

Зміст

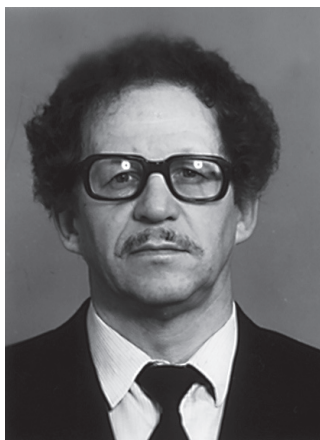
До 80-річчя з дня народження Казарінова Миколи Олександровича.....	5
<u>Міжнародні конгреси, семінари, виставки</u>	
<i>Воловик Н. В., Леонтьєв Д. А.</i>	
Міжнародна конференція з поєднання інновацій фармації, медицини та біології <i>Innopharm 2</i> , 11-12 лютого 2017 р., м. Бопал, Індія.....	7
<u>До введення у дію Державної Фармакопеї України</u>	
<i>Карпюк У. В., Котова Е. Е., Котов А. Г., Кисличенко В. С.</i>	
Питання введення до ДФУ національної монографії «Кукурудзи стовпчики з приймочками»	9
<u>Фітохімічні дослідження</u>	
<i>Котов А. Г., Вовк О. Г., Котова Е. Е., Количев І. О., Котов С. А.</i>	
До питання макроскопічної ідентифікації лікарської сировини череди трироздільної трави.....	17
<u>Технологія лікарських засобів</u>	
<i>Сіденко Л. М., Казарінов М. О., Чуб Л. М.</i>	
Визначення критичних параметрів виробництва таблеток фозиноприлу натрію по 10 мг.....	23
<i>Рибалкін М. В., Стрельников Л. С., Стрілець О. П.</i>	
Визначення оптимального об'єму та концентрації суспензії клітин грибів <i>Candida albicans</i> та <i>Candida tropicalis</i> при дезінтеграції ультразвуком	29
<u>Фармакологічні дослідження</u>	
<i>Маслова Н. Ф., Нікітіна Н. С., Літвінова О. В., Носальська Т. М., Сомова Я. В., Георгієвський В. П.</i>	
Ефективність препарату «Кверцетин» на моделі хронічної ниркової недостатності і його нешкідливість.....	33
<i>Беленічев І. Ф., Кучеренко Л. І., Німенко Г. Р., Кузьо Н. В.</i>	
Порівняльна оцінка впливу на вищі функції центральної нервової системи карбамазепіну і таблеток «Карбатрил»	41
<i>Маслова Н. Ф., Бомко Т. В., Літвінова О. В.</i>	
Фармакологічна дія «Метфонорму» на моделі цукрового діабету 2-го типу в щурів літнього віку	46
<u>Фармако-економічні та маркетингові дослідження</u>	
<i>Півень О. П., Софронова І. В., Ткаченко І. В.</i>	
Лояльність клієнтів до підприємства: основні поняття і методи оцінки	51
<u>До відома авторів журналу «Фармаком»</u>	
Вимоги до публікацій.....	58

-
- Рецензенти: чл.-кор. НАНУ, д.фарм.н., професор Георгієвський В.П.; д.фарм.н., доцент Кошовий О.М.; д.фарм.н., професор Краснопольський Ю.М.; д.мед.н., професор Кресюн В.Й.; д.біол.н., доцент Павлов С.В.; к.мед.н., ст.н.співр. Чайка Л.О.; д.фарм.н., професор Шаповалова В.О.
 - Випуск підготували: Саматов Р.С., Боярська В.О., Лук'янова І.С., Лук'янова О.С., Вовк О.Г.
 - Рекомендовано до друку вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», протокол № 1 від 20.02.2017.
 - Підписано до друку 20.04.17. Тираж 500 прим.
-

Содержание

К 80-летию со дня рождения Казаринова Николая Александровича	5
<u>Международные конгрессы, семинары, выставки</u>	
<i>Воловик Н. В., Леонтьев Д. А.</i>	
Международная конференция по объединению инноваций фармации, медицины и биологии <i>Innopharm 2</i> , 11-12 февраля 2017 г., г. Бопал, Индия	7
<u>К введению в действие Государственной Фармакопеи Украины</u>	
<i>Карпюк У. В., Котова Э. Э., Котов А. Г., Кислиценко В. С.</i>	
Вопросы введения в ГФУ национальной монографии «Кукурузы столбики с рыльцами»	9
<u>Фитохимические исследования</u>	
<i>Котов А. Г., Вовк А. Г., Котова Э. Э., Колычев И. А., Котов С. А.</i>	
К вопросу макроскопической идентификации лекарственного сырья череды трехраздельной травы.....	17
<u>Технология лекарственных средств</u>	
<i>Сигенко Л. Н., Казаринов Н. А., Чуб Л. Н.</i>	
Определение критических параметров производства таблеток фозиноприла натрия по 10 мг.....	23
<i>Рыбалкин Н. В., Стрельников Л. С., Стрилец О. П.</i>	
Определение оптимального объема и концентрации суспензии клеток грибов <i>Candida albicans</i> и <i>Candida tropicalis</i> при дезинтеграции ультразвуком	29
<u>Фармакологические исследования</u>	
<i>Маслова Н. Ф., Никитина Н. С., Литвинова Е. В., Носальская Т. Н., Сомова Я. В., Георгиевский В. П.</i>	
Эффективность препарата «Кверцетин» на модели хронической почечной недостаточности и его безвредность	33
<i>Беленичев И. Ф., Кучеренко Л. И., Нищенко А. Р., Кузьо Н. В.</i>	
Сравнительная оценка влияния на высшие функции центральной нервной системы карбамазепина и таблеток «Карбатрил».....	41
<i>Маслова Н. Ф., Бомко Т. В., Литвинова Е. В.</i>	
Фармакологическое действие «Метфонорма» на модели сахарного диабета 2-го типа у старых крыс	46
<u>Фармако-экономические и маркетинговые исследования</u>	
<i>Пивень Е. П., Софронова И. В., Ткаченко И. В.</i>	
Лояльность клиентов к предприятию: основные понятия и методы оценки	51
<u>К сведению авторов журнала «Фармаком»</u>	
Требования к публикациям.....	58

До 80-річчя з дня народження Казарінова Миколи Олександровича



21 лютого 2017 р. відзначив свій ювілейний день народження корифей фармації, доктор фармацевтичних наук, професор, чл.-кор. Інженерної академії України Казарінов Микола Олександрович, завідувач лабораторії технології готових лікарських засобів ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції».

Після навчання у Харківському фармацевтичному інституті (зараз — Національний фармацевтичний університет) і закінчення 1-го Московського медичного інституту ім. І. М. Сеченова, фармацевтичний факультет (зараз — Московська медична академія ім. І. М. Сеченова, Москва) працює (з 1959 р.) у ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (ДП «ДНЦЛЗ»): пройшов шлях від посади лаборанта до старшого наукового співробітника лабораторії аналітичної хімії, а потім і до завідувача відділу аналітичної хімії у лабораторії стандартизації (1980), завідувача лабораторії таблетованих лікарських засобів (1982), головного наукового співробітника (2009), завідувача лабораторії технології готових лікарських засобів (до теперішнього часу).

Успішно захистив кандидатську, а потім докторську дисертацію на тему «Аналіз і стандартизація ряду карбонільвмісних сполук і препаратів на їх основі (карденоліди, стероїдні гормони, γ -пірони, лактони, складні ефіри)».

Микола Олександрович зробив суттєвий внесок у розробку та впровадження в промислове виробництво технологічних процесів отримання твердих лікарських форм у вигляді таблеток, гранул, капсул, однодозових порошків, що належать до різних фармакотерапевтичних груп, зо-

крема протианемічних залізовмісних препаратів на основі сполук дво- та тривалентного заліза та вітамінів — таблетки «Феррофол», таблетки «Феррамін-Віта» пролонговані, таблетки «Ферростат». За участі Казарінова М. О. розроблено склад та обґрунтовано технології одержання таблетованих лікарських препаратів на основі панкреатину, вкритих оболонкою, — «Панкреазим», «Панкреатин-ЗТ» — та поліферментного препарату «Дарвістал».

Під керівництвом Казарінова М. О. розроблені препарати на основі як подрібненої рослинної сировини, так і гідрофільних та ліпофільних комплексів — таблетки з сухим екстрактом шоломниці байкальської, таблетки і гранули з артишоку, валеріани, ехінацеї, м'яти та ін.; препарати на основі амінокислот — таблетки «Глутаргін», «Аспалінат», «Байкалін», «Гістінат», «Спермамін», капсули «Октамін плюс» та інші лікарські засоби для лікування серцево-судинної, бронхолегеневої, травної систем організму, загалом більше ніж 10 препаратів, що містять амінокислоти. У результаті в медичну практику впроваджено близько 25 оригінальних і більше 120 препаратів-генериків різної спрямованості дії. Проф. Казарінов М. О. є автором цілого ряду методик аналізу різних біологічно активних сполук, методик постадійного контролю виробництва таніну, препаратів «Коргликон», «Строфантін-К», ряду мазей, що містять кортикостероїди, які успішно впроваджені на фармацевтичних заводах галузі.

Проф. Казарінов М. О. був членом спеціалізованої вченої ради (протягом 20 років — учений секретар спеціалізованої вченої ради) із захисту докторських дисертацій у ДП «ДНЦЛЗ». Зараз є членом спеціалізованої вченої ради із захисту докторських дисертацій у Національній фармацевтичній академії, а також членом редакційних колегій журналів «Фармацевтичний журнал» (Київ), «Фармаком» (Харків).

Микола Олександрович нагороджений медалями «За доблесну працю», «Ветеран праці», грамотами МОЗ України, Асоціації фармацевтичних виробників, Харківської обласної державної адміністрації. Стипендіат стипендії ім. М. А. Валяшка у галузі фармації, що присуджується Харківською обласною державною адміністрацією видатним вченим.

Під керівництвом Казарінова М. О. підготовлено 8 кандидатських дисертаційних робіт. Загальна кількість опублікованих робіт — більше 165, зокрема 2 монографії, 13 охоронних документів України.

Проф. Казарінов М. О. — вчений, науковець, який все життя віддав фармації. Порядна, скромна та інтелігентна людина, яка працює на благо вітчизняної охорони здоров'я.

Колектив ДП «ДНЦЛЗ», редакція журналу «Фармаком», учні, друзі щиро вітають ювіляра і бажають довгих років життя, наснаги та енергії у підготовці наукових кадрів для фармацевтичної галузі України. Нехай надія і віра у свої сили надихає Вас на створення нових препаратів!

Міжнародні конгреси, семінари, виставки

Воловик Н. В., Леонтъєв Д. А.

Міжнародна конференція з поєднання інновацій фармації, медицини та біології *Innopharma 2*, 11-12 лютого 2017 р., м. Бопал, Індія

11-12 лютого 2017 р. у м. Бопал, Індія, відбулася 2-а Міжнародна конференція *Innopharma 2* з поєднання передових досягнень у фармацевтичній, медичній та біологічній галузях науки.

Організаторами конференції виступили *Paramita Health Care Society* спільно з Академією наук *Innovare* Ради з науки і технології Індії.

Спікери з міжнародною репутацією, що працюють у різних наукових галузях (фармацевтичній, медичній, біологічній та суміжних), представили результати своїх робіт на єдиній міжнародній платформі, що об'єднала фахівців з усієї земної кулі, для досягнення спільної мети — забезпечення ефективної та безпечної терапії.

Робота конференції складалася з пленарних засідань та тематичних семінарів за п'ятьма секціями:

— фармацевтична розробка лікарських засобів, регуляторні аспекти;

— фармакогнозія, фітотерапія, біотехнологія;

— фармацевтична хімія, медична хімія, контроль якості, синтез речовин;

— фармакологія, клінічні дослідження, фармаконагляд;

— біохімія, мікробіологія, клітинна біологія.

Вчені з 15 країн світу і 27 штатів Індії представили в цілому близько 150 доповідей в усній і стендовій формі. Від ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» делегатами стали заступник директора з наукової роботи, начальник відділу валідації та стандартних зразків, д. фарм. н. Леонтъєв Дмитро Анатолійович та заступник начальника відділу валідації та стандартних зразків, к. фарм. н. Воловик Наталя Валеріївна.

На церемонії відкриття *Dr. Shailendra Shraf*, віце-президент Фармацевтичної ради Індії, розповів про події, які відбуваються в галузі фармацевтичної науки. *Dr. Avijeet Jain*,



Dr. Anurekha Jain та *Dr. Sunil Mistry* привітали учасників *Innopharm 2*. *Dr. Avijeet Jain* підкреслив важливість проведення даного заходу. Д. фарм. н. Леонтьєв Д. А. був відзначений як почесний гість конференції й одержав пам'ятний подарунок від організаторів.

Програма конференції була дуже насиченою. Секційні засідання відбувалися у трьох залах одночасно. Багато доповідей були присвячені розробці та дослідженням лікарських засобів на основі лікарської рослинної сировини. Зокрема, *Dr. Veeranoot Nissataporn* висловила думку, що фармацевтичний й медичний сектор має зосередитися на використанні лікарських рослин, оскільки вони є багатобічними у довгостроковій перспективі. *Dr. Saneesh Kumar* розповів про науково-дослідницькі роботи із застосування лікарських рослин у лікуванні ВІЛ-інфікованих пацієнтів у Південно-Африканській Республіці. Між тим *Dr. Pulok K. Mukherjee* наголосив на необхідності належного контролю якості препаратів на основі лікарської рослинної сировини. Декілька доповідей були присвячені застосуванню нанотехнологій. *Dr. Prakash V. Diwan* доповів про успіхи застосування нанотехнологій у фармакотерапії різних захворювань завдяки направленій системі доставки лікарських засобів і зменшенню тим самим можливих побічних ефектів. *Дмитро Анатолійович Леонтьєв* представив доповідь щодо впливу наважки стандартних зразків на оцінку однорідності фармацев-

тичних субстанцій (співавтори — к. фарм. н. Воловик Н. В., к. фарм. н. Денисенко Н. В.). Доповідь *Наталі Валеріївни Воловик* була присвячена вирішенню проблеми некоректного обрахунку молекулярно-масового розподілу в гепаринах низькомолекулярних завдяки використанню розробленого ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» спеціалізованого програмного забезпечення (співавтори — д. фарм. н. Леонтьєв Д. А., Леонтьєв Д. Д., Іванов Л. В.). Експертна група оцінювала представлені доповіді за кількома характеристиками. Наприкінці конференції відбулася урочиста церемонія нагородження, на якій переможцям у різних категоріях, зокрема *Воловик Н. В.*, було вручено сертифікати й пам'ятні кубки.

Подія широко висвітлювалася в індійських засобах масової інформації. Делегати від ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» жваво брали участь у дискусіях і спілкувалися з пресою. Витяги з інтерв'ю було опубліковано у міських газетах.

Заключне слово було надано *Dr. Avijeet Jain*, *Dr. Lariya*, *Dr. Alok Pal Jain*, *RS Pawar*, *Prattek Jain*, *Gulbake*, *Fedrick Toppo*, *Asati*, *Sarogi* і *Воловик Н. В.* Вони подякували усім учасникам конференції й висловили впевненість, що отриманий досвід буде корисним у подальших науково-дослідницьких роботах.

Автори дякують організаторам за надану можливість участі у заході, теплу зустріч і дозвіл на використання фото- і друкованих матеріалів конференції.



До введення у дію Державної Фармакопеї України

УДК 615.07:633.15

Карпюк У. В., Котова Е. Е., Котов А. Г., Кисличенко В. С.

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», Харків

Питання введення до ДФУ національної монографії «Кукурудзи стовпчики з приймочками»

Показана доцільність стандартизації вітчизняної лікарської рослинної сировини кукурудзи стовпчиків з приймочками. Проведено порівняльний аналіз підходів до стандартизації якості кукурудзи стовпчиків з приймочками, наведених у Державній Фармакопеї СРСР XI видання (ГФ XI), Державній Фармакопеї Республіки Білорусь (ГФ РБ), у Французькій Фармакопеї (Ph. Fr.) та Британській гомеопатичній Фармакопеї (ВНР). Досліджено 8 серій сировини на відповідність їхньої якості вимогам ГФ XI, ГФ РБ, Ph. Fr. та ВНР. Для ідентифікації сировини методом ТШХ розроблено гармонізовані з вимогами Європейської Фармакопеї (ЄФ) методики визначення фітостеринів та флавоноїдів із використанням доступних речовин порівняння. За результатами досліджень запропоновано кількісно оцінювати в стовпчиках із приймочками кукурудзи фенольні сполуки, а саме флавоноїди, з використанням уніфікованої методики ЄФ/ДФУ. На основі проведених досліджень розроблено проект національної монографії ДФУ «Кукурудзи стовпчики з приймочками».

Ключові слова: кукурудзи стовпчики з приймочками, стандартизація, ідентифікація, кількісне визначення, проект монографії, Державна Фармакопея України.

Стандартизація лікарської рослинної сировини (ЛРС) та лікарських рослинних засобів (ЛРЗ) на її основі є гарантією якості останніх і забезпечує ефективність і безпечність при застосуванні. Документом, що регламентує якість ЛРС та ЛРЗ в Україні, є Державна Фармакопея України (ДФУ). Монографії на ЛРС у ДФУ представлені як повністю гармонізованими (суто переклади) з Європейською Фармакопеєю (ЄФ), так і перекладами ЄФ із національними частинами і/або суто національними монографіями [1]. Однак не всі статті на ЛРС, що були описані у ГФ XI (чинна фармакопея на момент створення ДФУ), увійшли до ДФУ у зв'язку із невідповідністю сучасним вимогам [2]. Прикладом такої статті є стаття на дуже затребувану ЛРС у фармацевтичній галузі — кукурудзи стовпчики із приймочками.

Кукурудза звичайна — *Zea mays*, родини злакових — *Poaceae*, є сільськогосподарською рослиною, що культивується по всій території України незалежно від ботаніко-географічних особливостей та має багато різних сортів [3]. Відповідно до даних Продовольчої та сільськогосподарської організації ООН (Food and Agriculture Organization, FAO) Україна входить до топ-10 країн-виробників кукурудзи [4]. Згідно з даними тієї ж організації, кукурудза займає сьоме місце серед сировинної продукції, якої найбільше виробляється у всьому світі [4]. Це свідчить про широку розповсюдженість кукурудзи як рослини у світі та, зокрема, достатню

сировинну базу кукурудзи звичайної на території України.

