологічною групою спостерігалась по всіх галузях по м. Києву: 6.65 випадки, 5.44 випадки; 5.25 випадки; 4.88 випадки за 1993-1996 роки, відповідно. Порівняльні показ-

Таблиця 2

**Кількісні показники захворюваності із ТВП робітників ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (1996-2000 рр. і 2006-2010 рр.)**

Показник	Роки спостережень										Всього за 5 років		Δ ±, %	
	1996 2006		1997 2007		1998 2008		1999 2009		2000 2010		2000- 2006	2006 2010		
кількість працюючих	1423	830	1237	857	1333	756	1060	700	917	768	5970	3911	-52.65	
кількість суцільної вибірки лікарняних листків (випадки ТВП за 6, 9, 10 нозологічними групами)	абс.	1070	312	971	322	798	301	496	312	397	334	3732	1581	-136.05
	%	75.2	37.6	78.5	37.6	59.9	39.8	46.8	44.6	43.3	43.5	62.5	40.4	-54.70
кількість випадків на 100 працюючих (усі хвороби разом))	абс.	1341	500	1292	520	1118	509	633	441	527	505	4911	2471	-98.74
	%	94.2	60.2	104.4	60.7	83.9	66.7	59.7	63.0	57.5	65.7	82.3	63.2	-30.22

Таблиця 3

Порівняльна характеристика показників рівня захворюваності із ТВП за нозологічними групами (у випадках на 100 працюючих) працюючих на ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» за 1996 – 2000 рр. та 2006-2010 рр.

Назва та шифр нозологічної групи	2006 1996		2007 1997		2008 1998		2009 1999		2010 2000		Разом, Σ		
	кіль- кість пра- цю- ючих	абс. чис- ло ви- пад- ків	кіль- кість пра- цю- ючих	абс. чис- ло ви- пад- ків	кіль- кість пра- цю- ючих	абс. чис- ло ви- пад- ків	кіль- кість пра- цю- ючих	абс. чис- ло ви- пад- ків	кіль- кість пра- цю- ючих	абс. чис- ло ви- пад- ків	кіль- кість пра- цю- ючих	абс. чис- ло ви- пад- ків	вип. на 100 пра- цю- ючих
хвороби нервової системи (6 нозологічна група)	830	46	830	31	756	33	700	29	768	30	3911	169	3.9
хвороби системи кровообігу (9 нозологічна група)	1423	171	1423	172	1333	143	1060	91	917	72	5970	649	7.9
хвороби органів дихання (10 нозологічна група)	830	247	830	21	756	28	700	24	768	31	3911	123	4.0
усього (6, 9, 10 нозологічні групи) Σ	1423	758	1423	142	1333	122	1060	53	917	34	5970	492	3.7
усі хвороби разом	830	500	830	270	756	240	700	259	768	273	3911	1289	35.5
	1423	1341	1423	657	1333	533	1060	352	917	291	5970	2591	31.7
	830	312	830	322	756	301	700	312	768	334	3911	1893	43.5
	1423	1070	1423	971	1333	798	1060	496	917	397	5970	3732	43.3
	830	500	830	520	756	504	700	441	768	505	3911	3474	65.7
	1423	1341	1423	1292	1333	1118	1060	633	917	527	5970	4911	57.5
													82.3



ники за окремими районами м. Києва показали, що кількість випадків із ТВП за 6 нозологічною групою на 100 працюючих у Дарницькому районі у 1993-1996 роках коливалася в межах від 8.10 випадків до 6.25 випадків, у Ватутінському, Шевченківському районах - від 5.82 до 3.62 випадків. Показник за 6 нозологічною групою по Україні за 1993-1996 роки складав 3.70 випадки, 3.40 випадки; 3.20 випадки, 3.00 випадки, відповідно.

За нозологічною групою «хвороби системи кровообігу» захворюваність із ТВП складала за 1993 — 1996 рр. по м. Києву 6.21; 5.50; 5.68; 5.72 випадків на 100 застрахованих, відповідно; по Україні 3.10; 3.00; 3.00; 3.10 випадків на 100 застрахованих, відповідно. За нозологічною групою «хвороби органів дихання» — по м. Києву 45.6; 33.0; 36.8; 28.9 випадків на 100 застрахованих, відповідно; по Україні 26.6; 21.2; 22.5; 19.4 випадків на 100 застрахованих, відповідно.

Показники захворюваності із ТВП (у випадках на 100 працюючих) на ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» за 1996-2000 рр. за 6 нозологічною групою коливалася в межах 13.9-7.9; за 2006-2010 рр. - в межах: 5.5-3.6; за 9 нозологічною групою — 11.5-3.7 та 4.0-2.3, відповідно; за 10 нозологічною групою: 53.3-31.7 та 37.0-29.7, відповідно.

За Табл. 3 можна дослідити динаміку парних показників за трьома нозологічними групами (6; 9; 10). За показником «усі хвороби разом» за 1996-2010 рр. (у випадках на 100 осіб) індекс зниження складає: в 1996:2006 [-] 1.7 рази (1341:500); в 1997:2007 [-] 1.5 рази (1292:520); в 1998:2008 [-] 1.2 рази (1118:504); в 1999:2009 [-] 0.4 рази (633:441); у 2000:2010 [-] 0.5 рази. Середньостатистичний рівень показника захворюваності із ТВП за період 1996-2010 рр. за 18 нозологічною групою (усі хвороби разом) знизився у 0.4 рази (41.36 %). Порівняльні показники 2000:2010 демонструють стабільність рівня захворюваності із ТВП працівників ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». В 1996:2010 спостерігається зниження рівня захворюваності із ТВП працівників ПрАТ ФФ «Дарниця» в 1.7-1.5 рази; в 2006:2010 — у 0.4-0.05 рази. Інтегральні середньозважені показники свідчать про позитивну динаміку зниження рівня захворюваності із ТВП працюючих ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» майже у 2 рази (98.74 %) з одночасним зменшенням кількості працюючих на 52.65 %, кількості випадків захворюваності із ТВП на 136.05 %, лікарняних листків на 100 застрахованих (працюючих) на 54.70 % та на 30.22 % за 18 нозологічною групою (усі хвороби разом).

Показники, наведені в Табл. 3, свідчать про зниження рівня захворюваності із ТВП за основними трьома нозологічними групами (6; 9; 10) (у випадках на 100 працюючих) у період 2006-2010 рр порівняно із періодом 1996-2000 рр. майже на третину - 29.13 % (62.5 випадків на 100 осіб та 48.4 випадки на 100 осіб, відповідно); за 10 нозологічною групою — на 31.91 % (43.4 випадків і 32.9 випадків, відповідно); за 6 нозологічною групою - на 153.49 % (10.9 випадків і 4.3 випадки, відповідно), за 9 нозологічною групою — на 164.52 % (8.2 випадки та 3.1 випадки, відповідно). Однак показник «усі хвороби разом» (18 нозологічна група) має приріст (у випадках захворюваності із ТВП на 100 працюючих) на 7.9 % (82.3 випадки за 1996-2000 рр. і 88.8 випадки за 2006 — 2010 рр.).

#### Висновки

Проведено ретроспективний аналіз і досліджено сучасний стан рівня захворюваності із ТВП працюючих на ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» за 1996 — 2010 рр.

Виявлено фактори, що впливають на рівень захворюваності із ТВП (умови праці, духовний, емоційний, фізичного стан і стан здоров'я персоналу тощо).

Показано, що зниження рівня захворюваності із ТВП відчутно позначається на позитивному розвитку основних господарських показників діяльності підприємства.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Алферова Т.А. Об изучении заболеваемости аптечных работников / Т.А. Алферова // *Здравоохранение Российской Федерации*. — 1975. — № 1. — С. 19-27.
- Бажанова З.В. Учет и анализ заболеваемости со временной утратой трудоспособности / З.В. Бажанова. - М. «Медицина», 1968. — С. 22.
- Бастенчук А.З. Про питання про захворюваність аптечних працівників / А.З. Бастенчук, В.В. Попов // *Фармац. журн.* — 1967. — № 6. — С. 42-46.
- Бастенчук А.З. Санитарно-техническая характеристика аптечных помещений г. Запорожья / А.З. Бастенчук: матер. науч.-практ. конф. - ЗФІ, 1963. — С. 93-95.
- В Держлікслужбі України відбулася нарада з представниками ФОП // *Юридичні аспекти фармації*. — 2011. — № 15. — С. 4-5.
- За 20 лет население Украины сократилось на 6 миллионов человек // *Факты*. — 2011. — № 152. — С. 1.
- Загорій В.А. Комплексне програмно-цільове управління виробництвом лікарських засобів в умовах впровадження правил GMP на фармацевтичному підприємстві: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. докт. фарм. наук / В.А. Загорій. — К., 2002. — 30 с.
- Козишкурт П.П. Заболеваемость медицинских работников г. Кишинева и мерах по ее снижению / П.П. Козишкурт, А.М. Вертиковский, М.И. Мильман // *Советское здравоохранение*. — 1966. — № 9. — С. 29-34.
- Моїсєєнко Р.О. В Україні збільшується кількість аптек / Р.О. Моїсєєнко // *Юридичні аспекти фармації*. — 2011. — № 15. — С. 3.