З лікувальною метою використовують кукурудзяні стовпчики з приймочками (*Stigmata Maydis*). Фармакологічними дослідженнями встановлений широкий спектр лікувальної дії стовпчиків із приймочками кукурудзи. Їм притаманні жовчогінна, сечогінна, протизапальна, кровоспинна та гіпоглікемічна дія, їх застосовують для профілактики та лікування гіпертонії, а також для зниження ваги за рахунок зниження апетиту [5-11].

Препарати зі стовпчиків із приймочками кукурудзи призначаються при кровотечах, пов'язаних із зниженням вмісту протромбіну, при передозуванні антикоагулянтами непрямой дії, а також при геморагічних діатезах, маткових кровотечах різного походження, крововиливах у скловидне тіло, при кон'юнктивальних крововиливах. Препарати з кукурудзяних стовпчиків із приймочками призначають як жовчогінний засіб при холециститах, холангітах, гепатитах та жовчнокам'яній хворобі. При застосуванні препаратів стовпчиків із приймочками кукурудзи відмічається збільшення секреції й поліпшення відтоку жовчі, а також змінення її фізико-хімічних властивостей: зменшення в'язкості, питомої ваги, зниження вмісту білірубину. Як сечогінний засіб стовпчики із приймочками кукурудзи призначають при нирковокам'яній хворобі, каменях у сечовому міхурі, при циститах та простатитах, при захворюваннях, що

супроводжуються мікро- та макрогематурією, при глаукомі, при набряках серцевого походження, ожирінні [5-7, 12, 13].

Відмічається аналогічне застосування кукурудзяних стовпчиків із приймочками і в народній медицині. Використовують водний настій, відвар, екстракт рідкий на 70%-му спирті при захворюваннях печінки та нирок, як крововідновлювальний, кровоспинний засіб, а також для зменшення апетиту та нормалізації ліпідного обміну [5-7, 10]. Кукурудзяні приймочки входять до складу жовчогінних і сечогінних чаїв [7].

Сировина кукурудзи стовпчиків із примочками, згідно з АТС-класифікацією, належить до групи А05 «Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів». Також ця сировина входить до складу лікарських засобів, що належать до груп А10 «Антидіабетичні препарати» та А16 «Інші засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси». На фармацевтичному ринку України препарати, до складу яких входить означена сировина, представлені досить широко: у вигляді зборів (комбіновані рослинні препарати «Гепатофіт» та «Детоксифіт» виробництва ТОВ «НВФК "Ейм"», Україна; «Протидіабетичний збір» виробництва «Лубнифарм», Україна), як різана та пресована сировина у пачках (ЗАТ «Ліктрави», Україна, ФФ «Віола», Україна). Екстракт із стовпчиків із примочками кукурудзи входить до складу дієтичної добавки для підтримання функцій печінки, жовчовивідних шляхів та жовчного міхура «Гепаназе» (ТОВ «Новалік-Фарм», Україна), також ця сировина є одним з компонентів настоянки «Поліфітол-1» (ТОВ «ДКП "Фармацевтична фабрика"», Україна) [14].

Така різнобічна фармакологічна дія ЛРС стовпчиків із примочками кукурудзи пов'язана із досить багатим складом біологічно активних речовин (БАР). У стовпчиках із приймочками кукурудзи містяться: сапоніни (до 3.18 %), дубильні речовини, гіркі глікозиди (до 1.5 %), таніноподібні поліфеноли (приблизно 12 %, передусім проантоціанідини); алкалоїди (до 0.05 %), ефірна олія (приблизно 0.2 %, що містить карвакрол, α -терпінеол, ментол і тимол), жирні олії (до 2.5 %, включаючи пантотенову та лінолеву кислоти), стерини (стигмастерол, ситостерол), вітамін К, аскорбінова кислота, спирт інозит, фітин, токоферолі, слиз (порівняно багатий калієвими солями), каротиноїди, смолисті речовини, цінні мікроелементи, які сприяють засвоєнню вітамінів, зокрема К, Se, Ca, Mg, Fe, P, фітогемаглютиніни, глікокініни, алантоїн та інші речовини [6, 7, 12, 13, 15-23]. Стовпчики з

приймочками кукурудзи багаті на солі калію, який відповідає за діуретичну дію даної сировини [13, 23, 24].

Основними біологічно активними сполуками стовпчиків із приймочками кукурудзи є флавоноїди, зокрема 6-С-лікозилфлавоноїди, з яких основним є маїсин. Серед флавоноїдів присутні: глікозид лютеоліну; невелика кількість 6-С-глікозил аналогів апігеніну та хризоеріолу; маїсин-3'-метил ефір; рутин; антоціанідини і флаван-4-оли (лютеофол, апіфол). Із сировини виділено флавоно-С-глікозиди (хризоеріол-6-С-Р-фукупіранозид і хризоеріол-6-С-Р-боівінопіранозил-7-О-Р-глюкопіранозид [25-28]).

Сировину стовпчиків з приймочками кукурудзи описано у ГФ XI [29], у Державній Фармакопеї Республіки Білорусь (ГФ РБ) [30], у Французькій Фармакопеї (Ph. Fr.) [31] та Британській гомеопатичній Фармакопеї (ВНР) [24].

Якість сировини *Z. mays* у ГФ XI та ГФ РБ визначається за вмістом екстрактивних речовин — не менше 15 %. Ідентифікація ЛРС у цих документах проводиться методами макро- і мікроскопії.

ЛРС *Z. mays* описана у Ph. Fr., де її стандартизують за вмістом калію (не менше 1.5 %). Ідентифікація ЛРС проводиться методами макро- і мікроскопії, а також за допомогою якісної реакції на калій [32].

У ВНР контролюються макро- та мікроскопічні показники ЛРС *Z. mays*. Ідентифікація сировини також проводиться методом тонкошарової хроматографії (ТШХ), де речовиною порівняння є есцин. Стандартизують стовпчики з приймочками за вмістом екстрактивних речовин — не менше 10 % [24].

Сировину кукурудзи стовпчиків з приймочками не описано в ЄФ [33].

Сказане вище свідчить про досить широкий спектр підходів до стандартизації якості ЛРС кукурудзи. Відсутність національної нормативної документації на цей вид сировини вказує на актуальність досліджень у цьому напрямку.

Тому актуальною є розробка сучасних методик стандартизації стовпчиків із приймочками кукурудзи для включення їх до національної монографії ДФУ.

Мета даної роботи — дослідження якості ЛРС стовпчиків із приймочками кукурудзи, використаної в Україні, для розробки гармонізованих із ЄФ вимог ДФУ до даного виду ЛРС.

Використовуючи розроблений алгоритм [34-36] і враховуючи те, що досліджувана сировина не описана в ЄФ, для досягнення даної мети вирішувалися такі завдання: провести порівняль-

ний аналіз показників якості ЛРС *Z. mays* за статтями ГФ XI «Столбики с рыльцами кукурузы», ГФ РБ «Кукурузы столбики с рыльцами», монографіями Ph. Fr. «MAIS (STYLE DE)» та ВНР «CORN SILK»; дослідити вітчизняну сировину на відповідність цим документам; на основі результатів даних досліджень розробити національну монографію ДФУ «Кукурудзи стовпчики з приймочками».

Порівняльний аналіз показників якості різних нормативних документів

Макроскопічний аналіз. В існуючій нормативній документації (НД) описані морфологічні ознаки для цілої сировини кукурудзи. Найбільш повний опис зовнішніх ознак даної сировини є у ГФ XI та ГФ РБ: м'які, шовковисті нитки (стовпчики, зібрані пучками або частково переплутані, на верхівках яких знаходяться дволопатеві приймочки). Стовпчики дещо скривлені, плоскі, 0.1-0.15 мм завширшки, 0.5-20 см завдовжки, від світло-коричневого до коричнево-червоного кольору, приймочки короткі, 0.4-3 мм завдовжки. Часто трапляються стовпчики без приймочок.

Мікроскопічний аналіз. У ГФ XI, ГФ РБ та ВНР описані особливості мікроскопічної будови стовпчиків із приймочками кукурудзи при розгляданні їх з поверхні; у Ph. Fr розглядають діагностичні ознаки стовпчиків та пилкових зерен у вигляді порошку. Найбільш повний опис мікроскопічних ознак даної сировини наведено у ГФ XI.

Зазвичай у ДФУ [37], так само як і у монографіях ЄФ [33], мікроскопічне дослідження проводять для подрібненої на порошок сировини. Тому вважаємо за необхідне використати цей прийом для подальшої розробки національної монографії на даний вид сировини з метою гармонізації стандартів з вимогами ЄФ.

Ідентифікація основних БАР. В існуючій нормативній документації спостерігаються розбіжності з визначенням БАР у сировині кукурудзи. Як було зазначено вище, згідно з ГФ XI та ГФ РБ, БАР не визначаються за допомогою жодного фізико-хімічного методу. Ph. Fr. пропонує визначення наявності калію у стовпчиках із приймочками, а ВНР використовує метод ТШХ та як зовнішній стандарт розчин есцину. Враховуючи широке медичне використання в Україні кукурудзи стовпчиків із приймочками, даний вид ЛРС необхідно контролювати (стандартизувати) за декількома класами БАР.

Якісні реакції. Приймочки зі стовпчиками кукурудзи багаті на солі калію. Крім того, вважається, що саме калій відповідає за діуретичну

дію ЛРС *Z. mays*. Для гармонізації вимог ДФУ з існуючими НД вважаємо за доцільне провести ідентифікацію калію в сировині.

Тонкошарова хроматографія. За вимогами монографії ВНР ТШХ-дослідження проводять, використовуючи як рухому фазу суміш розчинників *n*-бутанол — оцтова кислота — вода (50:10:40). Екстрагування БАР проводять метанолом. Речовина порівняння — есцин. Виявлення зон, що ідентифікуються, проводять таким способом: пластинку обприскують розчином анісового альдегіду *R*, нагрівають при температурі 105 °С протягом 5-10 хв і переглядають при денному світлі. Обов'язковою вимогою ДФУ до ЛРС є ідентифікація основних БАР за допомогою методу ТШХ, тому необхідна розробка методики ідентифікації БАР у стовпчиках із приймочками кукурудзи звичайної методом ТШХ з урахуванням складу БАР даної сировини та з використанням уніфікованих методик [38].

Сторонні домішки. Вміст сторонніх домішок у вигляді почорнілих стовпчиків із приймочками (що за ДФУ є неприпустимою домішкою) за статтями ГФ XI та ГФ РБ регламентується не більше 3%; у Ph. Fr. та ВНР — не більше 2%. Відповідно монографіям Ph. Fr. та ВНР вміст органічних та мінеральних домішок у даному виді сировини не контролюється. За статтями ГФ XI та ГФ РБ вміст мінеральних домішок у стовпчиках із приймочками кукурудзи має бути не більше 0.5%; вміст органічних домішок — не більше 0.5%.

Втрата в масі при висушуванні. У статтях ГФ XI та ГФ РБ цей показник регламентується на рівні «не більше 13%», у Ph. Fr. — не більше 12%, у ВНР даний показник не визначається.

Загальна зола. Норми вмісту золи загальної дуже близькі в різних НД. У монографії ГФ XI, ГФ РБ та Ph. Fr. вміст регламентується на рівні «не більше 7.0%», у ВНР — не більше 8.0%.

Екстрактивні речовини. Згідно з існуючими НД, необхідним показником якості стовпчиків із приймочками кукурудзи є вміст екстрактивних речовин. У статтях ГФ XI та ГФ РБ пропонується використовувати для визначення екстрактивних речовин у цій сировині 70% (об/об) етанол та регламентується вміст екстрактивних речовин не менше 15%. У ВНР пропонується одержувати екстрактивні речовини водою та встановлюється норма вмісту екстрактивних речовин не менше 10%. У монографії Ph. Fr. даний розділ відсутній.

Кількісне визначення. Визначення вмісту діючих речовин є необхідним показником стандартизації ЛРС згідно з ЄФ/ДФУ. Як зазначалося вище, визначення даного показника не

пропонується в жодній НД на стовпчики з приймочками кукурудзи. Лише Ph. Fr. пропонує визначення кількісного вмісту калію в даній сировині — не менше 1.5 %.

Питання про необхідність кількісного визначення калію, описаного в Ph. Fr. є дискусійним, оскільки наявність даного елемента визначається при ідентифікації сировини з використанням специфічної реакції на калій-іон, а регламентація його кількісного вмісту, хоча і пов'язана з фармакологічною дією ЛРС (діуретичною), але не обумовлює весь спектр фармакологічної дії стовпчиків із приймочками кукурудзи. Тому треба ретельно обрати сучасний метод кількісного визначення з використанням уніфікованих методик ДФУ та виходячи з хімічного складу БАР даної сировини [3].

Основними діючими речовинами, що відповідають за широку фармакологічну дію стовпчиків із приймочками кукурудзи, є флавоноїди, зокрема похідні лютеоліну та апігеніну. Отже, перспективним є використання уніфікованої методики визначення флавоноїдів у даному виді сировини, як, наприклад, методика кількісного визначення, наведена в монографії ДФУ 2.0 «Ромашки квітки^N» [37].

Дослідження сировини

Об'єктами дослідження були вісім зразків сировини стовпчиків із приймочками кукурудзи, заготовлених у 2016 р. у різних регіонах України (зразки 1-3 — у Харківській, зразок 4 — у Миколаївській та зразок 5 — у Херсонській областях) та різними виробниками (зразок 6, зразок 7, зразок 8).

Макроскопія. При проведенні макроскопічних досліджень було встановлено, що майже всі досліджувані зразки сировини за зовнішніми ознаками відповідають вимогам НД (Табл. 1). Лише зразок 8 не відповідав вимогам: усі стовпчики даного зразка змінили колір та стали чорно-коричневими. Значний ступінь здрібнення сировини зразків 6 та 7 не дозволяв визначити її морфологічні відмінності.

Описані параметри макроскопічного дослідження можуть бути використані в національній монографії.

Усі зразки стовпчиків із приймочками відповідають вимогам ГФ XI при дослідженні їхніх зовнішніх ознак (Табл. 1).

Мікроскопія. Для проведення мікроскопічного аналізу, згідно з вимогами ЄФ, сировину подрібнювали на порошок (355) (2.9.12). Порошок від світло-коричневого до темно-коричневого кольору. Мікроскопічне дослідження (2.8.23) проводили під мікроскопом, використовуючи

хлоралгідрату розчин Р. У порошок виявляються такі діагностичні структури: фрагменти епідерми із видовжених прямокутних клітин; зрідка багатоклітинні покривні волоски з 2-3 ярусів клітин, вздовж спаяних, 0.2-0.8 мм завдовжки, із загостреною або конічною верхівкою, або їхні фрагменти; зрідка багатоклітинні тонкостінні зігнуті покривні волоски або їхні фрагменти; фрагменти стовпчиків, у паренхімі яких помітні спіральні судини; зрідка фрагменти приймочок, вкритих тонкостінними прозорими клітинами.

Описані параметри мікроскопічного дослідження порошку сировини можуть бути використані в національній монографії.

Якісні реакції. Залишок, одержаний при визначенні загальної золи, обробляють 1 мл *води Р*, фільтрують. Реакцію (в) на калій (2.3.1) проводять у фільтраті. У результаті усі зразки сировини (1-8) давали позитивну реакцію на калій (Табл. 1).

Тонкошарова хроматографія. У зв'язку з необхідністю розробки методик ідентифікації БАР у стовпчиках із приймочками кукурудзи з використанням уніфікованих методик, доступних речовин порівняння та виходячи з хімічного складу, застосування у медицині, для ідентифікації за допомогою методу ТШХ нами обрані фенольні сполуки та стерини.

У результаті аналізу досліджуваних зразків ЛРС були розроблені гармонізовані з ЄФ ТШХ-методики ідентифікації основних БАР сировини *Z. Mays*, що наведені нижче.

Ідентифікація С (за монографією ЄФ 8.5 «*Nettle root*» (Кропиви корені)).

Для отримання випробовуваного розчину наважку сировини екстрагують метанолом. Як речовини порівняння використовують β-ситостерин та арбутин, як рухому фазу — суміш розчинників *мурашина кислота безводна Р — метанол Р — вода Р — етилацетат Р* (2.5:4:4:50). Виявлення зон, що ідентифікуються, проводять двома способами.

Перший спосіб — пластинку обприскують *розчином анісового альдегіду Р*, нагрівають при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 5-10 хв і відразу переглядають при денному світлі. При цьому на хроматограмі випробовуваного розчину у верхній третині пластинки виявляється інтенсивна червоно-фіолетова зона на рівні зони β-ситостерину на хроматограмі розчину порівняння, а також червоно-фіолетова зона трохи вище цієї зони та коричнювато-жовтувата зона трохи нижче зони β-ситостерину; у середній третині пластинки на хроматограмі випробовуваного розчину виявляється широка

Таблиця 1
 Результати аналізу зразків стовпчиків із приймочками кукурудзи відповідно до вимог ГФ ХІ, ГФ РБ, Ph. Fg. та ВНР

Показник	ГФ ХІ, ГФ РБ	Ph. Fg.	ВНР	Номер зразка							
				1	2	3	4	5	6	7	8
Макроскопія (зовнішні ознаки)	Відповідно до НД	Відповідно до НД	Відповідно до НД	Сировина відповідає вимогам ГФ ХІ, приймочки відсутні	Сировина відповідає вимогам ГФ ХІ, приймочки відсутні	Сировина відповідає вимогам ГФ ХІ, приймочки відсутні	Сировина відповідає вимогам ГФ ХІ, приймочки відсутні	Сировина відповідає вимогам ГФ ХІ, приймочки відсутні	Сировина дуже подрібнена, макроскопічні ознаки виявити неможливо	Сировина дуже подрібнена, макроскопічний аналіз ускладнений	Сировина не відповідає вимогам ГФ ХІ, приймочки відсутні
Мікроскопія	Відповідно до НД	Відповідно до НД	Відповідно до НД	Сировина відповідає вимогам ГФ ХІ	Сировина відповідає вимогам ГФ ХІ	Сировина відповідає вимогам ГФ ХІ, сирова зарожена фітопатогенами	Сировина відповідає вимогам ГФ ХІ	Сировина відповідає вимогам ГФ ХІ	Сировина відповідає вимогам ГФ ХІ, сирова зарожена фітопатогенами	Сировина відповідає вимогам ГФ ХІ	Сировина відповідає вимогам ГФ ХІ, сирова зарожена фітопатогенами
Ідентифікація	—	Реакція на калій	Метод ТШХ (речовина порівняння — есцин)	1) Реакція на калій позитивна. 2) Розроблена ТШХ-методика: відповідає	1) Реакція на калій позитивна. 2) Розроблена ТШХ-методика: відповідає	1) Реакція на калій позитивна. 2) Розроблена ТШХ-методика: відповідає	1) Реакція на калій позитивна. 2) Розроблена ТШХ-методика: відповідає	1) Реакція на калій позитивна. 2) Розроблена ТШХ-методика: відповідає	1) Реакція на калій позитивна. 2) Розроблена ТШХ-методика: відповідає	1) Реакція на калій позитивна. 2) Розроблена ТШХ-методика: відповідає	1) Реакція на калій позитивна. 2) Розроблена ТШХ-методика: відповідає
Врата в масі при висушванні	Не більше 13 %	Не більше 12.0 %	—	10.0 %	8.8 %	8.9 %	9.6 %	9.6 %	9.0 %	9.8 %	9.8 %
Сторонні домішки. Стовпчиків із приймочками, що змінили колір	Не більше 3 %	Не більше 2 %	Не більше 2 %	Відсутні	1 %	1.2 %	Відсутні	Відсутні	Сировина в гранулах, сторонні домішки не виявлені	Сировина дуже подрібнена, товарознавчий аналіз неможливий	Усі стовпчики змінили колір та стали чорно-коричневими
Сторонні частинки: — органічні домішки; — мінеральні домішки	Не більше 0.5 % Не більше 0.5 %			0.7 % —	Відсутні	0.2 % —	0.1 % —	Відсутні	Відсутні	Відсутні	0.4 %

Таблиця 1 (продовження)

Показник	ГФ ХІ, ГФ РБ	Рн. Fr.	ВНР	Номер зразка							
				1	2	3	4	5	6	7	8
Загальна зола	Не більше 7.0 %	Не більше 7.0 %	Не більше 8.0 %	4.5 %	5.9 %	5.2 %	4.5 %	4.5 %	4.8 %	5.1 %	—
Екстрактивні речовини	Не менше 15 % (етано-лом (70 %, об/об))	—	Не менше 10 % (водою)	21.4 % (водою)	26.7 % (водою)	29.0 % (водою)	22.6 % (водою)	22.0 % (водою)	24.7 % (водою)	24.6 % (водою)	—
Кількісне ви-значення				0.9 %	0.09 %	0.09 %	0.7 %	0.6 %	1.1 %	0.61 %	—

коричнювато-жовта зона нижче коричневої зони арбутину на хроматограмі розчину порівняння та фіолетова зона вище коричневої зони арбутину на хроматограмі розчину порівняння. На хроматограмах випробовуваного розчину можуть виявлятися інші слабші зони.

Другий спосіб — пластинку переглядають за довжини хвилі 365 нм, при цьому на хроматограмі випробовуваного розчину виявляються 2 зелені флуоресціюючі зони на межі між нижньою та середньою третинами пластинки.

Ідентифікація D (уніфікована методика ДФУ 2.0 на флавоноїди, описана в монографіях «Артеї листя», «Артишоку листя», «Сафлори квіткі» та ін.).

Для отримання випробовуваного розчину наважку сировини екстрагують метанолом. Як речовини порівняння використовують кверцетин та гіперозид, як рухома фаза — суміш розчинників *мурашина кислота безводна P — оцтова кислота льодяна P — вода P — етилацетат P* (11:11:27:100).

Виявлення зон, що ідентифікуються, проводять таким способом: пластинку обприскують розчином 10 г/л *дифенілборної кислоти аміноетилового ефіру P* у метанолі *P*, потім розчином 50 г/л *макрогону 400 P* у метанолі *P*, сушать на повітрі протягом 30 хв і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм. При цьому на хроматограмі випробовуваного розчину в нижній третині пластинки виявляється оранжево-жовта флуоресціююча зона; в середній третині — зелена флуоресціююча зона на рівні зони гіперозиду на хроматограмі розчину порівняння та жовта флуоресціююча зона трохи нижче зони гіперозиду на хроматограмі розчину порівняння; у верхній третині пластинки на хроматограмі випробовуваного розчину виявляється жовта флуоресціююча зона на рівні зони кверцетину на хроматограмі розчину порівняння.

Сторонні домішки. У результаті проведення аналізу сторонніх домішок у досліджуваних зразках сировини кукурудзи встановлено, що зразок 8 не відповідав жодним нормам; значний ступінь здрібнення сировини зразків 6 та 7 не дозволив аналізувати їх за товарознавчими ознаками; зразки 1-5 відповідали усім нормам, але зразок 1 містив дещо більше норми органічних домішок — 0.7 %. Мінеральні домішки не були знайдені в жодному зразку (Табл. 1).

Враховуючи отримані результати, доцільно рекомендувати для включення у проект монографії на кукурудзи стовпчики з приймочками визначення сторонніх домішок: стовпчиків із приймочками, що змінили колір, — не більше

3 %; сторонніх частинок — не більше 1 %. Мінеральні домішки не доцільно визначати у даному виді сировини.

Випробування. Результати визначення втрати в масі при висушуванні вказують на відповідність вимогам НД усіх зразків (Табл. 1). Сировина *Z. mays* є гігроскопічною, тому рекомендовано в проекті монографії встановити норму втрати в масі при висушуванні згідно з вимогами статті ГФ XI — не більше 13.0 %.

Зразки сировини кукурудзи, за результатами визначення, містили золи загальної від 4.5 % до 5.9 %, що відповідає усім існуючим вимогам. Запропоновано встановити вміст золи загальної згідно з ГФ XI — не більше 7.0 %.

Екстрактивні речовини. Вміст екстрактивних речовин у стовпчиках із приймочками кукурудзи визначали з використанням води як екстрагента, враховуючи, що за інструкцією до застосування саме так пацієнт використовує сировину. Вміст екстрактивних речовин при цьому становив від 21.4 % до 29.0 %, що значно перевищує норми, що регламентуються. Тому доцільно запропонувати для проекту монографії на даний вид сировини вміст екстрактивних речовин не менше 20 % при екстракції водою.

Кількісне визначення. При відтворенні методики кількісного визначення флавоноїдів у перерахунку на лютеолін (ДФУ) на досліджених зразках ЛРС були отримані такі результати: УФ-спектри випробовуваних розчинів *Z. mays*, отримані в умовах методики в діапазоні від 350 нм до 480 нм, мали максимум поглинання за довжини хвилі (410 ± 3) нм, що збігається із довжиною хвилі, за якою проводиться вимірювання, що дозволило використати дану методику для оцінювання кількісного вмісту флавоноїдів у даному виді ЛРС. Результати кількісного визначення вмісту флавоноїдів у різних серіях сировини наведено в Табл. 1.

У результаті проведених досліджень було запропоновано включити до національної монографії ДФУ «Кукурудзи стовпчики з приймочками» методику кількісного визначення флавоноїдів у перерахунку на лютеолін із регламентацією не менше 0.6 %.

Висновки

На підставі проведеного порівняльного аналізу підходів до стандартизації якості стовпчиків із приймочками кукурудзи, наведених у ГФ XI, ГФ РБ, Ph. Fr. та ВНР, надано пропозиції щодо параметрів стандартизації сировини.

За результатами досліджень сировини запропоновано внести до розділу «Ідентифікація В» мікроскопічне дослідження порошку стовпчиків із приймочками кукурудзи.

Для ідентифікації стовпчиків із приймочками кукурудзи методом ТШХ розроблено гармонізовані з вимогами ЄФ методики визначення фітостеринів та флавоноїдів із використанням доступних речовин порівняння.

За результатами досліджень 8 серій сировини стовпчиків із приймочками кукурудзи запропоновано включити до розділу «Випробування» визначення екстрактивних речовин із нормуванням вмісту не менше 20 %; кількісно оцінювати в стовпчиках із приймочками кукурудзи фенольні сполуки, а саме флавоноїди, у перерахунку на лютеолін, із використанням уніфікованої методики ЄФ/ДФУ.

На основі проведених досліджень розроблено проект національної монографії ДФУ «Кукурудзи стовпчики з приймочками».

ЛІТЕРАТУРА

1. Котов А.Г. Фармакопейные аспекты стандартизации качества лекарственного растительного сырья и препаратов на его основе [Текст]: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. — Харьков, 2013. — 40 с.
2. Проблемы введения монографий на лекарственное растительное сырье в Государственную Фармакопею Украины / А.И. Гризодуб, Г.В. Георгиевский, Т.М. Тихоненко, В.П. Георгиевский // Фармаком. — 2004. — № 4. — С. 3-17.
3. Котова Е.Е. Систематизация фармакопейных вымог до методів контролю якості лікарської рослинної сировини. Уніфіковані спектрофотометричні методики/ Котова Е.Е., Котов А.Г. // Фармаком. — 2014. — № 4. — С. 22-35.
4. Food and Agriculture Organization of the United Nation [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.fao.org/>.
5. Лавренов В.К. Современная энциклопедия лекарственных растений / В.К. Лавренов, Г.В. Лавренова. — М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. — 272 с.
6. Лекарственные растения. Самая полная энциклопедия / А.Ф. Лебеда, Н.И. Джуренко, А.П. Исайкина, В.Г. Собко. — М.: АСТ-ПРЕСС КНИГА, 2010. — 496 с.
7. Лікарські рослини : Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А.М. Гродзінський. — К.: Видавництво «Українська енциклопедія ім. П.М. Бажана», Український виробничо-комерційний центр «Олімп», 1992. — 544 с.
8. Herbal remedies for diabetes: an overview / A. Shukla, V. Buxhariya, J. Mehta, J. Bajaj, R. Charde, M. Charde, B. Gandhare // International Journal of Biomedical and Advance Research. — 2011. — Vol. 2, No. 1. — P. 57-68.
9. Histopathological studies of some indigenous diuretic medicinal plants in rats / M. Mirza, Z. Yaqeen, M. A. Kalhor, R.B. Qadri // Pakistan Journal of Biological Sciences. — 2004. — Vol. 7, No. 11. — P. 1847-1850.
10. Manolova L. Natural Pharmacy / L. Manolova. — Dorrance Publishing Co., Inc., 2004. — 316 p.
11. Physico-chemical studies of indigenous diuretic medicinal plants *Citrullus vulgaris* Schrad, *Cucumis melo* Linn, *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf, *Moringa oleifera* Lam, *Raphanus sativus* Linn and *Zea mays* Linn. / M. Mirza, M.A. Kalhor, Z. Yaqeen, T.B. Sarfaraz and R.B. Qadri // Pakistan Journal of Pharmacology. — 2003. — Vol. 20, No. 1. — P. 9-16.
12. Barnes J. Herbal Medicines. 2nd ed. The Pharmaceutical Press / J. Barnes, L.A. Anderson, Sage Phillipson DJ. // London 2002. — P. 408-411.
13. Bisset N.G. Herbal drugs and phytopharmaceuticals: a handbook for practice on a scientific basis / N.G. Bisset, M. Wichtl. — Stuttgart, Medpharm Scientific Publishers, 1994. — P. 342.

14. Компендіум [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://compendium.com.ua/>.
15. Босенко Л.Г. Совершенствование методики количественного определения флавоноидов методом спектрофотометрии в кукурузы столбиках с рыльцами / Л.Г. Босенко, Л.Г. Дворникова, В.Ф. Турецкова // Актуальные проблемы фармакологии и фармации: сб. науч. ст., Барнаул, 2010. — С. 31-37.
16. Дворникова Л.Г. Анализ состава фенольных соединений кукурузы столбиков с рыльцами, заготовленных на Алтае, методом ВЭЖХ / Л.Г. Дворникова, В.Ф. Турецкова // Разработка, исследования и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр., Пятигорск, 2010. — С. 308-310.
17. Дворникова Л.Г. Сравнительная оценка состава биологически активных веществ кукурузы столбиков с рыльцами, заготовленных на Алтае в различные фазы спелости початков кукурузы / Л.Г. Дворникова, В.Ф. Турецкова // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. — 2010. — № 7. — С. 55-58.
18. Дворникова Л.Г. Исследования по изучению влияния концентрации спирта этилового на извлечение фенолоксидов из кукурузы столбиков с рыльцами / Л.Г. Дворникова, В.Ф. Турецкова // Разработка, исследования и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр., Пятигорск, 2011. — С. 64-66.
19. Евдокимова О.И. Валидация методики количественного определения суммы флавоноидов в столбиках с рыльцами кукурузы // Фармация. — 2008. — Вып. 7. — С. 14-17.
20. Єзерська І.О. Визначення вмісту флавоноїдів в екстрактах прийомочок зі стовпчиками кукурудзи / О.І. Єзерська, Т.Г. Калинюк, Л.В. Вронська // Фармацевтичний часопис. — 2011. — № 3. — С. 65-68.
21. Карпюк У.В. Мінеральний склад стовпчиків з прийомочками гібридів та сортів кукурудзи звичайної / У.В. Карпюк // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шурика. — К., 2011. — Вип. 20, Кн. 3. — С. 483-487.
22. Ткаченко М.Ф. Аналіз амінокислотного складу та вмісту загального азоту в листках ендоспермальних мутантів кукурудзи / М.Ф. Ткаченко, В.М. Ковальов // Український медичний альманах. — 2011. — Т. 14, № 3. — С. 156-158.
23. Burdock G.A. Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, Fifth Edition / G.D. Burdock. — CRC Press, 2004, 1864 p.
24. British Herbal Pharmacopea. — 1996. — 212 p.
25. Suzuki R. A new flavone C-glycoside from the style of Zea mays with glycation inhibitory activity / R. Suzuki, Y. Okada, T. Okuyama // Chemic. And Pharmac. Bul. — 2003. — Vol. 51, № 10. — P. 1186-1188.
26. Suzuki R. Two flavone C-glycosides from the style of Zea mays with glycation inhibitory activity / R. Suzuki, Y. Okada, T. Okuyama // J. of Natur. Prod. — 2003. — Vol. 66. — P. 564-565.
27. Widstrom N.W. Recurrent selection for maysin, a compound in maize silks, antibiotic to earworm / N.W. Widstrom, M.E. Snook // Plant Breeding. 2001. — Vol. 120 (4). — P. 357-359.
28. Zhang H.E. Study on the chemical constituents of flavones from corn silk / H.E. Zhang, D.P. Xu // Zhong Yao Cai [article in Chinese]. — 2007. — Vol. 30 (2). — P. 164-166.
29. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд. — М.: Медицина, 1990. — С. 308-309.
30. Государственная фармакопея Республики Беларусь: том 2. Контроль качества вспомогательных веществ и лекарственного растительного сырья / МЗ РБ. — Минск: Победа, 2008. — 1345 с.
31. Pharmacopoeia Francaise — Ph. Fr. (Ph. Fr. XI: actuelle 11^{ème} édition): [Електронний ресурс]. — Режим доступу: [www. http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopoeefrancaise-Plan-Preamble-index](http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopoeefrancaise-Plan-Preamble-index).
32. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.
33. European Pharmacopoeia. — 8.5th ed. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2015.
34. 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.
35. Котов А.Г. Правила викладання та порядок розробки монографій на лікарську рослинну сировину. Частина 1 / А.Г. Котов // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2011. — № 6 (20). — С. 16-22.
36. Котов А.Г. Правила викладання та порядок розробки монографій на лікарську рослинну сировину. Частина 2 / А.Г. Котов // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2012. — № 1 (21). — С. 4-10.
37. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. — Т. 3. — 732 с.
38. Котова Е.Е. Систематизація фармакопейних вимог до методів контролю якості лікарської рослинної сировини. Уніфіковані ТШХ-методи / Котова Е.Е., Котов А.Г. // Фармаком. — 2015. — № 1. — С. 41-48.

УДК 615.07:633.15

Резюме

Карпюк У. В., Котова Э. Э., Котов А. Г., Кисличенко В. С. Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», Харьков

Вопросы введения в ГФУ национальной монографии «Кукурузы столбики с рыльцами»

Показана целесообразность стандартизации отечественного лекарственного растительного сырья кукурузы столбиков с рыльцами. Проведен сравнительный анализ подходов к стандартизации качества кукурузы столбиков с рыльцами, приведенных в Государственной Фармакопее СССР XI издания (ГФ XI), Государственной Фармакопее Республики Беларусь (ГФ РБ), во Французской Фармакопее (Ph. Fr.) и Британской гомеопатической Фармакопее (ВНР). Исследовано 8 серий сырья на соответствие их качества требованиям ГФ XI, ГФ РБ, Ph. Fr. и ВНР. Для идентификации сырья методом ТСХ разработаны гармонизированные с требованиями Европейской Фармакопеи (ЕФ) методики определения фитостероидов и флавоноидов с использованием доступных веществ сравнения. По результатам исследований предложено количественно оценивать в столбиках с рыльцами кукурузы фенольные соединения, а именно флавоноиды, с использованием унифицированной методики ЕФ/ГФУ. На основании проведенных исследований разработан проект национальной монографии ГФУ «Кукурузы столбики с рыльцами».

Ключевые слова: кукурузы столбики с рыльцами, стандартизация, идентификация, количественное определение, проект монографии, Государственная Фармакопея Украины.

UDC 615.07:633.15

Summary

Karpiuk U. V., Kotova E. E., Kotov A. G., Kyslychenko V. S. Bogomolets National Medical University, Kyiv
National University of Pharmacy, Kharkiv
Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines, Kharkiv

Matters of the introduction into the State Pharmacopoeia of Ukraine of national monograph «Corn silk»

The expediency of standardizing of domestic medicinal plant material corn silk was shown. A comparative analysis of

approaches to the standardization of the quality of corn silk listed in the State Pharmacopoeia of the USSR XI edition (the SPh XI), the State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus (SPh RB), in the French Pharmacopoeia (Ph. Fr.) and British Homeopathic Pharmacopoeia (BHP). The quality of 8 samples of raw materials was studied for compliance the requirements of the SPh XI, GF RB, Ph. Fr. and BHP. For the identification of raw materials by TLC method the techniques, harmonized with the requirements of the European Pharmacopoeia (EP), were developed. The techniques are used for identification of phytosterols and flavonoids with available reference substance in corn silk. The method of quantity determination of phenolic compounds (flavonoids) in corn silk was proposed. The method is based on standardized EP/SPhU techniques. The project of national monograph «Corn silk» was developed.

Keywords: corn silk, standardization, identification, quantification, monograph project, the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Картюк Уляна Володимирівна. К. фарм. н., доцент кафедри фармакогнозії та ботаніки Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця.

Котова Еліна Едуардівна. Завідувач сектора експериментальної підтримки розробки монографій на ЛРС ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». К. фарм. н. (2005). Старш. наук. співроб. (2008).

Котов Андрій Георгійович. Начальник відділу ДФУ ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Старш. наук. співроб. (2004). Д. фарм. н. (2013).

Кисличенко Вікторія Сергіївна. Д. фарм. н., професор, завідувач кафедри хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету.