10. Підсумкова колегія МОЗ України: час діяти // Еженедельник АПТЕКА. — 2011. — № 17. — С. 8-9.
11. Розгаускас Э.Ф. Распространение лекарственной аллергии среди медицинских сестер Литовской ССР / Э.Ф. Розгаускас // Вопросы аллергии: конф. Каунас. — Каунас, 1970. — С. 113-115.
12. Селезнева В.Т. Заболеваемость фармацевтических работников г. Перми с временной утратой трудоспособности / В.Т.Селезнева, В.Ф.Тутурбалина: Тез. 7-й обл. науч.-практ. конф. Свердловск. - Свердловск, 1972. — С. 51-53.
13. Пономаренко Н.С. Анализ заболеваемости аптечных работников во взаимосвязи с условием их труда: дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук / Н.С.Пономаренко: дис. к.фармац.н. — 1981. — 183 с.
14. Сучасна медико-демографічна ситуація в Україні // Еженедельник АПТЕКА. — 2011. — № 17. — С. 8.

УДК 615.12:658.3:614.1:313.1:616-036.866

*Резюме*

Загорий Г.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика

**Сравнительный структурно статистический анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности персонала ПрАО «Фармацевтическая фирма «Дарница» (1996-2000 гг. и 2006-2010 гг.). Социальная стратегия и тактика**

Приведен ретроспективный анализ и показано современное состояние уровня заболеваемости с временной утратой трудоспособности персонала ПрАО «Фармацевтическая фирма «Дарница» за 1996-2010 годы.

*Ключевые слова:* заболеваемость, нозологические группы болезней, фармацевтические работники, социология, реинжиниринг-процессы.

UDK 615.12:658.3:614.1:313.1:616-036.866

*Summary*

Zagorii G.V.

The National Medical Academy of Postgraduate Education of Shupyk P.L.

**Comparative structural statistical analysis of morbidity with temporal disability of the staff of Pharmaceutical Company «Darnitsa» (1996-2000 and 2006-2010). Social strategy and tactics**

An in-depth comparative analysis of the structure and the level of morbidity with TD employees at Pharmaceutical com-

pany «Darnitsa» for the period between 1996-2010. An attention has been devoted to the fact that the level of morbidity with TD employees at Pharmaceutical Company «Darnitsa» in comparison with the main sectors of the economy, began to grow rapidly from 1993 and reached a peak in 1995 and 1997 (113.1 % and 104.4 %, respectively). Identifying in 1995-1997, factors of negative impact on the level of morbidity with TD employees led to the development and adoption of urgent measures to reduce disability. In 1999 compared with 1997, the level of morbidity with TD employees has been reduced to 42.82 % (59.7 % and 104.4 %, respectively), and compared with 1995 it has been reduced to 52.79 % (59.7 % and 113.1 %, respectively). The period from 2000 to 2006 was characterized by the fact that measures for improvement of the welfare of personnel protection have been put into the place. These measures helped to stabilize the low level of morbidity with TD staff and to maintain it in the past 10 years. Data showed a decrease in the level of morbidity with TD for three main nosological groups (6, 9, 10) (in cases per 100 employees) in the period 2006-2010 compared to the period 1996-2000 for almost a one third — for 29.13 % (62.5 cases per 100 persons and 48.4 cases per 100 persons, respectively); for the 10th nosological group the decrease was 31.91 % (43.4 cases and 32.9 cases, respectively), for the 6th nosological groups — 153.49 % (10.9 cases and 4.3 cases, respectively), for the 9th nosological groups — 164.52 % (8.2 cases and 3.1 cases, respectively). However, the indicator «all diseases together» (18 nosological groups) increased (in cases of morbidity with TD employees to 100 employees) to 7.9 % (82.3 cases for 1996-2000 and 88.8 cases per 2006 - 2010). In-depth analysis of the structure and the level of morbidity with TD employees at Pharmaceutical company «Darnitsa» at 2006-2010 allowed to confirm the accuracy of the selected strategy and tactics in solving social program reform and rapid development of the company as a key link in ensuring Ukraine's population with highly effective, high quality, safe and affordable drugs.

*Keywords:* morbidity, nosological groups of diseases, pharmaceutical workers, sociology, re-engineering processes.

**Загорій Геннадій Володимирович.** К.фарм.н. Доцент Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

## Фармако-економічні та маркетингові дослідження

УДК 659.1:661.12

Півень О.П.

Національний фармацевтичний університет

### Купівельні уподобання споживачів на ринку інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту

Представлено дослідження українського та зарубіжного ринків інгібіторів АПФ на прикладі провідних країн світу в області фармації - США, Німеччини, Швейцарії, Великобританії. На підставі анкетування проведено аналіз обізнаності та купівельних переваг відвідувачів аптек щодо препаратів - інгібіторів АПФ. Визначено фактори впливу та значущість інформації при купівлі інгібіторів АПФ. Показано частку витрат на препарат у загальних витратах споживачів.

*Ключові слова:* купівельні переваги, антигіпертензивні засоби, інгібітори АПФ, об'єм продажів.

Гіпотензивні препарати групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) протягом багатьох років продовжують залишатися найзатребуванішими препаратами у кардіології. Вони стали основними засобами лікування артеріальної гіпертонії, хронічної серцевої недостатності, гострого інфаркту міокарда, ниркової недостатності; застосування інгібіторів АПФ відкриває нові перспективи у лікуванні та профілактиці ішемічної хвороби серця та мозкових інсультів [1-4].

Відомо, що найбільшу частку у структурі захворювань серцево-судинної системи (ССС) в Україні займає гіпертонія – 39 %, цією хворобою уражено більше 11 мільйонів населення. За даними досліджень аналітичної програми спеціалістів з офісу Світового Банку, в Україні 30 % хворих на гіпертонію не підозрює про свою хворобу, причому у два рази більше чоловіків, ніж жінок (48 % чоловіків і 24 % жінок). Серед них 61 % чоловіків і 74 % жінок мають другу стадію гіпертонічної хвороби. Тільки 25 % чоловіків і 35 % жінок серед хворих на гіпертонію приймають лікарські препарати (ЛП) і тримають артеріальний тиск під контролем, 21 % чоловіків і 36 % жінок приймають ліки, але не контролюють кров'яний тиск, приблизно 5 % усвідомлюють свій стан, але не приймають ліки. Це викликає необхідність покращення поінформованості населення про стан здоров'я, надання фармацевтичної допомоги та приділення особливої уваги цільовим профілактичним програмам за підтримки уряду та громадськості [5].

Інгібітори АПФ, на відміну від ЛЗ інших груп, виявляють високу антигіпертензивну активність і мають добру переносимість. Адекватний контроль гіпертонії з ефективним зниженням артеріального тиску при монотерапії інгібіторами АПФ досягається у (40-80) % хворих [6-8]. Від рівня терапевтичної ефективності, нешкідливості, кратності прийому й інших споживчих

властивостей кожного із препаратів, а також вартості лікування залежать переваги лікарів і споживачів.

Метою даної статті є аналіз світового й українського ринків інгібіторів АПФ і визначення купівельних уподобань споживачів.

#### *Методи дослідження*

Для проведення маркетингових досліджень ринку інгібіторів АПФ як об'єкти були обрані фармацевтичні ринки США, Німеччини, Швейцарії, Великобританії, що займають провідне положення на світовому фармацевтичному ринку, а також фармацевтичний ринок України. Тенденції у споживанні інгібіторів АПФ визначено на підставі історичного, документального, логічного, економіко-статистичного, кон'юнктурного, патентно-ліцензійного аналізу, а також анкетування відвідувачів аптек.

Світовий ринок інгібіторів АПФ представлений лікарськими засобами (ЛЗ) на основі 20 субстанцій. Більше 60 нових хімічних діючих речовин знаходяться на різних стадіях доклінічного дослідження [9, 10]. Серед інгібіторів АПФ виділяють три покоління, що розрізняються за активністю разової дози та тривалістю антигіпертензивної дії. До першого покоління належать препарати короткої дії, що необхідно призначати 2-3 рази на добу (каптоприл, метіоприл). До другого - препарати із середньою тривалістю дії, що необхідно приймати не менше 2 разів на добу (зофеноприл, еналоприл). До третього - препарати тривалої дії, що здебільшого забезпечують цілодобовий контроль за рівнем артеріального тиску при прийомі один раз на добу (лізиноприл, периндоприл, раміприл, спіраприл, трандолаприл, фозіноприл, квінаприл, цилазаприл, квадроприл) [4].

У цілому, ринок інгібіторів АПФ характеризується значним товарним асортиментом. Однак, як показали проведені нами дослідження

фармацевтичних ринків провідних країн світу (США, Великобританії, Швейцарії, Німеччини), найбільше поширення одержали ЛЗ на основі 12-ти субстанцій: каптоприлу, беназеприлу, фозіноприлу, лізиноприлу, моексиприлу, хінаприлу, трандолаприлу, раміприлу, периндоприлу, еналоприлу, спіраприлу та цилазаприлу. Основний асортимент ЛЗ - інгібіторів АПФ на основі цих 12-ти субстанцій перевищує 100 торговельних найменувань. Практично всі ці ЛЗ випускаються у твердих лікарських формах – таблетках, рідше - у капсулах. Виняток становить препарат «Енап» (еналаприлу малеат) словенської фірми KRKA, що випускається у формі розчину для внутрішньовенного введення.

На світовому ринку антигіпертензивних препаратів широко представлено комбіновані препарати, створені на основі беназеприлу, фозіноприлу, лізиноприлу, моексиприлу, хінаприлу, трандолаприлу, раміприлу, периндоприлу та цилазаприлу. Крім інгібіторів АПФ, як основної діючої субстанції, вони містять у складі сечогінні лікарські засоби, найбільш поширеними з яких є гідрохлортіазид, а також блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, фелодипін, амлодипін і дилтіазем) [10-12].