Фітохімічні дослідження

УДК 615.11:615.322

Котов А. Г., Вовк О. Г., Котова Е. Е., Количев І. О., Котов С. А.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

До питання макроскопічної ідентифікації лікарської сировини череди трироздільної трави

Вивчено макроскопічні діагностичні ознаки трави череди трироздільної (*Bidens tripartita*) порівнюючи з ознаками інших близьких видів череди. Виявлено, що доволі часто домішкою до фармакопейного виду є ч. листяна та іноді ч. поникла. З метою достовірного порівняння зовнішніх ознак було зроблено пошук гербаріїв означених видів за допомогою провідних установ України та пошук рослин у природі. За результатами критичного макроскопічного аналізу зразків лікарської рослинної сировини (ЛРС) *B. tripartita* (ч. трироздільної) та інших знайдених видів цього роду розроблено проекти розділів «Ідентифікація. Макроскопія» та «Сторонні домішки» національної монографії «Череди трава^N» для введення її до Державної Фармакопеї України. Виділені макроскопічні ознаки видів череди флори України важливі для діагностики ЛРС ч. трироздільної, особливо під час її заготівлі та реалізації на фармацевтичному ринку України.

Ключові слова: череда, лікарська рослинна сировина, ідентифікація, діагностика, сім'янка, остоук.

Рід череда (*Bidens* L.) об'єднує понад 200 видів, у флорі України він представлений 5 видами: ч. трироздільна (*B. tripartita* L.), ч. поникла (*B. cernua* L.), ч. східна (*B. orientalis* Velen.), ч. променева (*B. radiata* Thuill.) і ч. листяна (*B. frondosa* L.). Перші чотири види є аборигенними представниками флори. *B. frondosa* — адвентивний, інвазійний вид, занесений із Північної Америки, який за останні десятиріччя активно розселяється на території України та у багатьох точках свого вторинного ареалу витісняє аборигенні види, зокрема, *B. tripartita*.

Усі зазначені види череди, крім *B. orientalis*, яка зростає в Криму, поширені в межах усіх ботаніко-географічних районів України. За відношенням до умов зволоження ці види є гігрофітами, типовими представниками флори вологих екотопів. Вони переважно зростають вздовж берегів різних водойм, а *B. tripartita* та

B. frondosa, крім того, часто трапляються на забур'яненних місцях. Збіжність ареалів та ідентичність місцезростань часто спричиняє наявність у складі сировини фармакопейного виду — *B. tripartita* — інших видів, сировину яких не слід заготовляти.

Лікарська рослинна сировина (ЛРС) трави *B. tripartita* користується значною популярністю в народній медицині завдяки її потогінній, бактерицидній, протизапальній, ранозагоювальній діям. У науковій медицині широко застосовується як потогінний засіб при застудних захворюваннях. Особливо показано її застосування в дитячій практиці при діатезі, вона входить до складу збору за прописом М. Н. Здренка.

B. tripartita введена до Державної Фармакопеї СРСР XI видання (ГФ XI) [1], Державної Фармакопеї Республіки Білорусь (ДФБ) [2] та Державної Фармакопеї Російської Федерації

[3]. В інших світових фармакопеях даний вид ЛРС не описаний.

В усіх перерахованих нормативних документах (НД) контроль інших, нефармакопейних видів череди проводиться методом хроматографії. У ГФ XI це метод паперової хроматографії, а в інших двох фармакопеях — метод тонкошарової хроматографії. Наявність зон домішок визначається тільки за значенням R_f без використання речовин порівняння, що не дозволяє достовірно та відтворювано визначити положення регламентованої зони [4].

Метою даного дослідження було вивчення макроскопічних діагностичних ознак трави *V. tripartita* порівнюючи з ознаками інших близьких видів череди для розробки проекту розділу «Ідентифікація» до національної монографії «Череди трава» Державної Фармакопеї України (ДФУ).

Для вирішення поставленої мети були сформульовані такі завдання: проаналізувати тексти статей на ЛРС *V. tripartita* у [1, 2, 3]; виявити, які ознаки морфологічної будови ч. трироздільної за цими документами вважаються важливими для діагностики сировини; здійснити детальний порівняльний макроскопічний аналіз сировини ч. трироздільної, наявної на фармацевтичному ринку України і використовуваної вітчизняними фармацевтичними підприємствами; виявити надійні морфологічні діагностичні ознаки досліджуваної ЛРС; розробити порівняльну таблицю морфологічних ознак видів череди, за якими *V. tripartita* можна визначити у природі під час збору сировини, а також які були б основою експрес-аналізу цієї сировини на фармацевтичному ринку.

Об'єктами дослідження були 7 зразків ЛРС *V. tripartita* (реєстраційні номери в ДП «Фармакопейний центр» — 347, 348, 390, 413, 414, 415, 698), які були надані різними вітчизняними виробниками; зразок цілої ЛРС *V. tripartita*, зібраної в Охтирському р-ні Сумської обл. (№ 699); зразок цілої сировини *V. frondosa*, зібраної в Охтирському р-ні Сумської обл. (№ 700); зразок цілої сировини *V. cernua* (№ 708), наданої вітчизняним фармпідприємством.

Аналіз текстів статей на ЛРС ч. трироздільної у зазначених фармакопеях показав, що у цих джерелах повністю співпадає визначення сировини. Зміст розділів «Зовнішні ознаки» або «Макроскопія» у фармакопеях [1, 2] повністю ідентичний, ідентифікувати сировину пропонується за морфологічними ознаками стебла, листків, суцвіть, квіток. Фармакопея [3] до зазначеного переліку додає деякі морфологічні ознаки плодів-сім'янок.

Макроскопічний аналіз досліджуваних зразків ЛРС виявив таке:

- сировина у більшості випадків дуже здрібнена, ступінь здрібнення листків і суцвіть не дозволяє провести її повноцінний макроскопічний аналіз за [1] і достовірно визначити вид ЛРС;
- зразок сировини № 698 виявився фальсифікатом, бо ця сировина не мала морфологічних ознак, характерних для *V. tripartita*;
- у складі сировини, що досліджували, незалежно від ступеня її здрібнення, завжди були наявні плоди-сім'янки.

Цікавими виявилися результати аналізу зразка ЛРС (№ 708) під назвою «Череди трава». Основу досліджуваного зразка ЛРС становили фрагменти органів *V. cernua* — нефармакопейного виду, наявність якого у сировині є недопустимою домішкою або фальсифікацією ЛРС *V. tripartita* [1]; крім того, у сировині зрідка траплялися сім'янки *V. frondosa*, що також не є офіційним видом. Цей факт свідчить про те, що ЛРС із назвою «Череди трава» часто є сумішшю декількох видів рослини.

Для остаточного вирішення питання щодо зазначених домішок необхідно було їх знайти, достовірно визначити та зробити відповідні висновки. Пошуки в природі та гербаріях України *V. cernua* довгий час не давали позитивних результатів. Тільки восени 2016 р. був отриманий для ознайомлення гербарний зразок цього виду із гербарію Тернопільського національного університету, фрагменти гербарного зразка із гербарію Інституту ботаніки ім. М. Г. Холодного НАН України, а також зразок свіжозібраної ЛРС ч. пониклої. Безпосередню участь у пошуку зразків інших видів череди також брали співробітники кафедри ботаніки Національного фармацевтичного університету.

Крім того, з метою виявлення чітких відмінних рис морфологічної будови надземних органів кожного виду череди було здійснено експедиції на природу для пошуку окремих видів цієї рослини. Помітні популяції *V. tripartita* та *V. frondosa* виявлено на лівобережжі прируслової частини заплави р. Ворскла поблизу с. Пристань і с. Казатин Охтирського р-ну Сумської обл. Зібрана у цих місцях і достовірно визначена за макроскопічними ознаками ЛРС цих видів була ретельно проаналізована. Окремі зразки її загербаризовані і є еталоном для розпізнавання видів череди (Рис. 1). Таким чином, на початку роботи були наявні достовірні зразки цілої сировини *V. cernua*, *V. tripartita* та *V. frondosa*.

ГФ XI [1] регламентує збір сировини *V. tripartita* у фенологічні фази бутонізації та

початку цвітіння. Можливо, за логікою цієї вимоги зазначена фармакопея не допускає наявності у сировині *B. tripartita* плодів-сім'янок. Ретельне дослідження процесу висушування у часі ЛРС *B. tripartita* та *B. frondosa* показало, що у деяких суцвіть відбувається дозрівання (перетворення) квіток сировини у плоди та вивільнення їх із кошиків. Саме цей факт пояснює постійну наявність у досліджуваній ЛРС значної кількості сім'янок (зокрема у сировини, що здрібнена). Отже, необхідно зазначити, що, крім макроскопічних ознак стебел, листків, кошиків та квіток, саме особливості морфологічної будови сім'янок мають стати надійним

ключем для ідентифікації та діагностики ЛРС *B. tripartita*, а також інших, нефармакопейних видів череди.

У видів череди, на відміну від інших представників родини *Asteraceae*, під час розвитку плодів замість чашечки формуються своєрідні структури, як пристосування для розповсюдження плодів. І.Т. Васильченко [5] називає ці структури «*остюками*». Термін «*остюк*» прийнятий у фармакопеях [1, 2, 3] та науковій і популярній фармацевтичній літературі. У визначниках рослин флори України [6, 7] для означення цієї структури використано термін «*міцні щетинки*», що часто зустрічається у виданнях про лікар-

Рисунок 1



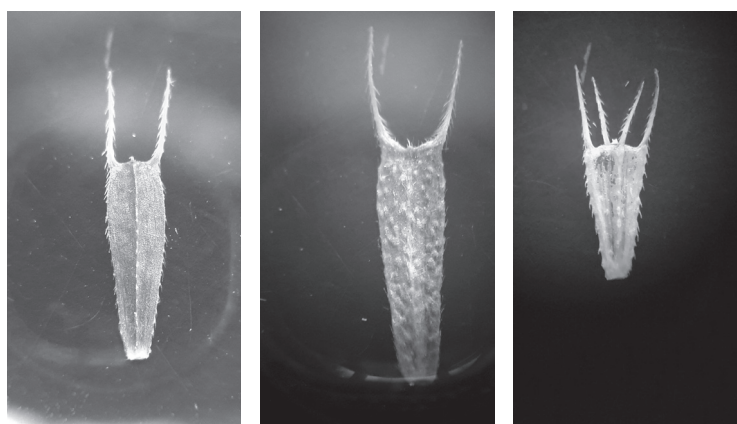
Черета поникла

Черета трироздільна

Черета листяна

Гербарії трьох видів череди, виявлених при макроскопічному аналізі досліджуваних зразків сировини

Рисунок 2



Черета трироздільна

Черета листяна

Черета поникла

Фотографії сім'янок трьох видів череди, отримані при макроскопічному аналізі досліджуваних зразків сировини

Таблиця 1

Морфологічні ознаки видів роду череда (*Bidens* L.) та подібних видів флори України

Органи рослини	Морфологічні ознаки				
	Ч. трироздільна (<i>B. tripartita</i> L.)	Ч. поникла (<i>B. cernua</i> L.)	Ч. променева (<i>B. radiata</i> Thuill.)	Ч. листяна (<i>B. frondosa</i> L.)	Ч. східна (<i>B. orientalis</i> Velen.)
Стебла	Прямостоячі, 15-60 (100) см заввишки, галузяться майже від основи , голі, іноді з рідкими волосками, зелені або зеленувато-фіолетові, несуть 1-4 кошики.	Прямостоячі, частіше вгорі розгалужені , 15-100 см заввишки, голі, іноді з рідкими волосками.	Прямостоячі, 20-100 см заввишки, у верхній частині більш-менш галузисті , голі або рідко опушені.	Прямостоячі, 20-90 (200) см заввишки, майже голі, розгалужені, з довгими верхніми міжвузлями .	Прямостоячі, 20-40 см заввишки, майже від основи щиткоподібно розгалужені .
Листки	Темно-зелені, супротивні (верхні бувають черговими), знизу без помітно виступаючих жилок, короткочерешкові; черешки зрослі основами, крилаті; верхні листки цілісні, решта 3-5-роздільні та ланцетні, пилчасті вздовж краю долі.	Жовтаво-зелені, цілісні , супротивні, сидячі, майже зрослі основами, видовжено-ланцетні, з пилчастозубчастими краями.	Жовтаво-зелені, супротивні, довгочерешкові; черешки крилаті , 1.5-2.5 см завдовжки, 3-5-роздільні або розсічені , з ланцетними або яйцеподібно-ромбічними пилчастозубчастими долями, з них кінцева значно перевищує інші .	Темно-зелені зверху, світло-зелені знизу, з помітно виступаючими жилками , супротивні, довгочерешкові; черешки некрилаті ; серединні листки з глибоко 3-5-розсіченою пластинкою; виїмки між сегментами досягають середньої жилки; сегменти видовжені, із загостреною верхівкою та крупнозубчастим краєм.	Черешкові; нижні листки цілісні , зарубчастопилчасті; верхні - трійчаторозчленовані , гострозубчасті.
Суцвіття-кошики	Прямостоячі, 0.6-1.5 см у діаметрі, ширина їх майже дорівнює висоті.	Пониклі , на довгих ніжках, 10-20 мм завширшки, ширина в 2-3 рази перевищує висоту .	Прямостоячі, 12-15 мм у діаметрі, їх ширина вдвічі перевищує висоту .	Прямостоячі, 10-20 мм у діаметрі, ширина перевищує висоту .	Прямостоячі, ширина в 2-3 рази перевищує висоту .
Зовнішні листочки обгортки	Зелені, листкоподібні, в кількості 5-8, довгасто-ланцетні, опушені вздовж краю, рівні або вдвічі перевищують кошик .	Зелені, в кількості 5-9, листкоподібні, довгасто-ланцетні, значно довші за внутрішні, вздовж краю шипуватувійчасті.	Жовтаві, листкоподібні, в кількості 10-14 , лінійно-довгасті, вздовж краю шипуватувійчасті, значно перевищують обгортку, оточуючи її у вигляді променів .	Листоподібні, в кількості 4-8, розпростерті, до 30 мм завдовжки , деколи опушені біля основи.	Зелені, довгасто-ланцетні, в кількості 10-12.
Внутрішні листочки обгортки	Коричнювато-жовті, з численними темно-фіолетовими жилками на спинці, плівчасті вздовж краю, овальні, коротші за зовнішні .	Коричнювато-зелені, широко-яйцеподібні, майже однакової довжини з квітками.		Чорнувато, до 10 мм завдовжки, прямі, яйцеподібно-видовжені, голі, шилоподібні .	Рудуватобуруваті.

Таблиця 1 (продовження)

Органи рослини	Морфологічні ознаки				
	Ч. трироздільна (<i>B. tripartita</i> L.)	Ч. поникла (<i>B. cernua</i> L.)	Ч. променева (<i>B. radiata</i> Thuill.)	Ч. листяна (<i>B. frondosa</i> L.)	Ч. східна (<i>B. orientalis</i> Velen.)
Приквітки	Плівчасті, численні, рівні за довжиною квіткам і сім'янкам, ланцетні, з поступово загостреною верхівкою.	Плівчасті, довгасто-клиноподібні, рівні за довжиною квіткам і сім'янкам.	Плівчасті, жовтаві, довші за сім'янки.	На верхівці різко загострені.	Лінійні або лінійно-довгасті, рівні за довжиною сім'янкам або довші за них.
Квітки	Бруднувато-жовті, трубчасті, двостатеві.	Крайові - несправжньо-язичкові, золотисто-жовті, стерильні; серединні - трубчасті, двостатеві.	Крайові - несправжньо-язичкові, золотисто-жовті, стерильні; серединні - трубчасті, двостатеві.	Крайові - несправжньо-язичкові, золотисто-жовті, стерильні; серединні - трубчасті, двостатеві.	Трубчасті, жовті.
Плоди – сім'янки	Сплюснуті, клиноподібні, до 8 мм завдовжки, зазвичай з 2, рідко 3, остюками замість чашечки, вкриті вздовж бічних ребер і остюків щетинками, верхівки яких спрямовані донизу.	Пірамідальні, ребристі, мають 3 спинних і 1 черевне ребро, зазвичай з 4 остюками, з них черевний остюк коротший за спинні; ребра та остюки вкриті щетинками, верхівки яких спрямовані донизу.	Плоскі, з 2-3 остюками, що дорівнюють сім'янці або навіть коротші за неї; голі, але вздовж країв та остюків несуть щетинки, що верхівками спрямовані донизу.	Сплюснуті, клиноподібні, 5-8 мм завдовжки, густо вкриті бородавками та притисненими щетинками, верхівки яких спрямовані догори; переважно із 2 остюками, вкритими 2 рядами щетинок, верхівки яких спрямовані донизу.	Плоскі, з 2-3 остюками.

ські рослини. Вважаємо, що термін «остюк» є пріоритетним, і ми пропонуємо його використовувати у якості фармакопейного.

Важливі діагностичні ознаки сім'янок видів череди:

- кількість остюків та їхній відносний розмір: переважно 2 (*B. tripartita*), переважно 4 (*B. cernua*), 2 (*B. frondosa*), 2-3 (*B. radiata*, *B. orientalis*);
- характер поверхні сім'янки: густо вкрита бородавками та притисненими волосками (*B. frondosa*), що відсутні в інших видів;
- спрямованість верхівок щетинок, які вкривають остюки та бічні ребра сім'янок: донизу (*B. tripartita*, *B. cernua*, *B. radiata*), догори (*B. frondosa*).

На Рис. 2 наведено фото сім'янок трьох видів череди, які були відокремлені під час аналізу досліджуваних зразків сировини.

Детальний порівняльний макроскопічний аналіз видів череди та дещо морфологічно подібних видів флори України виявив відмінні морфологічні ознаки, що дозволяють зі значним ступенем достовірності виявляти та діа-

гностувати у природі під час заготівлі сировини та в лабораторії під час товарознавчого аналізу ЛРС *B. tripartita* та інші, неофіційні види як сторонні домішки (див. Таблицю). Діагностичні ознаки кожного виду в таблиці виділено **жирним** шрифтом.

Узагальнюючи отримані результати, сформульовано ознаки, за якими можна достовірно контролювати домішки інших видів череди у фармакопейному виді на стадії проведення макроскопічного аналізу. Сторонньою домішкою *B. tripartita* є сировина, в якій:

- а) всі листки мають цілісну видовжено-ланцетну пластинку із пилчасто-зубчастим краєм; суцвіття-кошики пониклі на зігнутих квітконіжках, ширина їх у 2-3 рази перевищує висоту; сім'янки ребристі, зазвичай з 4 остюками, із них черевний остюк коротший за спинні; ребра сім'янки та остюки вкриті щетинками, верхівки яких спрямовані донизу (череда поникла — *B. Cernua* L., (лупа 10×));
- б) серединні листки мають глибоко 3-5-розсічену пластинку та довгий некрилатий черешок; сегменти пластинки видовженої форми із заго-

стреною верхівкою, виїмки між сегментами досягають середньої та бічних жилок першого порядку; сім'янки сплюснуті, клиноподібні, з 2 ребрами, густо вкриті бородавками та притисненими щетинками, верхівки яких спрямовані догори, що краще помітно на ребрах, переважно із 2 остюками, вкритими 2 рядами щетинок, спрямованих верхівками донизу (череда листяна — *B. frondosa* L., (лупа 10×)).

Висновки

1. За результатами критичного макроскопічного аналізу 8 зразків ЛРС ч. трироздільної та інших видів цього роду розроблено розділ «Ідентифікація. Макроскопія» та «Сторонні домішки» проекту монографії «Череди трава^N» для введення її до ДФУ.

2. Визначено макроскопічні ознаки видів череди флори України, які є важливими для діагностики ЛРС череди трироздільної під час її заготівлі та реалізації на фармацевтичному ринку України.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
 2. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 3 т. — Молодечо: Типография «Победа», 2008. — Т. 2. — 472 с.
 3. Государственная Фармакопея Российской Федерации: в 3 т. — М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2015. — Т. 3. — С. 1004.
 4. Проблеми достовірної діагностики фармакопейного виду причепи: Матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» / Котова Е.Е., Котов А.Г., Количев І.О. та ін. — ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопіль, 10-11 листопада 2016 р. — ТДМУ «Укрмедкнига». — 2016. — С. 52-53.
 5. Васильченко И.Т. Род *Bidens* L. во «Флора СРСР». Москва-Ленинград: изд. АН СРСР, 1959. — Т. 25. — С. 551-561.
 6. Котов М.І. Рід *Bidens* L. у «Визначнику рослин України». — Київ: Урожай, 1965. — С. 673.
 7. Протопопова В.В. Род *Bidens* L. в «Определителе высших растений Украины». — Киев: Наукова думка, 1987. — С. 330-331.
- Висловлюємо щирю подяку проф. Марчиншин С. М. — кафедра фармакогнозії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»; проф. Гонтовій Т. М. та проф. Сербіну А. Г. — кафедра ботаніки Національного фармацевтичного університету, а також співробітникам Інституту ботаніки ім. М. Г. Холодного НАН України, м. Київ, співробітникам ТОВ «Науково-виробнича компанія "ЕЙМ"», м. Харків, та ТОВ «Ліктрави», м. Житомир, за допомогу в пошуку та наданні необхідних зразків сировини.*

УДК 615.11:615.32

Резюме

Котов А. Г., Вовк А. Г., Котова Э. Э., Количев И. А., Котов С. А.

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

К вопросу макроскопической идентификации лекарственного сырья череды трехраздельной травы

Изучены макроскопические диагностические признаки травы череды трехраздельной (*Bidens tripartita*) в сравнении с признаками других близких видов череды. Выявлено, что достаточно часто примесью фармакопейного вида является ч. листовая и иногда ч. поникшая. С целью достоверного сравнения внешних признаков был сделан поиск гербариев указанных видов с помощью ведущих организаций Украины, а также поиск их в природе. Обнаружено, что кроме макроскопических признаков стеблей, листьев и цветков, именно особенности морфологического строения семян могут стать надежным ключом для идентификации лекарственного растительного сырья (ЛРС) *B. tripartita*, а также других, нефармакопейных видов череды.

В результате критического макроскопического анализа образцов ЛРС *B. tripartita* (ч. трехраздельной) и других найденных видов этого рода разработаны проекты разделов «Идентификация. Макроскопия» и «Посторонние примеси» проекта национальной монографии «Череды трава^N» для введения ее в Государственную Фармакопею Украины. Предложенные макроскопические признаки видов череды флоры Украины являются важными для диагностики ЛРС ч. трехраздельной, особенно во время ее заготовки и реализации на фармацевтическом рынке Украины.

Ключевые слова: череда, лекарственное растительное сырье, идентификация, диагностика, семянка, остюк.

UDC 615.11:615.322

Summary

Kotov A. G., Vovk O. G., Kotova E. E., Kolychev I. O., Kotov S. A.

State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Centre for Quality of Medicines»

To the question of the macroscopic identification of herbal drug *Bidens tripartita*

Macroscopic diagnostic features of bur-marigold grass (*Bidens tripartita*) in comparison with the characteristics of other closely related species has been studied. It has revealed that very often a impurity of pharmaceutical species is *B. frondosa* and sometimes *B. cernua*. For the purpose of a reliable comparison of external signs of these types the search of the herbarium of the specified types with the help of leading organizations of Ukraine were made as well as search for them in nature. It was found that in addition to macroscopic signs of stems, leaves, and flowers, especially the morphological structure of the achenes is a reliable key to the identification and diagnostic of *B. tripartita* and other not pharmacopoeia species of bur-marigold. As a result of the critical analysis of macroscopic samples of *B. tripartita* and other species of this genus the draft sections «Identification. Macroscopia» and «Impurities» of the national monograph «Bur-marigold grass^N» for its introduction in the State Pharmacopoeia of Ukraine were developed. The proposed macroscopic characteristics of bur-marigold species of the Ukraine flora are important for the diagnostic of *B. tripartita*, especially during its preparation and implementation in the pharmaceutical market of Ukraine.

Keywords: bur-marigold, herbal drugs, identification, diagnostics, achene, awn.

Котов Андрій Георгійович. Начальник відділу ДФУ ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Старш. наук. співроб. (2004). Д. фарм. н. (2013).

Вовк Олександра Григорівна. Провідний фахівець сектора експериментальної підтримки розробки монографій на лікарську рослинну сировину ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». К. б. н. (1969). Доцент (1973).

Котова Еліна Едуардівна. Завідувач сектора експериментальної підтримки розробки монографій на ЛРС ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». К. фарм. н. (2005). Старш. наук. співроб. (2008).

Колічев Ілля Олександрович. Мол. наук. співроб. сектора експериментальної підтримки розробки монографій на ЛРС ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

Котов Семен Андрійович. Старш. лаборант науково-технічного відділу ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

Технологія лікарських засобів

УДК 615.225.2:615.453.6

Сіденко Л. М., Казарінов М. О., Чуб Л. М.

Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»

Визначення критичних параметрів виробництва таблеток фозиноприлу натрію по 10 мг

Проведено дослідження критичних аспектів технологічного процесу виробництва таблеток фозиноприлу натрію по 10 мг. Встановлено критерії прийнятності для критичних характеристик сировини і технологічних параметрів для кожної стадії виробництва таблеток методом вологої грануляції. Визначено необхідний склад контрольних точок. Встановлені значення критичних параметрів технологічного процесу виробництва таблеток фозиноприлу натрію по 10 мг і умови його проведення дозволяють стабільно і гарантовано отримувати напівпродукти і готову продукцію, які відповідають параметрам якості, встановленим діючими нормативними документами (СПЦ, МКЯ, ДФУ).

Ключові слова: фозиноприл натрію, таблетки, критерії прийнятності, критичні параметри, технологічний процес.

Патологія серцево-судинної системи продовжує посідати основне місце в структурі захворюваності, смертності та первинної інвалідизації, будучи причиною зменшення загальної тривалості і погіршення якості життя пацієнтів як у всьому світі, так і в Україні [1]. Артеріальна гіпертензія (АГ) належить до найбільш поширених захворювань і є найчастішою хронічною патологією, з якою доводиться мати справу лікарям загальної практики. У країнах Європи поширеність АГ в наш час становить близько 44.2 % [2], в Україні — 33 % [3]. Враховуючи зростання даного показника, а також зростаючу вартість лікування АГ, все більшої актуальності набуває питання заміненості антигіпертензивних препаратів на терапевтично еквівалентні [4].

Препарати групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) протягом тривалого часу використовуються для терапії есенціальної і хронічної гіпертензії. Серед ІАПФ особливе місце посідає фозиноприл натрію (далі — фозиноприл), який відносять до останньої (третьої) генерації завдяки його унікальним властивостям. Даний препарат належить до проліків, після прийому внутрішньо він швидко гідролізується в слизовій оболонці

кишечника, а також у печінці до фозиноприлату, який і має властивості ІАПФ. Ці властивості роблять фозиноприл швидшим і більш «доступним до вживання» препаратом, ніж інші метаболізуючі ІАПФ. Перевагами препарату є забезпечення стабільного і тривалого ефекту, добра переносимість, низька частота побічних ефектів, доведена кардіо-, вазо- і нефропротекторна дія [5, 6].

На фармацевтичному ринку України зареєстровано препарати з фозиноприлом у формі таблеток, що імпортуються тільки з Ісландії (Актавіс груп АТ). Вітчизняними підприємствами даний препарат не випускається [7].

Отже, створення вітчизняного лікарського препарату у формі таблеток на основі фозиноприлу натрію для лікування АГ є актуальним і своєчасним, дозволить підвищити ефективність її терапії і вирішити проблему імпортозаміщення.

Перед нами стояло завдання розробити технологію подібного генеричного препарату для вітчизняного виробництва. Для цього проведено фармацевтичну розробку (ФР) зі створення таблеток на основі фозиноприлу натрію, що були б еквівалентні аналогічним препаратам, мали зіставні з ними показники якості і влас-

тивості, включаючи специфічні види дії і безпеку. На етапі ФР лікарського препарату має бути розроблений виробничий процес [10]. ФР є частиною реєстраційного досьє на лікарський препарат, яка оформляється у форматі STD, модуль 3 «Якість», розділ 3.2. До його складу входить підрозділ Р.2.3. «Розробка виробничого процесу». У процесі розробки виробничого процесу мають бути зазначені критичні параметри процесу, які слід контролювати, щоб гарантувати необхідну якість продукції.

Метою представлено дослідження є визначення критичних параметрів і характеристик процесу отримання таблеток фозиноприлу по 10 мг та вивчення впливу цих параметрів на якість препарату.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були субстанція фозиноприлу натрію, маса для таблетування, таблетки фозиноприлу натрію по 10 мг, а також технологічний процес отримання таблеток, його критерії та параметри.

Як активна субстанція для ФР таблетованого лікарського препарату була використана субстанція виробництва фірми Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co.Ltd., Китай, якість якої відповідає вимогам Європейської Фармакопеї та документації фірми-виробника [8].

Як референтний препарат для розробленого препарату був обраний «Моноприл[®]», 10 мг, фірми Bristol-Myers Squibb S.r.L., Італія [11].

Фармако-технологічні властивості таблеткових мас та готової лікарської форми вивчали згідно з методиками ДФУ [9].

Якість отриманих таблеток оцінювали за такими фармако-технологічними показниками: зовнішній вигляд, середня маса, однорідність маси таблеток, однорідність дозованих одиниць, розпадання, розчинення, стійкість до роздавлювання, кількісний вміст фозиноприлу натрію. Для оцінки якості препарату використовували методи: візуальний, гравіметричний, метод рідинної хроматографії. Кількісний вміст фозиноприлу натрію, ідентифікацію і вміст супровідних домішок у лікарській формі при визначенні оптимальних параметрів отримання препарату визначали методом рідинної хроматографії згідно з ДФУ, 2.2.29, 2.2.46 [9]. Тест «Розчинення» в препаратах проводили відповідно до вимог ДФУ, 2.9.3, використовуючи прилад з лопаттю, методом рідинної хроматографії (ДФУ, 2.2.29) [9].

Діапазони критичних параметрів і характеристик визначалися на підставі експериментальних даних.

Результати та їх обговорення

Важливою умовою отримання якісного лікарського препарату є визначення критичних точок і параметрів виробничого процесу, який розділяють на кілька послідовних стадій. У процесі ФР необхідно виявити стадії (операції), які є критичними. Одними з найважливіших є стадії приготування маси для таблетування і подальше таблетування, тому параметри і характеристики цих операцій є критичними.

Розробка способу приготування препарату у формі таблеток (метод прямого пресування чи вологої грануляції) насамперед залежить від кристалографічних, фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей основної діючої речовини, допоміжних речовин і вимог до якості готової лікарської форми, яка має бути стабільною, бути фармацевтично еквівалентною і мати терапевтичну дію. Тому нами визначено як критичні також характеристики діючої і допоміжних речовин. Критичними характеристиками фозиноприлу, які можуть вплинути на якість лікарського засобу, є кількісний вміст речовини у субстанції, розчинність у воді, розмір частинок, насипна густина, текучість, супровідні домішки. Результати досліджень з вивчення фармако-технологічних властивостей субстанції, представлених у роботі [12], дозволили попередньо визначити склад допоміжних речовин, які необхідні для поліпшення текучості та здатності до пресування маси для таблетування.

Для вибору допоміжних речовин також був проаналізований компонентний склад референтного препарату, що включає такі допоміжні речовини [11]: мікрокристалічна целюлоза (МКЦ), лактози моногідрат, кросповідон — розпушувачі; повідон — пластифікатор; натрію стеарилфумарат — лубрикант; спирт етиловий — використовується в процесі виготовлення. Сумісність цих допоміжних речовин з діючою речовиною підтверджена фірмою-виробником при проходженні реєстрації.

До складу розробленого препарату введені такі самі допоміжні речовини і в тих самих межах вмісту. Всі вони є відомими речовинами, які широко застосовуються у виробництві таблеток і описані в ДФУ, а також у більшості провідних фармакопей світу. Прийнятність зазначених інгредієнтів була підтверджена під час експериментальних досліджень.

Вивчення фізико-хімічних і технологічних характеристик компонентів препарату показало, що при розробці технології таблетованої форми критичними також є однорідність розподілу фозиноприлу в суміші допоміжних речо-

вин, фракційний склад маси для таблетування. Використання методу прямого пресування [12] виявилось складним через фармако-технологічні характеристики (об'ємних показників) діючої субстанції і не забезпечило прийнятних показників якості як маси для таблетування, так і отриманих таблеток. Тому оптимальним для одержання таблеток є метод вологої грануляції з використанням як зволожувача 14% спиртового розчину повідону марки К-17 [13].

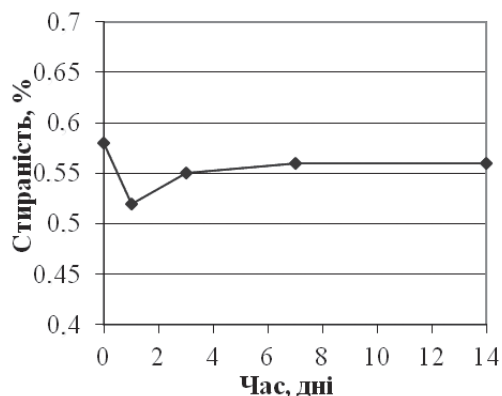
Для розробки оптимальних і критичних параметрів технологічного процесу виготовлення таблеток методом вологої грануляції і визначення критичних точок було вивчено співвідношення наповнювачів і порядок завантаження; запропоновано технологічний спосіб внесення фозиноприлу до складу препарату методом приготування тритурації шляхом попереднього змішування з лактозою 200; підібрано оптимальну кількість склеюючого компонента залежно від ваги таблетки, концентрацію розчину зволожувача; досліджено вплив значень технологічних параметрів таблетування на зміну фармако-технологічних і біофармацевтичних властивостей таблеток препарату. Додатково проведено оцінку зміни фармако-технологічних властивостей таблеток у процесі короткострокового зберігання (1-14 діб, $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$, $(60 \pm 5) \%$ відносної вологи, упаковка — поліетиленовий пакет) за показниками «Стійкість до роздавлювання», «Розпадання» і «Стираність». Дані цього дослідження можуть бути використані для визначення інтервалів між закінченням і початком окремих стадій технологічного процесу. Результати представлені на Рис. 1-3.

З даних Рис. 1-3 видно, що показники якості таблеток фозиноприлу по 10 мг відповідають необхідним критеріям, тобто результати даного дослідження показують стабільність значень за всіма трьома характеристиками. Таблетки, отримані з використанням даного методу внесення АФІ, мають задані фармако-технологічні та біофармацевтичні властивості [14].

Розроблено технологічний процес приготування таблеток фозиноприлу натрію, який складається зі стадій: підготовка сировини (просіювання сировини, зважування), приготування маси для таблетування (приготування зволожувача, змішування та отримання грануляту, суха грануляція, опудрювання), таблетування та знеплення, фасування, маркування та пакування. Було визначено критичні параметри технологічного процесу для кожної стадії (Табл. 1).