У даний час інгібітори АПФ є лідируючою за обсягом споживання групою антигіпертензивних засобів в усьому світі. Їхня частка перевищує 29 % загальних продажів антигіпертензивних препаратів. Це також підтверджується даними про обсяги продажів на світовому ринку інгібіторів, що входять до числа 500 препаратів, які лідирують за обсягом продажів у даний час. Препарати еналаприлу та лізиноприлу стабільно займають перше та друге місця серед антигіпертензивних засобів за обсягом продажів і кількістю лікарських призначень (3 млрд. дол.

США і 2 млрд. дол. США, відповідно). Новіші ЛЗ і, відповідно, менш відомі на ринку та зазвичай дорожчі, характеризуються меншим обсягом продажів (трандолаприл – 204 млн. дол.; цилазаприл – 95 млн. дол.; раміприл – 68 млн. дол.). ЛЗ із периндоприлом займають провідне місце серед застосовуваних в Європі препаратів даної групи. У даний час препарати периндоприлу продаються у 113 країнах світу [12, 14].

У Табл. 1 наведено дані щодо українського ринку препаратів групи інгібіторів АПФ. На сьогодні в Україні зареєстровано препарати - інгібітори АПФ на основі 12 субстанцій. Замість цилазаприлу на ринку наявні препарати зофеноприлу. Більшість препаратів, зареєстрованих в Україні, виробляються іноземними підприємствами (64), що представляють 30 країн світу. 19 вітчизняних виробників випускають інгібітори АПФ на основі каптоприлу, еналаприлу, лізиноприлу. Тобто більш нові субстанції українськими підприємствами не використовуються, хоча вони й вийшли з-під патентного захисту. ЛЗ, створені на основі субстанцій 3-го покоління (фозіноприлу, раміприлу, периндоприлу, моексиприлу, хінаприлу, трандолаприлу), виходячи з їхніх фармакологічних властивостей, виявляють високу антигіпертензивну активність і сприятливі фармакокінетичні властивості. Крім того, для такого ЛЗ, як раміприл, характерна добра переносимість і незначний, у порівнянні з іншими ЛЗ, прояв побічної дії [2, 3, 15].

На українському ринку діє 83 власника ліцензій на продаж препаратів групи інгібіторів АПФ. Місткість цього ринку формують 109 препаратів (без урахування кількості дозованих одиниць в упаковці), із них – 60 простих препаратів (55 %) і 49 – комбінованих (45 %).

Таблиця 1

**Структура українського ринку препаратів групи інгібіторів АПФ**

Показник	Значення показника
кількість власників ліцензії на препарати групи інгібіторів АПФ	83
кількість держав, що мають ліцензії на реалізацію препаратів групи інгібіторів АПФ	Україна та 30 інших країн
кількість лікарських субстанцій	12
кількість українських виробників препаратів групи інгібіторів АПФ	19
кількість зарубіжних виробників препаратів групи інгібіторів АПФ	64
кількість держав, що мають ліцензію на реалізацію простих лікарських препаратів групи інгібіторів АПФ	25
кількість держав, що мають ліцензію на реалізацію комбінованих лікарських препаратів групи інгібіторів АПФ	16
кількість простих препаратів групи інгібіторів АПФ	60
кількість комбінованих препаратів групи інгібіторів АПФ	49
частка на ринку простих препаратів групи інгібіторів АПФ	55 %
частка на ринку комбінованих препаратів групи інгібіторів АПФ	45 %



Це свідчить про те, що перевага у споживанні надається простим препаратам.

Проведений нами аналіз українського ринку комбінованих антигіпертензивних засобів групи інгібіторів АПФ свідчить про те, що асортимент цих препаратів формується на основі 8 субстанцій (каптоприлу, фозіноприлу, лізиноприлу, хінаприлу, трандолаприлу, раміприлу, периндоприлу й еналаприлу) у комбінації з діуретиками (гідрохлоротіазидом, індапамілом) або блокаторами кальцієвих каналів (амлодипіном, верапамілом). Це складає 66 % від загального числа комерційних субстанцій - інгібіторів АПФ (12 найменувань). Проте вітчизняною промисловістю (8 підприємств) комбіновані препарати випускаються на основі тільки каптоприлу, еналаприлу, лізиноприлу [15].

Для дослідження купівельних уподобань споживачів на ринку інгібіторів АПФ нами було проведено анкетування відвідувачів аптек. Серед опитаних респондентів 35 % - чоловіки і 65 % - жінки різного достатку, соціального статусу та віку. Під час опитування було з'ясовано, що аптеки, у більшій мірі, відвідують службовці - 22 %, пенсіонери - 20 %, робітники - 20 %. У меншій мірі до аптеки звертаються учні, студенти (8 %). Рідше інших категорій клієнтами аптеки стають безробітні (5 %).

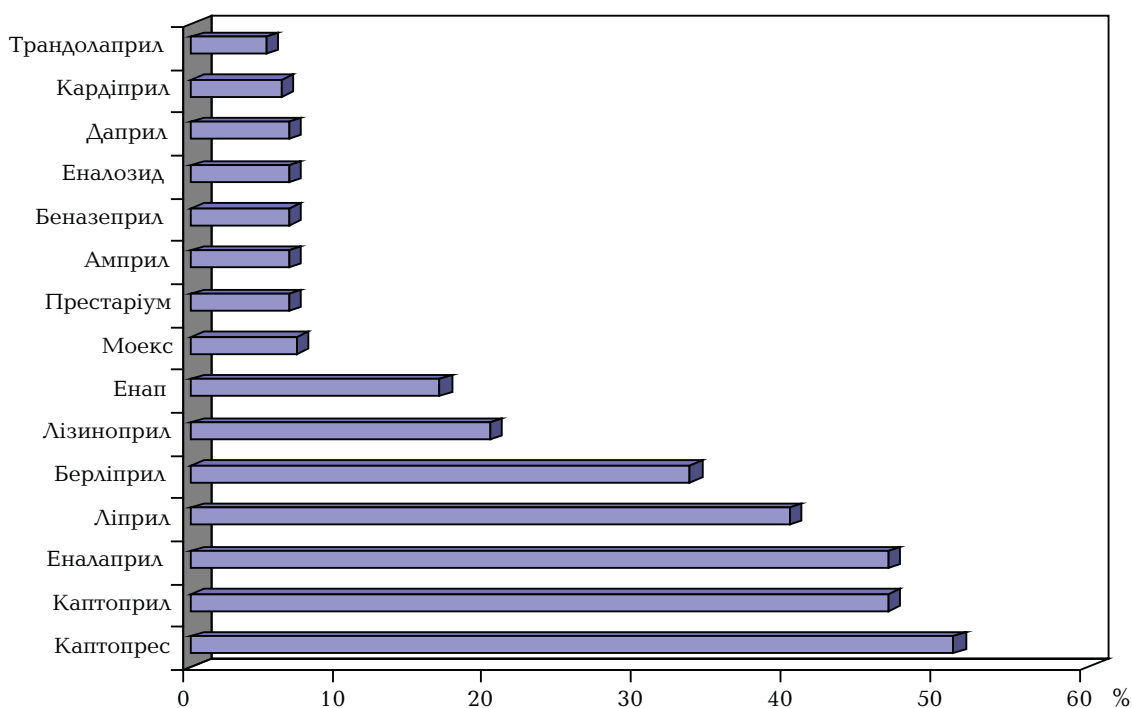
Результати анкетування показали, що 80 % респондентів самі приймали інгібітори АПФ

або ці препарати приймали члени їхньої родини. Це свідчить про розповсюдженість захворювань серця серед населення, а також про високу ефективність, безпеку та довіру населення до блокаторів АПФ.

На Рис. 1 наведено дані із обізнаності респондентів про препарати групи інгібіторів АПФ. Результати анкетування показали, що найбільш знайомими та вживаними є такі лікарські засоби: для 50 % респондентів - Каптопрес, 46.6 % - Каптоприл і Еналаприл, 40 % - Ліприл, 33.4 % - Берліприл, 21.5 % - Лізиноприл та 19 % - Енап. Тобто найбільш вживаними серед респондентів є препарати на основі каптоприлу, еналаприлу та лізиноприлу (для порівняння: за кордоном лідерами споживання залишаються еналаприл і лізиноприл). Ці препарати вже давно на ринку України, більшість із них випускається вітчизняними виробниками (крім Берліприлу і Енапу) за доступними цінами. Проте, новіші препарати на основі моексиприлу, периндоприлу, раміприлу, беназеприлу, трандолаприлу і, відповідно дорожчі, значно менше знайомі та вживані відвідувачами аптек ((6-8) %).

Розподіл респондентів, у залежності від використаного джерела інформації про лікарський засіб, показав, що 53 % респондентів приймали препарат за призначенням лікаря, 25 % опитаних дізналися про лікарський препарат від рідних, друзів, знайомих, 19 % опитаних — із

Рисунок 1



Обізнаність респондентів про препарати групи інгібіторів АПФ



довідників, спеціальної літератури та фахових видань. Оскільки ці препарати відносяться до групи рецептурних, тому лише 3 % опитаних довідалися про препарат від провізора. Взагалі, одержані результати досліджень свідчать про обізнаність препаратами групи інгібіторів АПФ серед широких верств населення.