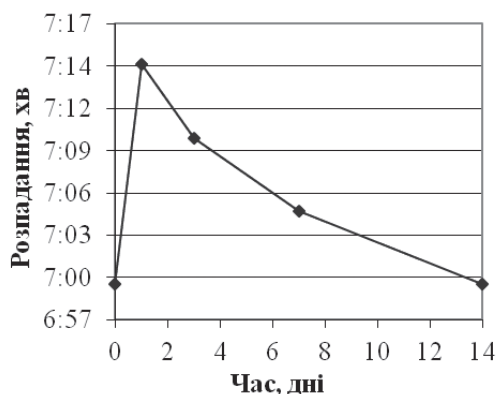
Для підтвердження якості, терапевтичної еквівалентності та безпеки препарату про-

Рисунок 1



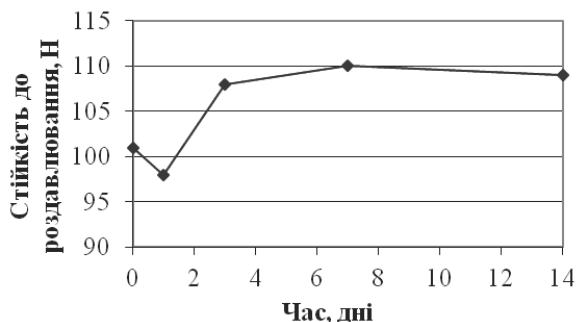
Зміна стираності таблеток фозиноприлу натрію по 10 мг при зберіганні (не більше 1%)

Рисунок 2



Зміна розпадання таблеток фозиноприлу натрію по 10 мг при зберіганні (не більше 15 хв)

Рисунок 3



Зміна стійкості до роздавлювання таблеток фозиноприлу натрію по 10 мг при зберіганні (не менше 50 Н)

дили порівняльні дослідження кінетики розчинення *in vitro* для референтного препарату «Моноприл[®]», 10 мг, фірми Bristol-Myers Squibb S.r.l., Італія, і розроблених таблеток фозиноприлу натрію по 10 мг відповідно до рекомендацій [15] у трьох стандартних середовищах:

Таблиця 1

Критичні параметри технологічного процесу таблеток фозиноприлу по 10 мг

Критичний параметр	Критерій прийнятності
<i>Стагія 1. Підготовка сировини</i>	
<i>Операція 1.1. Просіювання</i>	
Розмір отворів сит Фозиноприл натрію, лактоза 200, магнію стеарат, натрію кроскармелоза, повідон К-17	0.329 мм
Лактоза моногідрат 80, целюлоза мікрокристалічна 102	0.5 мм
Цілісність сита до і після просіювання інгредієнтів	Сито має бути цілим, без дефектів і пошкоджень
Якість просіювання	Однорідність, відсутність грудок
<i>Операція 1.2. Зважування</i>	
Маса кожного інгредієнта	Згідно з виробничою рецептурою на серійну загрузку з урахуванням факторизації
<i>Стагія 2. Приготування маси для таблетування</i>	
<i>Операція 2.1. Приготування зволожувача</i>	
Маса спирту етилового Маса повідону К-17	Із розрахунку на серію препарату
Час змішування зволожувача	(10 ± 1) хв
Повнота розчинення	Однорідний розчин без будь-яких включень
Маса отриманого зволожувача	Згідно з виробничою рецептурою
<i>Операція 2.2. Змішування та отримання грануляту</i>	
Послідовність, час змішування (діючої та допоміжних речовин)	(15 ± 1) хв
Швидкість обертання мішалки	23 об/хв
Кількість зволожувача	Згідно з виробничою рецептурою
Час тривалості зволоження	(10 ± 1) хв
Якість зволоженої маси	Однорідна зволожена маса, відсутність грудок і неоднорідних за кольором ділянок
Час сушіння	35-40 хв
Температура сушіння	40 °С
Залишкова волога (отриманого сухого грануляту)	2-3 %
<i>Операція 2.3. Суха грануляція</i>	
Розмір отворів сітки	1 мм
Маса грануляту	Згідно з серійною загрузкою за фактом наявності кількості грануляту
<i>Операція 2.4. Опудрювання</i>	
Загрузка сировини (ковзких та змащувальних речовин)	Необхідна кількість на серійну загрузку
Час опудрювання	(5 ± 1) хв
Швидкість обертання	23 об/хв
Кількість отриманої маси для таблетування	Згідно з серійною загрузкою
<i>Якість нерозфасованого напівпродукту:</i>	
Опис	Маса білого або майже білого кольору без сторонніх включень
Кількісний вміст	Від 9.5 мг до 10.5 мг
Однорідність розподілення діючої речовини в масі	Відхилення не більше 7.5 %
Якість опудрювання	Однорідність; відсутність грудок і неоднорідних за кольором ділянок
<i>Стагія 3. Таблетування та знепилювання</i>	
<i>Операція 3.1. Таблетування</i>	
Швидкість обертання ротора	30 об/хв
Попереднє зусилля пресування	6-8 кН
Основне зусилля пресування	17 кН
Кількість отриманих таблеток	Згідно з серійною загрузкою

Таблиця 1 (продовження)

Критичний параметр	Критерій прийнятності
Опис	Таблетки білого або майже білого кольору плоскоциліндричної форми з фаскою і рискою
Середня маса таблеток	Від 0.190 г до 0.210 г (0.200 г ± 5 %)
Однорідність маси таблеток	Відхилення в масі окремих таблеток допускається в межах ± 7.5 % від середньої маси
Діаметр	8.0 ± 0.2 мм
Висота	(2.8 ± 0.4) мм
Стійкість до роздавлювання	Не менше 50 Н
Стираність	Не більше 1 %
Кількісний вміст	Від 9.5 мг до 10.5 мг
Розпадання	Не більше 15 хв
Розчинення	80 % (Q) фозиноприлу через 30 хв
<i>Стагія 4. Фасування, маркування та пакування</i>	
<i>Операція 4.1. Фасування таблеток у блістери</i>	
Параметри температури та стисненого повітря для формування чарунок	50-70 °С
Температура склеювання плівки ПВХ та фольги	165-175 °С
Кількість таблеток у блістері	10 шт.
Герметичність	100 % блістерів мають бути герметичними
Відсутність браку	Кожен блістер має бути якісним, без видимих дефектів і пошкоджень
Правильність маркування	Відповідність оригінал-макета, чітке нанесення правильних даних номера серії та терміну придатності
<i>Операція 4.1. Упаковка блістерів у пачки</i>	
Кількість блістерів у пачці з картону	1 або 3 шт.
Правильність маркування	Чітке нанесення правильних даних номера серії та терміну придатності

pH 1.2, pH 4.5 і pH 6.8, використовуючи прилад для розчинення твердих дозованих форм SOTAX AT 7, оснащений лопаттю зі швидкістю обертання 75 об/хв, час розчинення — 45 хв. Кількісне визначення фозиноприлу натрію, який перейшов у середовище розчинення, проводили методом рідинної хроматографії [9]. У результаті вивчення встановлено таке: середовище розчинення з pH 1.2 неприйнятне для субстанції фозиноприлу натрію і проведення досліджень кінетики розчинення в даному середовищі неможливе через нестабільність досліджуваних розчинів; для середовища розчинення ацетатного буферного розчину з pH 4.5 розрахований фактор подібності профілів розчинення ($f_2 = 85\%$) перевищує значення 50, а у середовищі фосфатного буферного розчину з pH 6.8 за 15 хв більше 85 % діючої речовини переходить у розчин, отже, профілі розчинення (кінетичні криві розчинення) даних препаратів подібні.

Запропонована технологічна схема отримання препарату має високу стійкість заданих характеристик і їхню низьку варіабельність залежно від зміни технологічних і фармако-

технологічних характеристик напівпродуктів у межах запропонованого проектного поля характеристик якості кінцевого продукту, що підтверджується профілями розчинення з повторенням результатів. У процесі ФР були визначені критичні контрольні точки виробництва даного препарату та критерії прийнятності з метою здійснення в процесі виробництва трьох промислових серій супутньої валідації. Дослідження на стадії ФР служать основою для подальшої підготовки протоколів валідації процесу виробництва.

Висновки

1. За результатами наукових досліджень встановлено критичні характеристики вихідної сировини і параметри технологічного процесу, які можуть впливати на них.

2. Встановлено діапазони для кожного критичного параметра процесу приготування таблеток, які введені в методичку моніторингу параметрів процесу на всіх стадіях виробництва.

3. Встановлені значення критичних параметрів технологічного процесу виробництва таблеток фозиноприлу натрію по 10 мг та умо-

ви його проведення дозволяють стабільно і гарантовано отримувати напівпродукти та готову продукцію, які відповідають параметрам якості, встановленим діючими нормативними документами.

4. Еквівалентність референтного препарату «Моноприл[®]», 10 мг, фірми Bristol-Myers Squibb S.r.l., Італія, і розроблених таблеток фозиноприлу натрію по 10 мг підтверджена порівняльними дослідженнями *in vitro*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции / Л.Ф. Коноплева // *Therapia*. — 2011. — № 3 (56). — С. 26-30.
2. Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada, and the United States / K. Wolf-Maier, R.S. Cooper, J.R. Venegas et al. // *JAMA*. — 2003. — Vol. 289, No. 18. — P. 2363-2369.
3. Горбась І.М. Епідеміологічні аспекти поширеності артеріальної гіпертензії та дисліпідемій серед населення України / І.М. Горбась // *Здоров'я України*. — 2008. — № 6 (187). — С. 30-31.
4. Значение показателей терапевтической эквивалентности при замене оригинального препарата на воспроизведенный на примере фозиноприла / Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич, Ж.Д. Кобалава Е.К. Шаварова // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2011. — № 7 (4). — С. 431-436.
5. Андрущишина Т.Б. Эффективность и переносимость фозиноприла у больных артериальной гипертензией / Т.Б. Андрущишина, Т.Е. Морозова // *Системные гипертензии*. — 2008. — № 1. — С. 16-19.
6. Цветкова О.А. Место фозиноприла в лечении сердечно-сосудистой патологии / О.А. Цветкова // *Русск. Мед. Журн.* — 2008. — Т. 16, № 5. — С. 285-288.
7. Державний реєстр лікарських засобів України / Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua>.
8. *European Pharmacopoeia*, 7th ed. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2010. — P. 2073.
9. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — 1128 с.
10. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. — Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпрудников та ін. // Стандартизація фармацевтичної продукції. — К.: МОЗ України, вид-во «МОПІОН», 2012. — 36 с.
11. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations / Режим доступу: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search_product.cfm.
12. Разработка состава и технологии таблеток фозиноприла для лечения артериальной гипертензии / Л.Н. Сиденко, Н.А. Казаринов, Н.И. Гончаров, Е.А. Веселова // *Фармаком*. — 2014. — № 2. — С. 74-80.
13. Обґрунтування вибору оптимального зволожувача при одержанні таблеток з фозиноприлом натрію методом вологої грануляції / Л.М. Сіденко, М.О. Казарінов, О.С. Назарова, Ю.М. Вербова // *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку: матер. І наук.-практ. інтернет-конф. з міжнарод. участю, м. Харків / ред. кол.: О.Ф. Пімінов та ін.* — Х.: НФаУ, 2016. — С. 82-83.
14. Біофармацевтичні дослідження антигіпертензивного препарату з фозиноприлом натрію / О.С. Назарова, Ю.М. Вербова, Л.М. Сіденко, М.О. Казарінов, М.І. Гончаров // *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матер. І Міжнарод. наук.-практ. інтернет-конф.* — Х.: НФаУ, 2014. — С. 124-125.
15. Проведення порівняльних досліджень *in vitro* для підтвердження еквівалентності лікарських засобів у твердій дозованій формі системної дії / В.Т. Чумак, О.П. Баула, А.І. Соловйов та ін.: метод. рекомендації. — К.: Моріон. — 2007. — 42 с.

УДК 615.225.2:615.453.6

Резюме

Сиденко Л. Н., Казаринов Н. А., Чуб Л. Н. Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции»

Определение критических параметров производства таблеток фозиноприла натрия по 10 мг

Проведены исследования критических аспектов технологического процесса производства таблеток фозиноприла натрия по 10 мг. Установлены критерии приемлемости для критических характеристик сырья и технологических параметров для каждой стадии производства таблеток методом влажной грануляции. Определен необходимый состав контрольных точек. Установленные значения критических параметров технологического процесса производства таблеток фозиноприла натрия по 10 мг и условия его проведения позволяют стабильно и гарантированно получать полупродукты и готовую продукцию, которые соответствуют параметрам качества, установленным действующими нормативными документами (СПЦ, МКК, ГФУ).

Ключевые слова: фозиноприл натрия, таблетки, критерии приемлемости, критические параметры, технологический процесс.

UDC 615.225.2:615.453.6

Summary

Sidenko L. M., Kazarinov M. O., Chub L. M. State Enterprise «State Scientific Centre for Drugs and Medical Product», Kharkiv

Determination production parameters critical tablets fozinopril sodium 10 mg

Investigations of critical aspects of the production process of technological tablets fozinopril sodium 10 mg. The criteria for acceptance of the critical characteristics of the raw materials and process parameters for each stage of the manufacture of tablets by wet granulation. It is shown that the criticality characteristics fozinopril, which may affect the quality of the medicament are: quantitative content of substances in a substance, water solubility, particle size, bulk density, flowability, concomitant impurities. Study of physico-chemical and technological characteristics of the components of the drug showed that the development of technology tablet form are also critical homogeneity of the distribution of fozinopril in a mixture of excipients, the mass fraction composition for tableting. To develop optimal and critical process parameters by wet granulation, identifying the critical points the ratio of fillers and the boot order has been established; suggested way to make the process of the preparation of fozinopril by trituration by pre-mixing with lactose 200; to choose the optimal amount of adhesive component of the tablet weight, the concentration of the solution of the humidifier; the influence of the values technological of process parameters to change the tablet pharmaco-technological and biopharmaceutical properties of the drug tablets. The set values technological of the critical parameters of the technological process of production of tablets fozinopril 10 mg and the conditions of the permit is stable and is guaranteed to receive semi-finished and finished products, which meet the quality parameters established by the applicable regulations.

Keywords: fozinopril sodium tablets, criteria for acceptance, parameters critical, technological process.

Сіденко Лариса Миколаївна. Старш. наук. співроб. лабораторії технології готових лікарських засобів ДП «ДНЦЛЗ» (2008), к. фарм. н. (2008). Старш. наук. співроб. (2016).

Казарінов Микола Олександрович. В. о. завідувача лабораторії технології готових лікарських засобів ДП «ДНЦЛЗ». Д. фарм. н. (1989). Професор (1993).

Чуб Лариса Миколаївна. Викладач біохімії Харківської гімназії № 13.

УДК 616-097;616.594.171.2;534-143

Рибалкін М. В., Стрельников Л. С., Стрілець О. П.
Національний фармацевтичний університет

Визначення оптимального об'єму та концентрації суспензії клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis* при дезінтеграції ультразвуком

На базі Національного фармацевтичного університету планується розробити комбіновану вакцину для попередження та лікування кандидозної інфекції на основі антигенів клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis*.

Метою дослідження було визначення оптимальної концентрації та об'єму суспензії клітин грибів *C. albicans* та *C. tropicalis*.

З метою визначення оптимальної концентрації та об'єму суспензії клітин грибів для дезінтеграції досліджували концентрації 8×10^6 - 8×10^7 , 8×10^8 - 8×10^9 і 8×10^{10} - 8×10^{11} у 1 мл та об'єми 10 мл, 20 мл і 30 мл. Після ультразвукової дезінтеграції у кожному випадку визначали вміст білків та полісахаридів відповідно до вимог Державної Фармакопеї України.

Отримані дані свідчать про безперспективність використання концентрації 8×10^6 - 8×10^7 у 1 мл та об'ємів 20 мл і 30 мл суспензії клітин грибів *C. albicans* та *C. tropicalis*.

У результаті проведених досліджень було обґрунтовано оптимальну концентрацію суспензії клітин грибів *C. albicans* та *C. tropicalis*, яка становить 8×10^8 - 8×10^9 у 1 мл, а також було визначено оптимальний об'єм — 10 мл.

Ключові слова: кандидоз, білки, полісахариди, антиген, технологія, концентрація, ультразвук.

Лікарі усіх країн світу фіксують стрімке зростання захворювання на кандидоз, що пов'язано з нераціональним використанням лікарських засобів, послабленням імунітету, погіршенням екології та посиленням патогенності самих збудників [1-3]. Сучасний вітчизняний та світовий фармацевтичний ринок протигрибкових препаратів майже не змінювався протягом 30-40 років [1, 4]. У зв'язку з цим багато дослідників по всьому світі пропонують почати використовувати вакцини для попередження та лікування кандидозної інфекції. Зараз за кордоном активно проводяться дослідження з розробки вакцин проти кандидамікозу. Зарубіжні дослідники пропонують різні варіанти вакцин: з живим послабленим збудником, з інактивованим збудником, субодичні та полівалентні вакцини на основі різних видів збудника. Заявлені вакцини проходять стадію доклінічних та клінічних випробувань у США [5, 6]. Необхідно зазначити, що в Україні на сьогодні не випускається та не зареєстровано жодної вакцини проти кандидамікозу. Отже, актуальним питанням вітчизняної фармації та медицини є розробка вакцин для попередження та лікування кандидозної інфекції [7].

На базі Національного фармацевтичного університету планується розробити комбіно-

вану вакцину для попередження та лікування кандидозної інфекції на основі антигенів клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis*. У попередніх дослідженнях було встановлено технологічний режим культивування клітин грибів *C. albicans* та *C. tropicalis*, який становить 6 діб при температурі (25 ± 2) °C [8]. Обґрунтовано метод та технологічні параметри дезінтеграції клітин грибів при використанні ультразвуку на апараті УЗУУ-21 при частоті 22 кГц, інтенсивності 5 Вт/см² та при температурі (25 ± 2) °C упродовж 15 хв [9, 10] для об'єму 10 мл та концентрації 8×10^8 - 8×10^9 суспензії клітин грибів *C. albicans* та *C. tropicalis*.

Метою дослідження було визначення оптимальної концентрації та об'єму суспензії клітин грибів *C. albicans* та *C. tropicalis* для ультразвукової дезінтеграції.

Матеріали та методи

З метою визначення оптимальної концентрації клітин грибів для дезінтеграції використовували такі концентрації: 8×10^6 - 8×10^7 , 8×10^8 - 8×10^9 та 8×10^{10} - 8×10^{11} у 1 мл, тобто було взято меншу та більшу концентрації проти концентрації, визначеної у скринінгових дослідженнях. Одержані суспензії клітин грибів *C. albicans* та *C. tropicalis* із зазначеними концентраціями окремо в об'ємі

10 мл стерильного ізотонічного 0.9% розчину натрію хлориду піддавали дії ультразвуку для руйнування клітин грибів на апараті УЗУУ-21 при частоті 22 кГц, інтенсивності 5 Вт/см² та при температурі (25 ± 2) °С упродовж 15 хв та центрифугували.

З метою визначення оптимального об'єму суспензії клітин грибів *C. albicans* та *C. tropicalis* досліджували об'єми 10 мл, 20 мл і 30 мл з однаковим вмістом клітин грибів, тобто використовували вихідний об'єм 10 мл зі сталою концентрацією клітин грибів, яку обрали в попередніх дослідженнях, та розводили його в 2 та 3 рази. Використання об'єму, меншого за 10 мл, є технологічно неможливим. Одержані суспензії клітин грибів *C. albicans* та *C. tropicalis* у зазначених об'ємах ізотонічного 0.9% розчину натрію хлориду з попередньо обраною концентрацією окремо піддавали дії ультразвуку для руйнування клітин грибів на апараті УЗУУ-21 при зазначених раніше параметрах.

Після ультразвукової дезінтеграції у кожному випадку проводили центрифугування при швидкості обертання 1000 об/хв протягом 5 хв та визначали вміст білків згідно з вимогами ДФУ, 2.5.16 та вміст полісахаридів за методикою, наведеною у монографії «Подорожника великого листя^N» (ДФУ 1.0, Доповнення 3, с. 202-204). Статистичну обробку результатів фізико-хімічних досліджень проводили за методикою, наведеною у статті «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту^N» (ДФУ 1.0, Доповнення 1, с. 187-214).

Результати та обговорення

Дослідження складу одержаних розчинів антигенів свідчать, що при дії ультразвуку на кліти-

ни грибів *C. albicans* з концентрацією 8×10^6 - 8×10^7 у 1 мл вивільнюється білків (0.28 ± 0.02) мг/мл та полісахаридів (1.08 ± 0.03) мг/мл, при використанні концентрації 8×10^8 - 8×10^9 у 1 мл — білків (0.33 ± 0.03) мг/мл, полісахаридів (1.14 ± 0.04) мг/мл, при використанні концентрації 8×10^{10} - 8×10^{11} у 1 мл — білків (0.34 ± 0.03) мг/мл, полісахаридів (1.15 ± 0.04) мг/мл. Вивчення складу одержаних розчинів антигенів свідчить, що при дії ультразвуку на клітини грибів *C. tropicalis* з концентрацією 8×10^6 - 8×10^7 у 1 мл вивільнюється білків (0.27 ± 0.03) мг/мл та полісахаридів (1.02 ± 0.03) мг/мл, при використанні концентрації 8×10^8 - 8×10^9 у 1 мл — білків (0.31 ± 0.03) мг/мл, полісахаридів (1.12 ± 0.04) мг/мл, при використанні концентрації 8×10^{10} - 8×10^{11} у 1 мл — білків (0.32 ± 0.03) мг/мл, полісахаридів (1.13 ± 0.04) мг/мл.