На Рис. 2 відображено ранжирування факторів важливості при купівлі лікарських препаратів - інгібіторів АПФ за десятибальною шкалою. Проведені дослідження свідчать про те, що для відвідувачів аптеки, які купують інгібітори АПФ, найважливішими є: ефективність — 9.5; безпека — 8.3; ціна — 7; імідж фірми — виробника — 6.7; імідж торгової марки — 6.3 балів. Отримані результати показали, що для населення найважливішими факторами впливу при купівлі лікарських препаратів є їх ефективність і безпечність.

Опитані нами респонденти вважають, що найбільш значущою інформацією при купівлі інгібіторів АПФ є роз'яснення провізора (35 %) та інформація, отримана при призначенні лікаря (34 %) (Рис. 3). Викладене свідчить про високий ступінь довіри до провізорів і фармацевтів, співставний із довірою до лікарів. 15 % опитуваних прислуховуються до порад рідних та знайомих, що може негативно вплинути на процес лікування. 12 % респондентів довіряють інструкціям до застосування і лише 4 % - публікаціям у спеціальних виданнях.

Проведені дослідження показали, що більшість респондентів при купівлі інгібіторів АПФ віддають перевагу лікарським препаратам вітчизняного виробництва — 55 % (імпортного — 45 %). Це можна пояснити достатньою якістю препаратів вітчизняних виробників, а також тим, що імпортні препарати коштують значно дорожче. У зв'язку з цим нами було з'ясовано, яке значення для респондентів має ціна при ку-

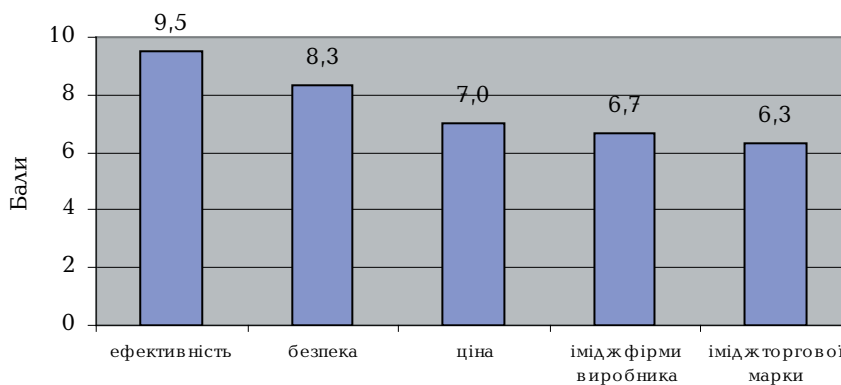
півлі інгібіторів АПФ (Рис. 4). Так, для 40 % опитаних ціна має велике значення, адже саме ціна має один із найбільших впливів на рішення про купівлю лікарського засобу. Для 35 % опитаних ціна має значення, а для 15 % - ціна має найбільше значення, що свідчить про низький достаток населення. Тобто, замість дорогих брендів препаратів можна запропонувати в аптеці більш доступні за ціною генерики. В Україні обсяги продажу препаратів-генериків значно перевищують обсяги продажу брендів, що можна пояснити рівнем їх цін. І тільки для 5 % опитаних ціна має найменше значення, а для 5 % респондентів ціна зовсім не має значення.

Проведений аналіз сприйняття респондентами рівня цін на препарати групи інгібіторів АПФ показав (Рис. 5), що більшість опитаних вважає ціни на інгібітори АПФ середніми (55 %), 30 % — високими, 10 % - дуже високими і тільки 5 % населення — низькими. 70 % респондентів відповіли, який у разі підвищення цін на лікарський препарат, що вони приймають, звернуться до більш дешевого аналога, проте 30 % не звернуть уваги на ціну, продовжуючи купувати звичний для них засіб. На основі проведеного анкетування встановлено (Рис. 6), що у 39 % опитаних витрати на препарат групи інгібіторів АПФ займають середню частку у загальних витратах на лікування, у 33 % — малу, у 17 % — менше середньої і у 11 % — велику. Отримані результати свідчать про широкий спектр цін на лікарські препарати даної групи та різний рівень доходів відвідувачів аптек.

**Висновки**

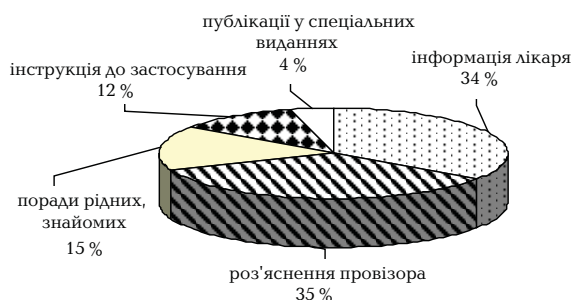
Інгібітори АПФ у даний час є лідируючою за обсягом споживання групою антигіпертензивних засобів як в усьому світі, так і в Україні. Препарати еналаприлу та лізіноприлу стабільно займають перше та друге місця серед анти-

Рисунок 2



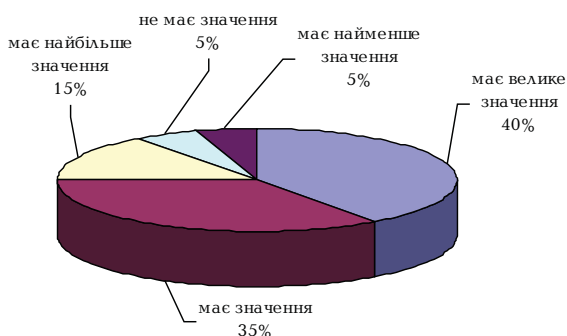
**Фактори впливу при купівлі лікарських препаратів групи інгібіторів АПФ**

Рисунок 3



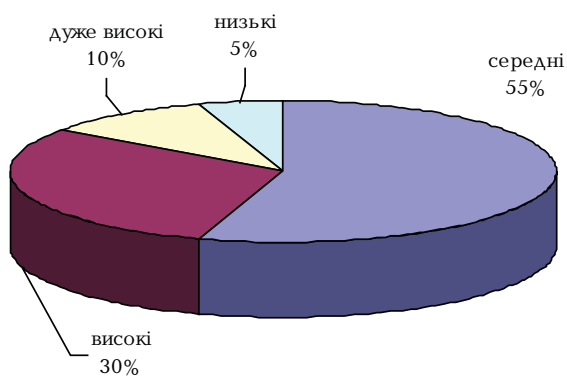
### Пріоритетність інформації для відвідувачів аптек при купівлі інгібіторів АПФ

Рисунок 4



### Значення ціни для відвідувачів аптек при купівлі інгібіторів АПФ

Рисунок 5

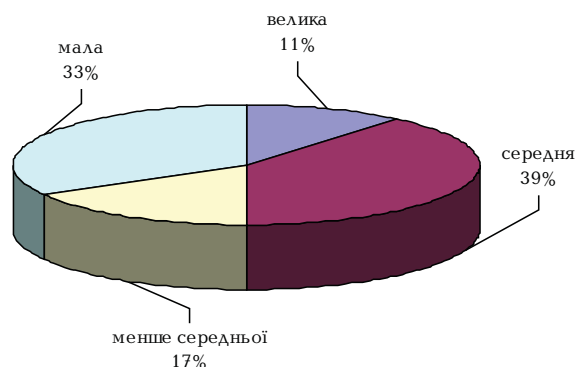


### Сприйняття відвідувачами аптеки рівня цін на препарати групи інгібіторів АПФ

гіпертензивних засобів за обсягом продажів і кількістю лікарських призначень. Новіші ЛЗ і, відповідно, менш відомі на ринку і зазвичай дорожчі, характеризуються меншим обсягом продажів.

Український ринок інгібіторів АПФ представлений простими препаратами на основі 12 основних комерційних субстанцій і комбінованими препаратами на основі 8 субстанцій. 19 вітчизняних виробників випускають інгібітори АПФ (прості і комбіновані) на основі каптоприлу, еналоприлу, лізиноприлу.

Рисунок 6



### Частка, що займає препарат групи інгібіторів АПФ у загальних витратах опитаних на лікування

Проведені дослідження свідчать, що більшість респондентів при купівлі інгібіторів АПФ віддає перевагу лікарським препаратам вітчизняного виробництва (55%), що пояснюється якістю цих препаратів та ціною доступністю.

Результати анкетування показали, що найбільш знайомими та вживаними відвідувачами аптек є препарати на основі каптоприлу, еналоприлу та лізиноприлу, що відповідає уподобанням у споживанні (крім препаратів каптоприлу) і за кордоном. Купуючи інгібітори АПФ, найважливішими для споживачів є (за убаванням): ефективність; безпека; ціна; імідж фірми-виробника; імідж торгової марки.

Аналіз значущості інформації при купівлі інгібіторів АПФ показав високий ступінь довіри до провізорів, співставний із довірою до лікарів. Проте той факт, що значна кількість опитуваних (15%) прислуховуються до порад рідних та знайомих, може негативно вплинути на процес лікування.

Дослідження показали, що ціна має один із найбільших впливів на рішення про купівлю інгібіторів АПФ. Майже для 90% опитаних ціна має значення, велике значення або найбільше значення. У 50% опитаних витрати на препарат займають середню або велику частку у загальних витратах на лікування. 70% респондентів, у разі підвищення ціни на лікарський препарат, що вони приймають, звернуться до більш дешевого аналога.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Пивень О.П. Український ринок інгібіторів рецепторів ангіотензину II. Перспективи створення вітчизняних лікарських препаратів // О.П. Пивень, Н.О. Пузак // Фармацевтичний кур'єр. - 2012. - № 3. - С. 38-43.
2. Пивень Е.П. Перспективы расширения номенклатуры комбинированных антигипертензивных средств за счет препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / Е.П. Пивень // Фармаком. - 2002. - № 3. - С. 185-188.

3. Економічне обґрунтування програми виробництва вітчизняних антигіпертензивних препаратів з групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту / Півень О.П., Тихомірова О.В., Граніна Т.В. [та ін.] // Вісник фармації. — 2002. — № 4. — С. 70-75.
4. Современные аспекты применения ингибиторов АПФ в клинической практике / Д.Н. Емельянов, И.Ю. Стаценко, В.В. Скворцов, Р.Г. Мязин. - Санкт-Петербург: «Медлайн Экспресс», 2005. - № 4. - С. 33-35.
5. Основні причини високого рівня смертності в Україні // Новості медицини і фармації. - 2010. - № 22. - С. 8-11.
6. Маляя Л.Т. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии и хронической недостаточности кровообращения / Л.Т. Маляя // Здоровье и питание. — 1998. — № 3-4. — С. 26-27.
7. Моисеев В.С. Сравнительная эффективность ингибиторов АПФ при артериальной гипертензии / В.С. Моисеев // Провизор. - 1998. — № 6. — С. 25-37.
8. Физиология и фармакология ренин-ангиотензиновой системы Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, Ю.В. Соколова [и др.] // Кардиология. — 1997. — № 11. — С. 1-9.
9. Drugs for hypertension // Med. Lett. Drugs Ther. — 1999 — № 41. — P. 23-28.
10. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // Arch. Intern. Med. — 1997. — Vol. 157. — P. 2413-2446.
11. Moser M. The role of combination therapy in the treatment of hypertension / M. Moser, H.R. Black // Am. J. Hypertens. — 1998. — No. 11. — P. 73S-78S.
12. Neil S. Skolnik. Antihypertensive Drugs: Recommendations for Use / Neil S. Skolnik, Jonathan D. Beck, Mathew Clark. // Am. Fam. Physician. — 2000. — Vol. 61. — P. 3049-3056.
13. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis / B.M. Psaty, N.L. Smith, D.S. Siscovick [et al.] // JAMA. — 1997. — Vol. 277. — P. 739-745.
14. Key Industries Drug Purchases — Retail Pharmacies. — New York, 2004. — 3 p.
15. Rx-index — класифікатор лікарських препаратів. - К.: Видавничий дім «Фармацевт Практик», 2010. - 1136 с.

УДК 659.1:661.12

Резюме

Півень Е.П.

Национальный фармацевтический университет

**Покупательские предпочтения потребителей на рынке ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента**

Проведены исследования украинского и зарубежного рынков ингибиторов АПФ на примере ведущих стран мира

в области фармации - США, Германии, Швейцарии, Великобритании. На основании анкетирования проведен анализ осведомленности и покупательских предпочтений посетителей аптек относительно препаратов - ингибиторов АПФ. Определены факторы влияния и значимость информации при покупке ингибиторов АПФ. Определена доля затрат на препарат в общих затратах потребителей.

*Ключевые слова:* покупательские предпочтения, антигипертензивные средства, ингибиторы АПФ, объем продаж.

UDK 659.1:661.12

Summary

Piven O.P.

National University of Pharmacy

**Buying habits of consumers in the market of ACE inhibitors**

Studies of the Ukrainian and foreign markets of ACE inhibitors at the example of the leading countries in the field of pharmacy (USA, Germany, Switzerland, UK) have been conducted. It has been found that ACE inhibitors still remained the leader in terms of consumption of a group of antihypertensive agents, both worldwide and in Ukraine. Enalapril and Lisinopril steadfastly continued to hold first and second place of antihypertensives in terms of sales and number of drugs' prescription. Ukrainian market of ACE inhibitor drugs was represented by 60 one-component drugs (share was about 55 %) based on 12 commercial substances and by 49 combined drugs (share was about 45 %) based on 8 substances. 19 domestic manufacturers produced drugs based on 3 substances. ACE inhibitors of the III-generation were produced by Ukrainian industry at the base of lisinopril; new substances were not used, though they have come out of patent protection. Based on survey, an analysis of awareness and consumers' preferences of visitors of pharmacies regarding ACE inhibitors. Most commonly used by visitors drugs were based on captopril, enalapril and lisinopril, which (with the exception of captopril) reflected the preferences in consumption abroad. It was shown that the price was one of the major points (along with efficiency and safety) on the decision to purchase an ACE inhibitor. Factors of impact and importance of the information for purchasing an ACE inhibitor have been determined. The share of the cost for the drug in consumers' total costs has been estimated.

*Keywords:* buying habits, antihypertensive drugs, ACE inhibitors, sales.

**Півень Олена Петрівна.** Закінчила Харківський інженерно-економічний інститут (1977). Д.фарм.н. (2005). Професор кафедри менеджменту та маркетингу у фармації Національного фармацевтичного університету (НФаУ).

УДК 615.1:339.138

Котвицька А.А., Ходаківська В.П.  
Національний фармацевтичний університет

## Маркетинговий аналіз асортименту гастроентерологічних лікарських засобів на прикладі інгібіторів протонної помпи

Проведено маркетинговий аналіз асортименту лікарських засобів - інгібіторів протонної помпи. Одержані результати можуть бути використані у практичній діяльності фармацевтичних та аптечних підприємств із метою формування оптимального асортименту, обґрунтованого складання замовлення, здійснення контролю за збутом певних найменувань лікарських засобів і проведення цілеспрямованої політики просування гастроентерологічних препаратів, зокрема інгібіторів протонної помпи.

*Ключові слова:* маркетинговий аналіз, фармацевтичний ринок, гастроентерологічні лікарські засоби, асортимент.

Важливою складовою успішної діяльності підприємств фармацевтичного профілю є різні види аналітичної роботи, зміст якої залежить від їх стратегічних цілей і конкретних тактичних завдань. Вихідним елементом системи управління маркетингом, спрямованої на досягнення оптимального балансу між цілями організації та задоволенням потреб споживачів її товаром, є маркетинговий аналіз. Використовують його на різних етапах маркетингової діяльності, починаючи від складання маркетингових планів, оцінювання їх реалізації та контролю за передбаченими планом процесами.

Жорстка конкуренція на фармацевтичному ринку вимагає від його учасників проведення глибокого маркетингового аналізу ринкових процесів із метою забезпечення ефективного використання наявних ресурсів і якісного задоволення споживчих вимог до ЛЗ. Для прийняття оптимального управлінського рішення

в умовах конкурентної боротьби підприємству необхідно мати у своєму розпорядженні інформацію, як про зовнішні чинники, так і про внутрішній потенціал самого підприємства. Фармацевтичним (аптечним) підприємствам недостатньо мати асортимент якісного товару та послуг, встановлювати прийнятну ціну, визначати канали розподілу — необхідною умовою є постійний пошук нових шляхів удосконалення своєї діяльності.

Медико-демографічна ситуація в країні залишається складною. Окрім таких хвороб, як цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, інфекційні та нефрологічні хвороби тощо., велика увага вчених багатьох країн світу приділяється гастроентерологічним хворобам. За прогнозами експертів ВООЗ, у ХХІ столітті патологія системи травлення буде обіймати одне із провідних місць у структурі захворюваності населення. Такі тенденції свідчать про постійне підвищення

Рисунок 1



Структура поширеності хвороб населення України (станом на вересень 2012 року)

потреби фармацевтичного ринку у доступних та ефективних препаратах для лікування гастроентерологічних захворювань [11, 12].

Метою даної роботи є проведення маркетингового аналізу асортименту гастроентерологічних лікарських засобів, що представлені на вітчизняному фармацевтичному ринку.

Сьогодні в Україні захворювання шлунково-кишкового тракту у структурі поширеності серед усіх захворювань займають 3-є місце. За офіційними даними МОЗ України, структуру поширеності хвороб серед всього населення України на рівні майже 10 % формують хвороби системи травлення (Рис. 1). Із кожним роком відзначається чітка тенденція до збільшення цих показників. Так, за останні 10 років кількість гастроентерологічних хворих в Україні збільшилася майже в 1.4 рази, зокрема, поширеність захворювань гастродуоденальної зони за цей період зросла на 39.5 %, гепатобіліарної системи - на 29.5 %, підшлункової залози - на 10.1 %.

Такі негативні тенденції вимагають необхідності подальшого розвитку та вдосконалення заходів допомоги хворим на гастроентерологічні патології, а також подальшого розвитку гастроентерологічної служби [3, 13, 16].

Динаміку захворюваності населення України на хвороби органів травлення представлено на Рис. 2.