Результати дослідження складу одержаних розчинів антигенів свідчать, що при дії ультразвуку на клітини грибів *C. albicans* та *C. tropicalis* з концентрацією 8×10^6 - 8×10^7 у 1 мл вивільнюється найменша кількість досліджуваних речовин. При дії ультразвуку на клітини грибів з концентрацією 8×10^8 - 8×10^9 та 8×10^{10} - 8×10^{11} у 1 мл вміст білків та полісахаридів був більший. В останніх двох випадках вміст діючих речовин був в одній кількості. Ймовірно, що при збільшенні концентрації клітин грибів втрачається ефективність ультразвукової дії на процес дезінтеграції клітин грибів. Також, враховуючи, що у випадку використання концентрації 8×10^{10} - 8×10^{11} у 1 мл потрібно задіяти більшу кількість біоматеріалу, ніж при використанні концентрації 8×10^8 - 8×10^9 у 1 мл, використання концентрації 8×10^{10} - 8×10^{11} у 1 мл є нераціональним. Для подальших досліджень було обрано концентра-

Таблиця 1

Обґрунтування концентрації суспензії клітин грибів *C. albicans* та *C. tropicalis*

Концентрація суспензії клітин грибів, кл/мл	<i>C. albicans</i>		<i>C. tropicalis</i>	
	Білки, мг/мл	Полісахариди, мг/мл	Білки, мг/мл	Полісахариди, мг/мл
8×10^6 - 8×10^7	0.28 ± 0.02	1.08 ± 0.03	0.27 ± 0.03	1.02 ± 0.03
8×10^8 - 8×10^9	0.33 ± 0.03	1.14 ± 0.04	0.31 ± 0.03	1.12 ± 0.04
8×10^{10} - 8×10^{11}	0.34 ± 0.03	1.15 ± 0.04	0.32 ± 0.03	1.13 ± 0.04

Примітка: n = 6, P < 0.5.

Таблиця 2

Обґрунтування об'єму суспензії клітин грибів *C. albicans* та *C. tropicalis*

Об'єм суспензії клітин грибів, мл	<i>C. albicans</i>		<i>C. tropicalis</i>	
	Білки, мг/мл	Полісахариди, мг/мл	Білки, мг/мл	Полісахариди, мг/мл
10	0.34 ± 0.03	1.15 ± 0.05	0.32 ± 0.03	1.12 ± 0.04
20	0.15 ± 0.02	0.54 ± 0.04	0.14 ± 0.02	0.52 ± 0.03
30	0.10 ± 0.01	0.35 ± 0.03	0.09 ± 0.01	0.33 ± 0.03

Примітка: n = 6, P < 0.5.

цію клітин грибів *C. albicans* та *C. tropicalis*, що становить 8×10^8 - 8×10^9 у 1 мл. Результати досліджень наведені у Табл. 1.

За результатами проведених досліджень встановлено, що при дії ультразвуку на клітини грибів *C. albicans* з концентрацією 8×10^8 - 8×10^9 у 1 мл в об'ємі 10 мл вивільнюється білків (0.34 ± 0.03) мг/мл та полісахаридів (1.15 ± 0.04) мг/мл, при використанні об'єму 20 мл — білків (0.15 ± 0.02) мг/мл, полісахаридів (0.54 ± 0.04) мг/мл, при використанні об'єму 30 мл — білків (0.10 ± 0.01) мг/мл, полісахаридів (0.35 ± 0.03) мг/мл. Вивчення складу одержаних розчинів антигенів свідчить, що при дії ультразвуку на 10 мл суспензії клітин грибів *C. tropicalis* з концентрацією 8×10^6 - 8×10^7 у 1 мл вивільнюється білків (0.32 ± 0.03) мг/мл та полісахаридів (1.12 ± 0.04) мг/мл, при використанні об'єму 20 мл — білків (0.14 ± 0.02) мг/мл, полісахаридів (0.52 ± 0.03) мг/мл, при використанні об'єму 30 мл — білків (0.09 ± 0.01) мг/мл, полісахаридів (0.33 ± 0.03) мг/мл.

Використання суспензії клітин досліджуваних грибів у об'ємах 20 мл і 30 мл недоцільне, оскільки в цих випадках при ультразвуковій дезинтеграції було одержано значно менше досліджуваних речовин, ніж при використанні 10 мл суспензії. Результати досліджень наведені в Табл. 2.

Висновки

У результаті проведених досліджень було обґрунтовано оптимальну концентрацію суспензії клітин грибів *C. albicans* та *C. tropicalis*, яка становить 8×10^8 - 8×10^9 1 мл, а також було визначено оптимальний об'єм суспензії — 10 мл. Одержані дані є важливим етапом у розробці технології виробництва вакцини для попередження та лікування кандидозної інфекції. Надалі планується проведення досліджень з розробки оптимальної технології очищення білків та полісахаридів клітин грибів *C. albicans* та *C. tropicalis*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Веселов А.В. Инвазивный кандидоз: современные аспекты эпидемиологии, диагностики, терапии и профилактики у различных категорий пациентов / А.В. Веселов, Р.С. Козлов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2016. — Т. 18, № 2. — С. 1-105.
2. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America / P.G. Pappas, C.A. Kauffman, D.R. Andes, C.J. Clancy and ed. // Clinical Infectious Diseases. — 2016. — Vol. 64, № 4. — P. 409-417.
3. Kullberg B.J. Invasive Candidiasis / B.J. Kullberg, M.C. Arendrup // N. Engl. J. Med. — 2015. — Vol. 373. — P. 1445-1456.
4. Маркетингові дослідження ринку протигрибкових лікарських засобів для місцевого застосування / О.І. Тихо-

нов, О.Є. Фролова, О.П. Гудзенко, С.В. Барнатович // Social pharmacy in health care. — 2015. — Т. 2, № 2. — С. 77-81.

5. Cassone A. Development of vaccines for *Candida albicans*: fighting a skilled transformer / A. Cassone // Nature Reviews Microbiology. — 2013. — Vol. 11. — P. 884-891.
6. Vaccines in the treatment of invasive candidiasis / X. Wang, X. Sui, L. Yan, Y. Wang, Y. Cao, Y. Jiang // Virulence. — 2015. — Vol. 6, № 4. — P. 309-315.
7. Rybalkin M.V. Biotechnological description of technologies for obtaining of antigens of *Candida* genus fungi (обзор) / M.V. Rybalkin // Annals of Mechnikov's Institute. — 2014. — № 2. — P. 20-24.
8. Біотехнологічне обґрунтування режиму культивування грибів роду *Candida* / М.В. Рибалкін, Н.І. Філімонова, О.П. Стрілець, Л.С. Стрельников // Український біофармацевтичний журнал. — 2015. — Т. 36, № 1. — С. 74-76.
9. Рибалкін М.В. Визначення оптимального методу дезинтеграції клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis* / М.В. Рибалкін // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. — 2014. — Т. 15, № 2. — С. 71-75.
10. Рибалкін М.В. Експериментальне обґрунтування інтенсивності ультразвуку для руйнування клітин грибів *Candida* / М.В. Рибалкін, Л.С. Стрельников // Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. — 2016. — Т. 26. — С. 246-249.

УДК 616-097; 616.594.171.2; 534-143

Рыбалкин Н. В., Стрельников Л. С., Стрилец О. П. Национальный фармацевтический университет

Определение оптимального объема и концентрации суспензии клеток грибов *Candida albicans* и *Candida tropicalis* при дезинтеграции ультразвуком

На базе Национального фармацевтического университета планируется разработать комбинированную вакцину для предупреждения и лечения кандидозной инфекции на основе антигенов клеток грибов *Candida albicans* и *Candida tropicalis*.

Целью исследования было определение оптимальной концентрации и объема суспензии клеток грибов *C. albicans* и *C. tropicalis*.

С целью определения оптимальной концентрации и объема суспензии клеток грибов для дезинтеграции исследовали концентрации 8×10^6 - 8×10^7 , 8×10^8 - 8×10^9 и 8×10^{10} - 8×10^{11} в 1 мл и объемы 10 мл, 20 мл и 30 мл. После ультразвуковой дезинтеграции в каждом случае определяли содержание белков и полисахаридов согласно требованиям ГФУ.

Полученные данные свидетельствуют о бесперспективности использования концентрации 8×10^6 - 8×10^7 в 1 мл и объемов 20 мл и 30 мл суспензии клеток грибов *C. albicans* и *C. tropicalis*.

В результате проведенных исследований была обоснована оптимальная концентрация суспензии клеток грибов *C. albicans* и *C. tropicalis*, которая составляет 8×10^8 - 8×10^9 в 1 мл, а также был определен оптимальный объем — 10 мл.

Ключевые слова: кандидоз, белки, полисахариды, антиген, технология, концентрация, ультразвук.

UDC 616-097;616.594.171.2;534-143

Summary

Rybalkin M. V., Strelnikov L. S., Strilets O. P. National University of Pharmacy

Determining the optimal extent and concentration of cell suspension fungi *Candida albicans* and *Candida tropicalis* ultrasonic disintegration

In recent years, recorded a significant development of this infection to disease around the world, due to irrational use of medicines, weakening immunity, deteriorating environment and increased pathogenicity of most pathogens. At the National

University of Pharmacy plans to develop a combination vaccine for the prevention and treatment of this infection from fungi cell antigens *Candida albicans* and *Candida tropicalis*.

Aim of the study was to determine the optimal concentration and volume of cell suspension fungi *C. albicans* and *C. tropicalis*.

To determine the optimal concentration of cells used fungi for the disintegration of the following concentrations: 8×10^6 - 8×10^7 , 8×10^8 - 8×10^9 and 8×10^{10} - 8×10^{11} in 1 mL. To determine the optimal volume of cell suspension fungi *C. albicans* and *C. tropicalis* investigated following volume of 10 mL, 20 mL and 30 mL. Using a smaller volume of 10 mL technologically impossible to fulfill. After ultrasonic disintegration in each case carried rotation speed centrifugation at 1000 rev/min for 5 minutes and determined the content of proteins and polysaccharides in compliance with the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Results of the study of antigen solutions obtained show that the action of ultrasound on cells of fungi *C. albicans* and *C. tropicalis* with a concentration in 1 mL 8×10^6 - 8×10^7 released the least amount of these substances. But the action of ultrasound on cells of fungi and 8×10^8 - 8×10^9 and 8×10^{10} - 8×10^{11} concentration in 1 mL of polysaccharides and protein content was greater.

Fungi cell suspensions *C. albicans* and *C. tropicalis* volume of 20 mL and 30 mL is unpromising as in these cases, the ultrasonic disintegration was received significantly less of these substances than using a cell suspension volume of 10 mL fungi.

As a result of the research was reasonably optimal concentration of cell suspension fungi *C. albicans* and *C. tropicalis*, which is 8×10^8 - 8×10^9 in 1 mL and was determined optimum volume — 10 mL.

Keywords: candidiasis, proteins, polysaccharides, antigen, technology, concentration, ultrasound.

Рибалкін Микола Вікторович. Асистент кафедри біотехнології НФаУ, к. фарм. н. (2012).

Стрельников Леонід Семенович. Завідувач кафедри біотехнології НФаУ, професор (1994), д. фарм. н. (1992).

Стрілець Оксана Петрівна. Доцент кафедри біотехнології НФаУ (2004), д. фарм. н. (2013), професор (2014).

Фармакологічні дослідження

УДК 615.454

Маслова Н. Ф., Никитина Н. С., Литвинова Е. В.,
Носальская Т. Н., Сомова Я. В., Георгиевский В. П.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции»

Эффективность препарата «Кверцетин» на модели хронической почечной недостаточности и его безвредность

В работе представлены данные об эффективности препарата «Кверцетин» на модели хронической почечной недостаточности (ХПН) и об изучении его безвредности при исследовании острой, подострой и хронической токсичности на различных видах животных.

В результате проведенных исследований установлено, что препарат «Кверцетин» в дозах 350 мг/кг, 500 мг/кг и 700 мг/кг достоверно увеличивает диурез у животных с ХПН и одновременно уменьшает удельную плотность мочи.

Препарат «Кверцетин» в указанных дозах восстанавливает клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию у крыс с ХПН. Оптимальной дозой является 500 мг/кг, в которой действие «Кверцетина» достоверно превышает действие препаратов сравнения «Хофитол» и «Канефрон Н».

В острых опытах на трех видах животных установлено, что максимально вводимая доза препарата «Кверцетин» (мыши — 5.0 г/кг, крысы — 5.0 г/кг, кролики — 2.0 г/кг) не вызывает гибели животных, не оказывает токсического влияния на массу тела животных, на биохимические показатели сыворотки крови, характеризующие функциональное состояние печени крыс, не вызывает видимых изменений внутренних органов животных.

При изучении подострой и хронической токсичности установлено, что препарат не оказывает негативного влияния на жизненно важные органы и системы животных и не обладает тератогенным, эмбриотоксическим, иммуногенным, алергизирующим и местнораздражающим действием.

Ключевые слова: кверцетин, диурез, клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция, безвредность, токсичность.

Наибольший интерес в плане лечения почечной недостаточности представляют флавоноиды, принимающие активное участие в азотистом обмене. Одним из наиболее известных и широко применяемых биофлавоноидов является кверцетин (3,5,7,3',4'-пентаоксифлавоны), обеспечивающий высокую мембраностабилизирующую [1, 2], иммуномоделирующую [3], противовоспалительную [4] и антиоксидантную [5, 6] активности и другие фармакотерапевтические свойства [7]. Достаточно хорошо изучены фармакокинетические свойства субстанции кверцетина и его лекформы (в частности, препарата «Корвитин»), которые представлены в ряде работ [8, 9, 10]. Известны мочегонные свойства флавоноидов и обнаружен их нефропротективный эффект [11-15]. Учитывая вышеуказанные свойства флавоноидов, ЗАО «НПЦ "Борщаговский ХФЗ"» разработал на основе кверцетина лекарственный препарат для лечения почечной недостаточности в форме таблеток.

Возникла заинтересованность в исследовании влияния препарата «Кверцетин», таблетки, производства ЗАО «НПЦ "Борщаговский ХФЗ"» на наиболее информативные показатели работы почек при хронической почечной недостаточности (ХПН) и в изучении его безвредности при длительном применении.

Цель данной работы — исследование эффективности препарата «Кверцетин», таблетки, на модели ХПН и изучение его безвредности.

Материалы и методы

Объектом фармакологического и токсикологического исследования стал препарат «Кверцетин» в форме таблеток производства ЗАО «НПЦ "Борщаговский ХФЗ"», который находился на доклиническом изучении в ГП «ГНЦЛС». ХПН моделировали у белых крыс путем двукратной (с интервалом в 3 дня) подкожной инъекции хромата калия в дозе 15 мг/кг [16]. Изучение влияния различных доз препарата «Кверцетин», таблетки, на течение ХПН проведено в сравнении с препаратами «Хофитол» (экстракт из артишока полевого), таблетки, производства фирмы Rosa PhytoPharma (Франция) и «Канефрон Н» (экстракт травы золототысячника, корня любистка лекарственного, листьев розмарина), драже, производства фирмы Biologica (Германия). Обоснованием к использованию этих лекарственных средств в качестве препаратов сравнения послужили данные литературы [7, 14] и инструкции по их применению. Во-первых, оба препарата фитохимического происхождения (содержащие в своем составе в том числе и биофлавоноиды, как и в препарате «Кверцетин»), во-вторых, имеют

сходные показания к клиническому применению (комплексное лечение воспалительных заболеваний мочевыводящих путей («Канефрон Н») и хроническая почечная недостаточность («Хофитол»)), в-третьих — одинаковые фармакологические свойства (диуретическое действие, снижение содержания в крови мочевины и влияние на канальцевую и клубочковую систему у пациентов с протеинурией).

Исследования проведены на 56 крысах линии Вистар, массой 200-250 г. Животные разделены на следующие группы: 1 — интактный контроль; 2 — контроль патологии; 3 — патология + «Кверцетин», таблетки (в дозе 350 мг/кг по массе таблетки); 4 — патология + «Кверцетин», таблетки (500 мг/кг); 5 — патология + «Кверцетин», таблетки (700 мг/кг); 6 — патология + «Хофитол», таблетки в суточной терапевтической дозе (175 мг/кг по таблеточной массе); 7 — патология + «Канефрон Н», драже, в суточной дозе 150 мг/кг (по массе драже). Применяемые дозы всех препаратов рассчитаны для животных с применением формулы Ю.Р. Рыболовлева [17]. Все исследования проводили с учетом требований по гуманному обращению с животными. Функциональное состояние почек оценивали по анализу проб мочи и крови животных в динамике: до начала эксперимента, на 7-е и 14-е сутки патологии. Указанная динамика определения показателей основывается на данных литературы, согласно которым наиболее выраженные изменения при различных экспериментальных патологиях почек у крыс наблюдаются в указанный период эксперимента [18]. Определяли спонтанный диурез у крыс, удельную плотность мочи (рефрактометром RL-3) и наиболее информативные показатели работы почек (клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию). Содержание эндогенного креатинина в сыворотке крови и моче животных определяли с помощью наборов «Фелисит-Диагностика». Клиренс креатинина рассчитывали по формуле Ван-Слайка [19]: $C_{cr} = (U_{cr}/P_{cr}) \times V$, где U_{cr} и P_{cr} — концентрации эндогенного креатинина соответственно в моче и сыворотке крови; V — минутный диурез.

Величину канальцевой реабсорбции (RF) воды определяли по отношению к клубочковой фильтрации и рассчитывали по следующей формуле: $RF = 100 \times (1 - P_{cr}/U_{cr})$, где P_{cr} и U_{cr} — концентрации эндогенного креатинина соответственно в сыворотке крови и в моче.