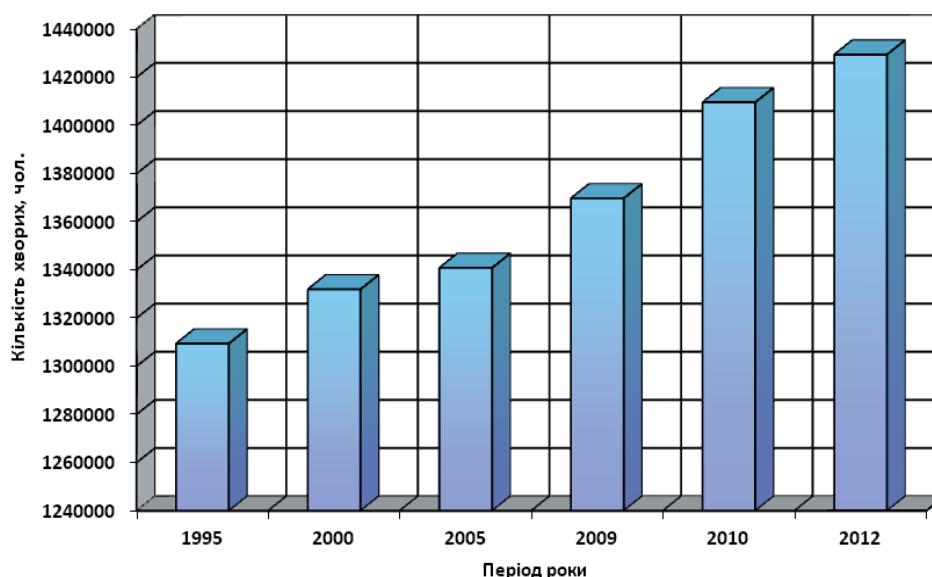
Як видно, гастроентерологічні хвороби сьогодні потребують великої уваги, враховуючи величезну кількість хворих, достатньо високі темпи зростання захворюваності та розпо-

всюдженості патології органів травлення серед населення України, що призводить до частих звернень до лікарів, значного зниження якості життя, зниження працездатності та інвалідизації [15]. Із метою адекватності, раціональності й ефективності лікування гастроентерологічних захворювань необхідним є обґрунтований підхід до вибору лікарських засобів, що застосовуються під час фармакотерапії. Питання підвищення якості надання медичної та фармацевтичної допомоги, профілактики виникнення захворювань та їх загострень, доступності лікарських засобів досліджуваної групи потребують чіткої роботи усіх ланок системи охорони здоров'я та фармації, а саме: виробників ліків, фармацевтичних оптово-посередницьких фірм, гастроентерологічної служби країни, аптечних закладів, а також чіткої роботи кожного лікаря та провізора.

За даними аналізу світового фармацевтичного ринку, за останні роки серед лідерів груп АТС-класифікації 3-го рівня знаходиться група А02В «Засоби для лікування пептичної виразки та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби» [11].

Останніми роками гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) перебуває у центрі уваги науковців. Цікавість фахівців до ГЕРХ зумовлена низкою причин: значне поширення захворювання, недостатня поінформованість лікарів і пацієнтів про ГЕРХ, значна варіабельність захворювання, рецидивуючий перебіг, можливість прогресування хвороби, виник-

Рисунок 2



Захворюваність населення України на хвороби органів травлення



нення ускладнень, погіршення якості життя хворих [1, 2].

У зв'язку із цим нами проаналізовано асортимент лікарських засобів для лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, що представлений на вітчизняному фармацевтичному ринку.

Теоретичний арсенал лікарських засобів, що використовуються для лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, нами вивчено за даними Державного формуляру лікарських засобів (2010) [4], Наказу МОЗ України від 14.01.2009 № 14 «Про затвердження Формулярного довідника із використання лікарських засобів у гастроентерології» [10], а також за матеріалами Компендіуму, наукових статей фахових українських та зарубіжних журналів («Сучасна гастроентерологія», «Вісник хірургічної гастроентерології», «Клінічні перспективи гастроентерології, гематології», «Російський журнал гастроентерології, гепатології та колопроктології», «Клінічна гастроентерологія і гематологія», «Експериментальна і клінічна гастроентерологія», «American Journal of Gastroenterology», «Clinical Gastroenterology and Hepatology», «Gastroenterology, Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology», «The Turkish Journal of Gastroenterology»).

Як свідчать результати дослідження, згідно з АТС-класифікації, досліджувана група ЛЗ належить до першої анатомічної (А - Засоби, що впливають на травну систему й метаболізм) і другої терапевтичної (А02 - Препарати, засто-

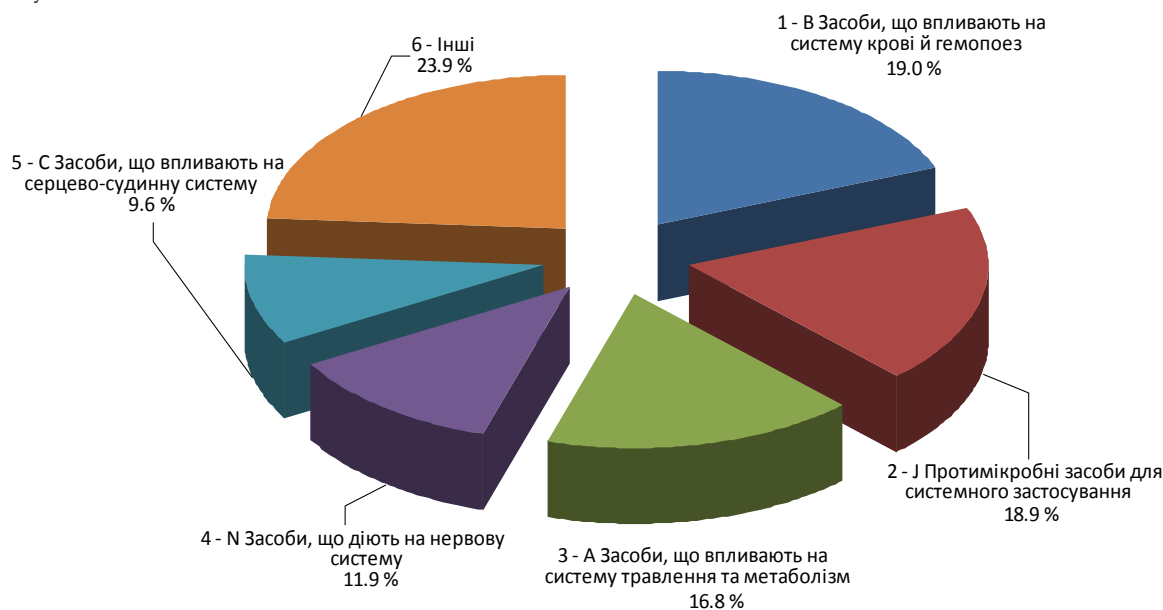
совувані при станах, пов'язаних з порушеннями кислотності) груп.

За підсумками 9 місяців 2012 року в Україні у розрізі груп АТС-класифікації 1-го рівня було визначено 5 груп-лідерів, питома вага яких у загальному обсязі госпітальних закупівель складала 76.1 % (Рис. 3).

Встановлено, що препарати групи А «Засоби, що впливають на травну систему й метаболізм» займають у структурі госпітальних закупівель 16.8 %, що є достатньо високим показником. Препарати групи В «Засоби, що впливають на систему крові й гемопоез» очолюють п'ятірку найбільш затребуваних лікарських засобів у загальному обсязі закупівель, частка яких дорівнює 19.0 %. Група J «Протимікробні засоби для системного застосування» займає 2-у позицію із питомою вагою 18.9 %. Менше чверті (24 %) займають інші групи препаратів АТС-класифікації [12].

Що стосується динаміки українського ринку аптечних продажів лікарських засобів в розрізі АТС-класифікації 1-го рівня, то за підсумками I півріччя 2012 року такими, що найбільш реалізуються у грошовому вираженні, також були препарати групи А «Засоби, що впливають на травну систему й метаболізм». До топ-5 лікарських засобів увійшли також препарати групи С «Засоби, що впливають на серцево-судинну систему», N «Засоби, що діють на нервову систему», R «Засоби, що діють на респіраторну систему»; M «Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат». Максимальне на-

Рисунок 3



Питома вага топ-5 груп АТС-класифікації 1-го рівня у загальному обсязі госпітальних закупівель лікарських засобів за підсумками 9 місяців 2012 року

Таблиця 1

**Класифікація препаратів для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби**

<b>A02BA Блокатори гістамінових H<sub>2</sub>-рецепторів</b>
A02BA01 Циметидин
A02BA02 Ранітидин
A02BA03 Фамотидин
A02BA04 Нізатидин
A02BA05 Ніперотидин
A02BA06 Роксатидин
A02BA07 Ранітидину вісмут цитрат
A02BA08 Лафутидин
A02BA51 Циметидин у поєднанні з іншими препаратами
A02BA53 Фамотидин у поєднанні з іншими препаратами
<b>A02BC Інгібітори протонної помпи</b>
A02BC01 Омепразол
A02BC02 Пантопризол
A02BC03 Лансопризол
A02BC04 Рабенпризол
A02BC05 Езомепразол
<b>A02BX Інші противиразкові препарати</b>
A02BX02 Сукралфат
A02BX03 Пірензепін
A02BX05 Вісмуту субцитрат
A02BX01 Карбеноксолон
A02BX04 Метіосульфону хлорид
A02BX06 Проглумід
A02BX07 Гефарнат
A02BX08 Сулглікотид
A02BX09 Ацетоксолон
A02BX10 Золмідин
A02BX11 Троксипід
A02BX12 Вісмуту субнітрат
A02BX13 Альгінова кислота
A02BX51 Карбеноксолон у поєднанні з іншими препаратами (виключаючи психотропні препарати)
A02BX71 Карбеноксолон у поєднанні із психотропними препаратами
A02BX77 Гефарнат у поєднанні із психотропними препаратами
<b>A02BV Простагландини</b>
A02BV01 Мізопростол
A02BV02 Простіл оmez, інгібітор протонної помпи
<b>A02BD Комбінації препаратів для ерадикації</b>
A02BD01 Омепразол, амоксицилін і метронідазол
A02BD02 Лансопризол, тетрациклін і метронідазол
A02BD03 Лансопризол, амоксицилін і метронідазол
A02BD04 Пантопризол у комбінації з амоксициліном і кларитроміцином
A02BD05 Омепразол, амоксицилін і кларитроміцин
A02BD06 Езомепразол, амоксицилін і кларитроміцин
A02BD07 Амоксицилін + кларитроміцин + лансопризол

сичення брендами лікарських засобів, реалізованими на аптечному ринку, також характерно для групи А [11].

Як свідчить аналіз фармакотерапевтичної структури світового фармацевтичного ринку за останні роки, стабільними лідерами серед груп АТС-класифікації 3-го рівня є лікарські засоби груп: С10А «Гіполіпідемічні препарати, монокомпонентні», А02В «Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби»; N05А «Антипсихотичні засоби» та N06А «Антидепресанти». Останнє місце серед груп АТС-класифікації займає група С09С «Прості препарати антагоністів ангіотензину II» [11, 12].

Класифікацію препаратів для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби представлено в Табл. 1.

Останніми роками у лікуванні кислотозалежних захворювань, і насамперед гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, на перший план виходять блокатори Н + К + -АТФ-ази (інгібітори протонної помпи). У лікуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби застосовують так зване правило Белла: для ефективного усунення симптомів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та лікування запально-ерозивних змін стравохідного епітелію необхідно підтримувати рівень рН у стравоході вище 4.0 протягом не менше 16 год на добу. Серед усіх антисекреторних препаратів найбільш потужний і тривалий кислотоінгібуючий ефект мають ІПП, що від 1997 року посідають провідні позиції у лікуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Використання цих засобів дає змогу створювати необхідні умови для ефективного лікування запальних та ерозивно-виразкових уражень стравоходу [2, 5, 15].

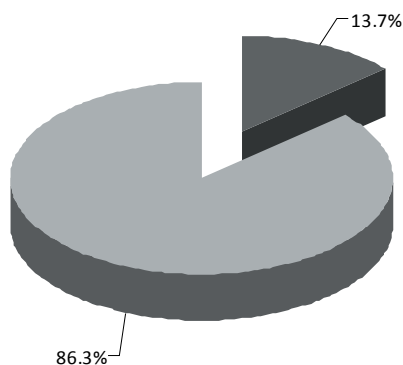
Тому нами було проведено маркетинговий аналіз асортименту препаратів для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на прикладі інгібіторів протонної помпи (ІПП).

Із метою вивчення стану забезпечення фармацевтичного ринку України нами проаналізовано асортимент лікарських препаратів для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на прикладі інгібіторів протонної помпи станом на вересень 2012 року. Для цього було використано контент-аналіз Державного реєстру готових ЛЗ, прайслисти фармацевтичних оптових компаній-постачальників.

Асортимент препаратів досліджуваної групи на фармацевтичному ринку України представлений 85 торговими марками, 48 фірмами-

виробниками із 21 країни світу. Аналіз пропозицій препаратів на вітчизняному ринку свідчить про переважну позицію закордонних підприємств — 86.3 %, позиції вітчизняних виробників складають лише 13.7 % (Рис. 4).

Рисунок 4

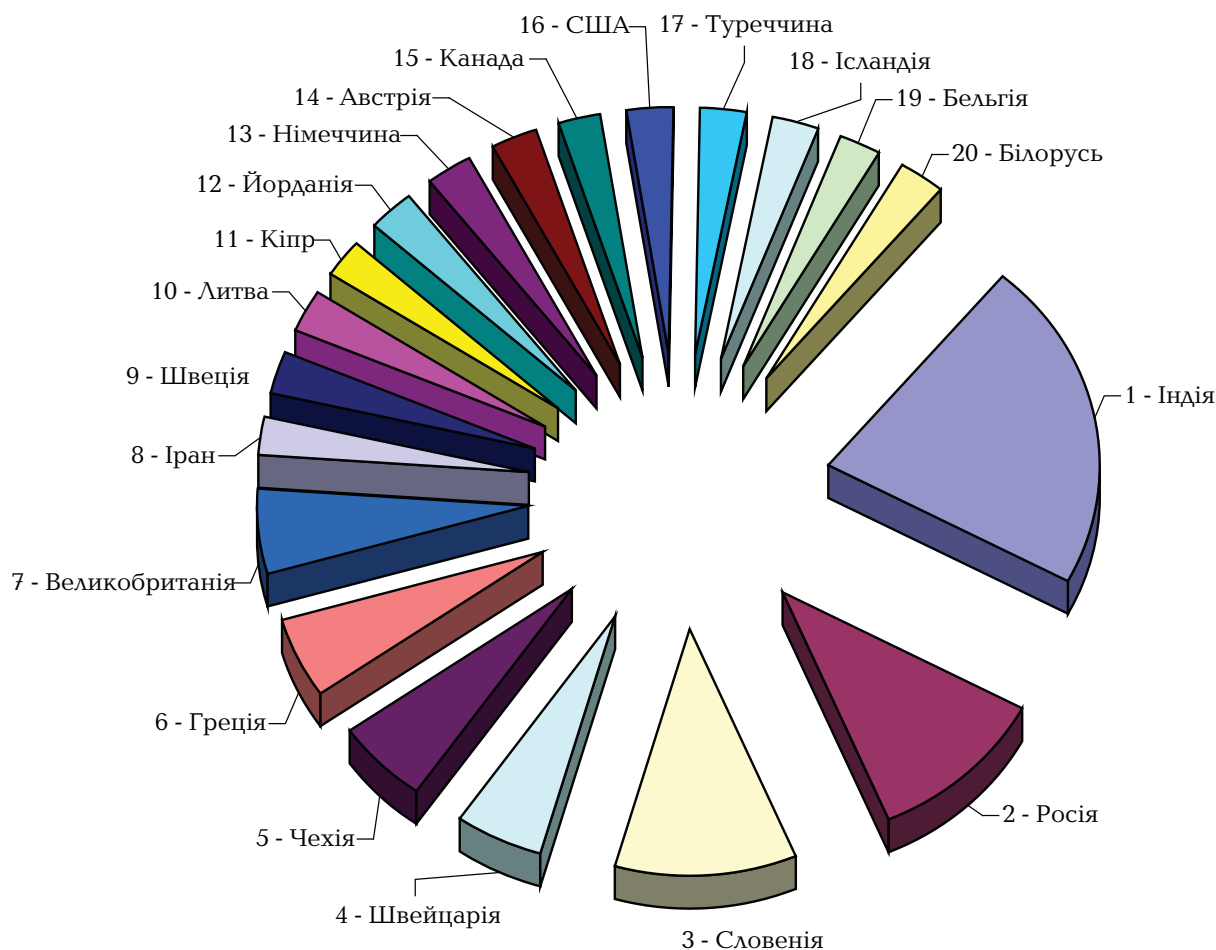


**Частка вітчизняних і закордонних виробників H<sub>3</sub>-інгібіторів протонної помпи на фармацевтичному ринку України**

Основними країнами, що постачають на український фармацевтичний ринок інгібітори протонної помпи, є Індія — 29.6 %, Словенія та Росія по 14.8 %, Німеччина, Греція, Великобританія та Швейцарія по 7.4% (Рис. 5). Серед індійських фірм-виробників ІПП провідне місце займають Flamingo Pharmaceuticals Ltd, Dr.Reddy's Laboratories Limited, Elegant India, Cadila Healthcare Ltd. Серед вітчизняних виробників відзначаються ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», ТОВ «Стиролбіофарм», корпорація «Артеріум».

Встановлено, що найбільш глибокий асортимент лікарських засобів досліджуваної групи спостерігається серед препаратів омепразолу. Ринок омепразолу формується 37 виробниками фармацевтичної продукції, серед яких 24.3 % — вітчизняні виробники, 13.5 % — виробники близького зарубіжжя. Загалом, препарати омепразолу складають майже 40 % асортименту інгібіторів протонної помпи на ринку України.

Рисунок 5



**Країни-постачальники лікарських засобів - ІПП на український фармацевтичний ринок**

Лікарські засоби досліджуваного асортименту на ринку України представлено у різноманітних лікарських формах. Сегмент омепразолу нараховує препарати у формі ліофільного порошку для приготування розчину для ін'єкцій та капсули (40 мг) омепразолу, решта — капсули (20 мг) омепразолу. Інші препарати ІПП представлено здебільшого у формі капсул. У вигляді ліофільного порошку для приготування розчину для ін'єкцій є також лікарські засоби у групах пантопрозолу, рабепразолу та езомепразолу.

Таким чином, динаміка захворювань шлунково-кишкового тракту серед населення України, збільшення госпітальних закупівель та аптечних продажів лікарських препаратів, що впливають на травну систему й метаболізм, свідчать про постійне підвищення потреби фармацевтичного ринку у доступних та ефективних препаратах даної групи. Враховуючи наявність на фармацевтичному ринку переважної кількості препаратів закордонного походження, доцільним є збільшення частки препаратів групи омепразолу, пантопрозолу, рабепразолу та езомепразолу вітчизняного виробництва, що, у свою чергу, дозволить підвищити фізичну й економічну доступність ліків для гастроентерологічних хворих.

### Висновки

Проведено аналіз динаміки захворюваності на шлунково-кишкові захворювання населення України.

2. Проаналізовано асортимент гастроентерологічних лікарських засобів для лікування пептичної виразки та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби на прикладі інгібіторів протонної помпи (блокатори Н + К + -АТФ-ази), що представлений на вітчизняному фармацевтичному ринку.

3. Проведено маркетинговий аналіз асортименту лікарських засобів досліджуваної групи. Одержані результати можуть бути використані у практичній діяльності фармацевтичних та аптечних підприємств із метою формування оптимального асортименту, обґрунтованого складання замовлення, здійснення контролю за збутом певних найменувань лікарських засобів і проведення цілеспрямованої політики просування гастроентерологічних препаратів, зокрема інгібіторів протонної помпи.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак М.О. Гендерні особливості поширеності гастроезофагеальної рефлюксної хвороби / М.О. Бабак // Сучасна гастроентерологія. — 2011. — № 3 (59). — С. 11-16.
2. Бабак О.Я. Порівняльна оцінка клінічної ефективності рабепразолу та інших інгібіторів протонної помпи за ре-

зультатами мета-аналізу / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. — 2007. - № 3 (35). — С. 34-38.

3. Гицман Ю. Госпитальный рынок Украины по итогам 9 мес 2012 г. / Ю. Гицман // Ежедневный Аптека. — 2012. - № 869 (48). — Режим доступа: <http://www.apтека.ua/article/186239>.

4. Державний формуляр лікарських засобів / [під ред. В.Т. Чумака, В.І. Мальцева, А.М. Морозова, В.Д. Парія, А.В. Степаненко]. — К. ДП «Державний фармакологічний центр» МОЗ України. — 2010. — 845 с. — (Випуск другий).

5. Васильев Ю.В. Эффективность 1-тижневого застосування езомепразолу (Нексиуму), кларитроміцину й амоксициліну в терапії виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, асоційованої з *Helicobacter pylori* / Ю.В. Васильев, В.І. Касьяненко // Экспериментальная і клінічна гастроентерологія. — 2002. - № 2. — Режим доступа: [www.msvitu.com](http://www.msvitu.com).

6. Ламбен Жан-Жак. Менеджмент, ориентированный на рынок. Стратегический и операционный маркетинг / Жан-Жак Ламбен; [пер. с англ. под ред. В.Б. Колчанова]. - СПб.: Питер, 2004. — 800 с.

7. Левицкая О.Р. Конъюнктура рынка специфических оториноларингологических препаратов / О.Р. Левицкая, О.Л. Гром, Б.П. Громовик // Провизор. — 1998. - № 17. — С. 20-24.

8. Маркетинговий аналіз / [за ред. докт. економ. наук, проф. В.В. Липчука]. — К.: Академвидав, 2008. — 215 с.

9. Менеджмент та маркетинг у фармації. Маркетинг у фармації : підруч. для студ. ВНЗ / [З.М. Мнушко, Н.М. Діхтярьова]; за ред. З.М. Мнушко. — [2-е вид., доп. та перероб.]. — Ч. II. - Х.: НФаУ: Золоті сторінки, 2010. — 512 с.

10. Наказ МОЗ України від 14.01.2009 № 14 «Про затвердження Формулярного довідника із використання лікарських засобів у гастроентерології». - Режим доступа: <http://www.uazakon.com>.

11. Обсяги світового фармацевтичного ринку. - Режим доступа: [www.imshealth.com](http://www.imshealth.com).

12. Офіційний сайт Державної служби статистики України. - Режим доступа: [www.ukrstat.gov.ua](http://www.ukrstat.gov.ua).

13. Охорона здоров'я України: стан, проблеми, перспективи / [Князевч В.М., Лазоришинець В.В., Яковенко В.І. та ін.]. — К., 2009. — 437 с.

14. Серова І.А. Статистика: опорний конспект лекцій / І.А. Серова, А. Зима. — Х.: ІД «ИНЖЭК», 2007. — 112 с.

15. Харченко Н.В. Удосконалення діяльності гастроентерологічної служби / Н.В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. — 2011. - № 1 (57). — С. 133-134.

16. Шibaева А. Кто на новенького? Дебютировавшие на аптечном рынке: июнь 2012 г. / А. Шibaева // Ежедневный Аптека. — 2012. - № 849 (28). — Режим доступа: [www.apтека.ua](http://www.apтека.ua).

УДК 615.1:339.138

### Резюме

Котвицкая А.А., Ходаковская В.П.

Национальный фармацевтический университет

### Маркетинговий аналіз асортименту гастроентерологічних лікарських засобів на прикладі інгібіторів протонної помпи

Проведен маркетинговий аналіз асортименту лікарських засобів — інгібіторів протонної помпи. Полученные результаты могут быть использованы в практической деятельности фармацевтических и аптечных предприятий с целью формирования оптимального ассортимента, обоснованного составления заказа, осуществления контроля за сбытом определенных наименований лекарственных средств и проведения целенаправленной политики продвижения гастроентерологических препаратов, в частности ингибиторов протонной помпы.

*Ключевые слова:* маркетинговый анализ, фармацевтический рынок, гастроэнтерологические лекарственные средства, ассортимент.

UDK 615.1:339.138

*Summary*

Kotvitskaya A.A., Khodakivska V.P.

National University of Pharmacy

**Marketing analysis of the range of gastrointestinal drugs at the example of proton pump inhibitors**

The main component of the success of the pharmaceutical companies have been found to be different types of analysis, the content of which depended on their strategic objectives and specific tactical tasks. The initial element of the marketing management, focused on an optimal balance between the goals of the organization and the needs of the consumers, was a marketing analysis. It was used at different stages of marketing activities, beginning from the development of marketing plans, evaluation of they implementation and monitoring of processes, designed by the plan. The analysis of the dynamics of the incidence and prevalence of gastrointestinal diseases in

the Ukraine has been conducted. The range of gastrointestinal drugs (proton pump inhibitors), which is represented in the domestic pharmaceutical market, has been analysed. The results could be used in the practice in pharmacy and the pharmaceutical companies in order to generate the optimal range, justified compilation of order, monitoring of the sale of certain items and for the conducting of the targeted policies to promote gastrointestinal drugs, including proton pump inhibitors.

*Keywords:* marketing analysis, the pharmaceutical market, gastrointestinal medicines, range.

**Котвіцька Алла Анатоліївна.** Д.фарм.н. Професор. Завідувач кафедри соціальної фармації, проєктор з науково-педагогічної роботи (ступеневої фармацевтичної освіти) Національного фармацевтичного університету.

**Ходаківська Вікторія Павлівна.** Здобувач кафедри соціальної фармації Національного фармацевтичного університету.



---

**До відома авторів журналу «Фармаком»**

---

Для публікації на сторінках нашого журналу автори повинні дотримуватися таких вимог:

1. Стаття повинна мати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми та на які спирається автор, виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, яким і присвячується означена стаття; формулювання цілей статті (постановка завдання); виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням одержаних наукових результатів; висновки з даного дослідження та перспективи подальших розвідок у даному напрямку.
2. Стаття має бути надрукована на папері формату А4 через 2 інтервали з полями 2.5 см з усіх боків, 28-30 рядків на сторінці, 60-65 знаків у рядку, розмір шрифту 14, шрифт Times New Roman або Arial.
3. Робота подається на українській мові (для авторів, що проживають за межами України – можливо на російській) у 2-х примірниках, підписаних усіма авторами.
4. Прізвище(а) автора(ів) слід зазначити на першій сторінці, далі привести назву організації або установи, де працює(ють) автор(и) та назву статті, також мають бути зазначені рубрики УДК.
5. Матеріали до публікації обов'язково мають включати резюме (російською, українською та англійською мовами(резюме англійською мовою надається обсягом не менше 1 сторінки формату А4)), та відомості про кожного з авторів із зазначенням прізвища, ім'я та по батькові, наукового звання (посади) (із зазначенням року), наукового ступеня (із зазначенням року), місця роботи, службового та домашнього телефонів.
6. До статті мають бути прикладені супровідний лист та експертний висновок про можливість публікації у відкритому друці.
7. До статті мають бути прикладені всі використані в роботі таблиці, графіки та ін.; список літератури надається у відповідності до загальноприйнятих правил оформлення, встановлених ДАК України.
8. У статті не допускається скорочень слів, крім загальноприйнятих у науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Усі аббревіатури мають бути розшифровані. У числах, що являють собою десяткові дроби, цілі числа від дробової частини слід відокремлювати крапкою.
9. Усі вищезазначені матеріали мають бути надані до редакції також на магнітному носії (дискета, диск).
10. Комп'ютерний набір статті має виконуватися у текстовому редакторі MS Word 97, у разі набору в іншій версії – у форматі RTF. Формули мають бути набрані у редакторі формул, що убудований до MS Word (Microsoft Equation 3.0.).

---

11. Вимоги до ілюстративного матеріалу:

- ілюстрації мають бути виконані на професійному рівні, відповідати основному змісту статті та мають бути підписаними;
- графіки, діаграми та ін. краще будувати у табличному редакторі Excel 97. Якщо даний ілюстративний матеріал створений за допомогою інших програм, зображення слід подавати у векторному форматі WMF. Так як журнал видається у чорно-білому виконанні, графіки мають бути виконані з відповідними відтінками;
- на графіках мають бути зазначені експериментальні точки;
- фотографії, файли із растровими зображеннями мають бути високої якості та не мати дефектів (подряпини, плями, погана різкість, муар та ін.). Формати файлів TIFF, BMP;
- криві, виконані на різних самописцях, мають бути роздруковані на білих аркушах без сітки;
- структурні хімічні формули обов'язково мають бути набрані у спеціалізованих програмах типу ChemWin та надані у векторному форматі WMF;
- різні види ілюстративного матеріалу не мають дублювати один одного.

12. Редакція залишає за собою право редагувати статті.

13. Матеріали статті автору не повертаються.

14. При невиконанні зазначених вимог статті розглядатися не будуть.

15. За достовірність інформації у публікаціях відповідальність несуть автори.