Объем исследований по оценке безвредности препарата «Кверцетин», таблетки, включал изучение острой, подострой и хронической токсичности, местнораздражающего действия,

эмбриотоксичности, гонадотоксичности, сенсибилизирующего действия и иммунотоксичности. Опыты по изучению эмбриотоксичности препарата проводили на нелинейных половозрелых крысах-самках. Исследуемый препарат вводили беременным самкам внутрижелудочно с 1-го по 19-й день беременности в дозах 0.175 г/кг и 2.5 г/кг (минимальная эффективная доза и 1/2 от максимально испытанной в остром опыте соответственно). Выведение всех беременных самок из эксперимента проводили на 20-й день беременности. На вскрытии регистрировали количество желтых тел в яичниках, мест имплантации в матке, число живых, мертвых, резорбированных плодов, на основании чего определяли пред- и постимплантационную гибель, общую эмбриональную смертность. Гонадотоксичное действие препарата изучали при внутрижелудочном введении в течение 3 месяцев в дозах 0.175 мг/кг и 2.5 г/кг. Состояние сперматогенеза самцов оценивали по функциональным, морфологическим, макроскопическим показателям; определяли размер и относительную массу семенников.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных статистических программ Primer Biostatistics, Sigmastat (США, 1994).

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований установлено (Рис. 1), что применение препарата «Кверцетин», таблетки, в дозе 350 мг/кг на фоне развития патологии на 7-е сутки увеличивает диурез на 9 %, к 14-м суткам — на 63 % в сравнении с контролем патологии. Удельная плотность мочи (Табл. 1) при введении изучаемого препарата в дозе 350 мг/кг в сравнении с контролем патологии уменьшается на 34 % и 32 % соответственно к 7-м и 14-м суткам.

Сравнительные исследования влияния «Кверцетина» на диурез свидетельствуют, что введение его в указанной выше дозе к 14-м суткам превышает на 11 % и 15 % показатель диуреза в группах, получавших соответственно «Хофитол» и «Канефрон Н». При этом удельная плотность мочи в данной группе животных не отличается от таковой в группе крыс, получавшей «Хофитол».

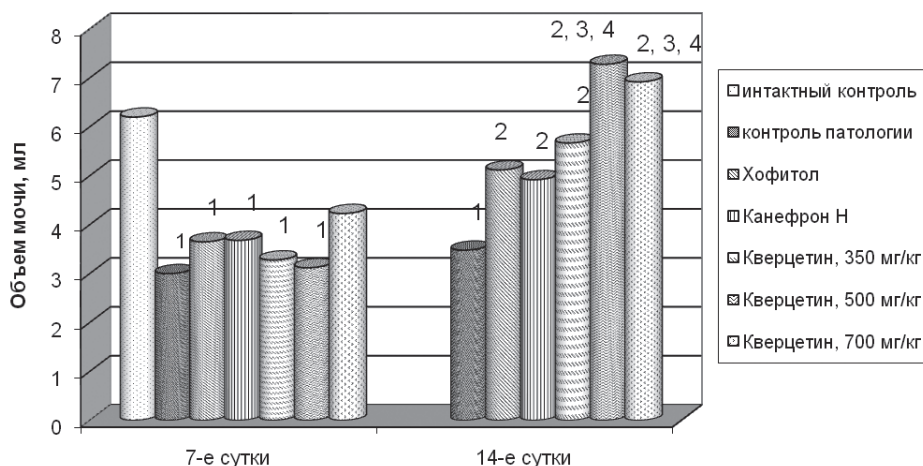
Более выраженное влияние на диурез оказывает введение изучаемого препарата в дозе 500 мг/кг. Так, к 14-м суткам эксперимента диурез увеличивается в 2.4 раза, достоверно превышая показатели препаратов сравнения «Хофитол» и «Канефрон Н» (42 % и 48 % соответственно). Удельная плотность мочи к 14-м

суткам полностью нормализуется, достоверно не отличаясь от результата при действии препарата сравнения «Хофитол» и достоверно превышая показатель удельной плотности мочи при применении препарата «Канефрон Н».

В группе животных, получавших «Кверцетин» в дозе 700 мг/кг, к 7-м суткам диурез увеличивается на 41 %, а к 14-м суткам — в 2 раза

превышает данные контроля патологии. При этом в данной группе животных диурез превышает данные в группах, получавших препараты сравнения, к 7-м суткам на 16 %, а к 14-м суткам — на 35 % («Хофитол») и 41 % («Канефрон Н»). Удельная плотность мочи под влиянием препарата «Кверцетин» в указанной дозе полностью нормализуется уже к 7-м суткам наблюдения.

Рисунок 1



Сравнительное влияние препарата «Кверцетин» в дозе 500 мг/кг и препаратов сравнения «Хофитол» и «Канефрон Н» на диурез у крыс

Примечания.

- 1 — достоверность различий по отношению к интактному контролю (P < 0.05);
- 2 — достоверность различий по отношению к контролю патологии (P < 0.05);
- 3 — достоверность различий по отношению к препарату «Канефрон Н» (P < 0.05);
- 4 — достоверность различий по отношению к препарату «Хофитол» (P < 0.05).

Таблица 1

Сравнительное изучение влияния различных доз препарата «Кверцетин» и препаратов сравнения «Хофитол» и «Канефрон Н» на удельную плотность мочи крыс

Группы животных	Удельная плотность
Интактный контроль	1.0087 ± 0.0006
7-е сутки патологии	
Патология	1.0205 ± 0.0012 ¹
Патология + «Хофитол»	1.0115 ± 0.0012 ²
Патология + «Канефрон Н»	1.0105 ± 0.0008 ²
Патология + «Кверцетин» 350 мг/кг	1.0105 ± 0.0015 ²
Патология + «Кверцетин» 500 мг/кг	1.0132 ± 0.002 ²
Патология + «Кверцетин» 700 мг/кг	1.0092 ± 0.0014 ²
14-е сутки патологии	
Патология	0.0180 ± 0.0004 ¹
Патология + «Хофитол»	1.0070 ± 0.0004 ^{1,2}
Патология + «Канефрон Н»	1.0157 ± 0.0015 ^{1,2}
Патология + «Кверцетин» 350 мг/кг	1.0092 ± 0.0009 ^{2,3,4}
Патология + «Кверцетин» 500 мг/кг	1.0083 ± 0.0008 ^{2,4}
Патология + «Кверцетин» 700 мг/кг	1.0075 ± 0.0004 ^{2,4}

Примечания.

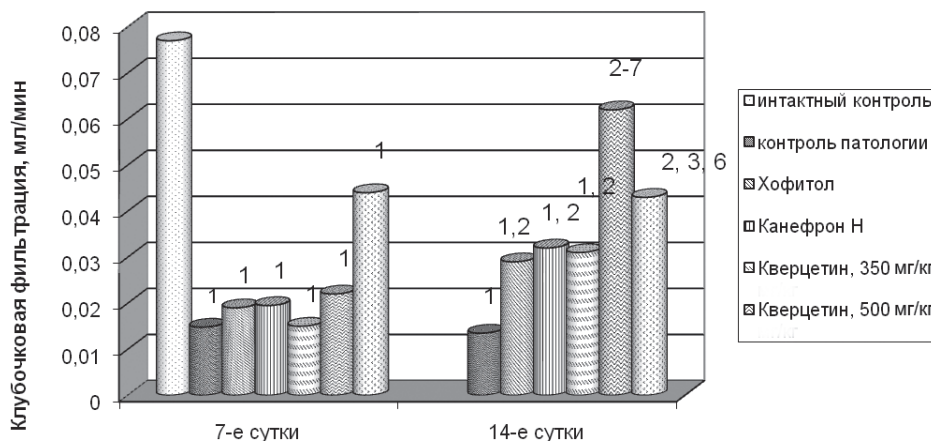
- ¹ достоверность различий по отношению к интактному контролю (P < 0.05);
- ² достоверность различий по отношению к контролю патологии (P < 0.05);
- ³ достоверность различий по отношению к препарату «Хофитол» (P < 0.05);
- ⁴ достоверность различий по отношению к препарату «Канефрон Н» (P < 0.05).

К 14-м суткам указанный показатель не имеет достоверных отличий от такового при действии препарата «Хофитол» и достоверно отличается от результатов, полученных при действии пре-

парата «Канефрон Н», под влиянием которого удельная плотность мочи несколько выше.

Экспериментальная патология почек характеризуется увеличением содержания в крови

Рисунок 2



Сравнительное влияние различных доз препарата «Кверцетин» и препаратов сравнения «Хофитол» и «Канефрон Н» на клубочковую фильтрацию

Примечания.

- 1 — достоверность различий по отношению к интактному контролю ($P < 0.05$);
- 2 — достоверность различий по отношению к контролю патологии ($P < 0.05$);
- 3 — достоверность различий по отношению к препарату «Хофитол» ($P < 0.05$);
- 4 — достоверность различий по отношению к препарату «Канефрон Н» ($P < 0.05$);
- 5 — достоверность различий по отношению к препарату «Кверцетин», таблетки, в дозе 350 мг/кг ($P < 0.05$);
- 6 — достоверность различий по отношению к препарату «Кверцетин», таблетки, в дозе 500 мг/кг ($P < 0.05$);
- 7 — достоверность различий по отношению к препарату «Кверцетин», таблетки, в дозе 700 мг/кг ($P < 0.05$).

Таблица 2

Сравнительное изучение влияния различных доз препарата «Кверцетин» и препаратов сравнения «Хофитол» и «Канефрон Н» на уровень эндогенного креатинина в крови и моче крыс

Группы животных	Уровень креатинина в моче, U_{cre} ммоль/л	Уровень креатинина в сыворотке крови, P_{cre} ммоль/л
Интактный контроль	529.99 ± 60.52	148.95 ± 6.82
7-е сутки патологии		
Патология	247.32 ± 17.91^1	166.07 ± 13.42^1
Патология + «Хофитол»	231.48 ± 25.42^1	173.37 ± 8.33^1
Патология + «Канефрон Н»	245.32 ± 27.29^1	176.91 ± 8.92^1
Патология + «Кверцетин» 350 мг/кг	221.56 ± 18.77^1	$208.1 \pm 4.95^{1,3,4}$
Патология + «Кверцетин» 500 мг/кг	278.77 ± 27.69^1	$166.81 \pm 6.26^{5,6}$
Патология + «Кверцетин» 700 мг/кг	256.06 ± 32.79^1	178.62 ± 3.36^1
14-е сутки патологии		
Патология	224.15 ± 17.91^1	205.45 ± 4.02^1
Патология + «Хофитол»	$290.96 \pm 24.44^{1,2}$	149.98 ± 2.83^2
Патология + «Канефрон Н»	$336.38 \pm 21.12^{1,2}$	153.82 ± 6.02^2
Патология + «Кверцетин» 350 мг/кг	$334.28 \pm 26.87^{1,2}$	163.13 ± 7.45^2
Патология + «Кверцетин» 500 мг/кг	$423.07 \pm 32.15^{1,2,3,4,7}$	$141.7 \pm 4.45^{2,5}$
Патология + «Кверцетин» 700 мг/кг	$328.67 \pm 13.59^{2,3,6}$	146.63 ± 6.71^2

Примечания.

- ¹ достоверность различий по отношению к интактному контролю ($P < 0.05$);
- ² достоверность различий по отношению к контролю патологии ($P < 0.05$);
- ³ достоверность различий по отношению к препарату «Хофитол» ($P < 0.05$);
- ⁴ достоверность различий по отношению к препарату «Канефрон Н» ($P < 0.05$);
- ⁵ достоверность различий по отношению к препарату «Кверцетин», таблетки, в дозе 350 мг/кг ($P < 0.05$);
- ⁶ достоверность различий по отношению к препарату «Кверцетин», таблетки, в дозе 500 мг/кг ($P < 0.05$);
- ⁷ достоверность различий по отношению к препарату «Кверцетин», таблетки, в дозе 700 мг/кг ($P < 0.05$).

эндогенного креатинина на 12 % и 23 %, с одновременным уменьшением его уровня в моче крыс на 53 % и 58 % соответственно на 7-е и 14-е сутки патологии (Табл. 2). Клубочковая фильтрация в данной группе животных (Рис. 2) в сравнении с интактными значениями уменьшается на 81 % к 7-м суткам и на 83 % — к 14-м суткам патологии. Указанное свидетельствует о развитии патологии, которая сопровождается поражением почек.

Развитие почечной недостаточности характеризуется значительным уменьшением не только фильтрационной способности почек, но и уменьшением реабсорбции в почечных канальцах. Так, при экспериментальной почечной недостаточности, вызванной двукратным подкожным введением хромата калия, реабсорбция уменьшается на 53 % к 7-м суткам и к 14-м суткам — на 74 % (Рис. 3).

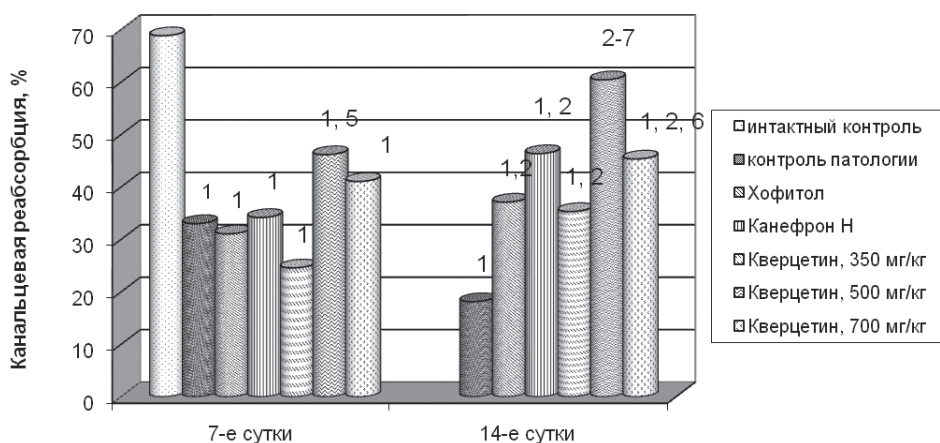
Введение животным препарата «Кверцетин» в дозе 350 мг/кг на фоне развития патологии несколько улучшает фильтрационно-реабсорбционную функцию почек. Так, уровень эндогенного креатинина в моче крыс на 7-е сутки развития патологии снижается в сравнении с группой контроля патологии, но не достигает значений интактного контроля (ниже на 58 %). На 14-е сутки в данной группе животных уровень эндогенного креатинина в моче повышается и превышает данные контроля патологии

на 49 %, однако не достигает интактных значений (на 37 % ниже) (Табл. 2).

Уровень креатинина в крови крыс также претерпевает определенные изменения (Табл. 2). Так, к 7-м суткам он остается сниженным по сравнению с интактными значениями, но превышает данные контроля патологии на 25 %. К 14-м суткам данный показатель снижается сравнительно с контролем патологии на 21 %. Соответственно изменениям содержания эндогенного креатинина в крови и моче изменяется и его клиренс, который является показателем эффективной работы почек по очищению крови от креатинина и выведению его из организма. Повышение клиренса креатинина под влиянием препарата «Кверцетин» в дозе 350 мг/кг, а соответственно, и улучшение клубочковой фильтрации (Рис. 2) наблюдается только к 14-м суткам. Однако введение указанной дозы препарата не приводит к полному восстановлению клубочковой фильтрации.

Следует отметить, что к 7-м суткам почечная фильтрация в группе животных, получавших препарат «Кверцетин» в дозе 350 мг/кг, на 21 % ниже, чем в группах, которым вводили препараты сравнения «Хофитол» и «Канефрон Н». К 14-м суткам указанный показатель не имеет достоверных отличий от препаратов сравнения.

Рисунок 3



Сравнительное влияние различных доз препарата «Кверцетин» и препаратов сравнения «Хофитол» и «Канефрон Н» на канальцевую реабсорбцию

Примечания.

- 1 — достоверность различий по отношению к интактному контролю (P < 0.05);
- 2 — достоверность различий по отношению к контролю патологии (P < 0.05);
- 3 — достоверность различий по отношению к препарату «Хофитол» (P < 0.05);
- 4 — достоверность различий по отношению к препарату «Канефрон Н» (P < 0.05);
- 5 — достоверность различий по отношению к препарату «Кверцетин», таблетки, в дозе 350 мг/кг (P < 0.05);
- 6 — достоверность различий по отношению к препарату «Кверцетин», таблетки, в дозе 500 мг/кг (P < 0.05);
- 7 — достоверность различий по отношению к препарату «Кверцетин», таблетки, в дозе 700 мг/кг (P < 0.05).

Важным показателем функции почек является канальцевая реабсорбция воды. Реабсорбция в канальцах к 7-м суткам у всех препаратов находится практически на одном уровне, к 14-м суткам действие препарата «Кверцетин» в дозе 350 мг/кг на 24 % ниже, чем эффект препарата «Канефрон Н», достоверно не отличаясь от действия препарата «Хофитол».

Применение препарата «Кверцетин» в дозе 500 мг/кг увеличивает содержание эндогенного креатинина в моче на 7-е сутки эксперимента на 13 %, а к 14-м суткам он достигает уровня интактного контроля и практически не отличается от показателей препаратов «Хофитол» и «Канефрон Н».

Клиренс креатинина в группе животных, получавших изучаемый препарат в дозе 500 мг/кг, к 7-м суткам эксперимента превышает данные контроля патологии на 49 %, а к 14-м — в 4.6 раза, практически достигая уровня интактных значений. По данному показателю указанная доза изучаемого препарата к 14-м суткам в 2 раза превышает эффект препаратов сравнения.

Соответственно с нормализацией клубочковой фильтрации улучшается и реабсорбция в канальцах, увеличиваясь на 40 % к 7-м суткам и в 3 раза — к 14-м суткам, сравнительно с данными контроля патологии. Влияние данной дозы препарата «Кверцетин» превышает аналогичный показатель в группах животных, получавших препараты сравнения «Хофитол» и «Канефрон Н», на 46 % и 35 % к 7-м суткам и на 66 % и 30 % — к 14-м суткам эксперимента соответственно. Указанное свидетельствует об эффективности препарата в дозе 500 мг/кг.

Применение препарата «Кверцетин» в дозе 700 мг/кг также, как и в дозе 500 мг/кг, оказывает выраженное действие на фильтрационно-реабсорбционную функцию почек при экспериментальной почечной недостаточности. Однако необходимо отметить, что фильтрация и реабсорбция под влиянием препарата в дозе 700 мг/кг достоверно меньше, чем при введении «Кверцетина» в дозе 500 мг/кг (Рис. 2, 3).

При изучении безвредности в острых опытах на трех видах животных установлено, что максимально вводимая доза препарата «Кверцетин» (мыши — 5.0 г/кг, крысы — 5.0 г/кг, кролики — 2.0 г/кг) не вызывает гибели животных, не оказывает токсического влияния на массу тела животных, на биохимические показатели сыворотки крови, характеризующие функциональное состояние печени крыс, на абсолютную и относительную массу внутренних органов крыс и мышей и не вызывает видимых изменений внутренних органов животных.

Результаты изучения хронической токсичности показали, что введение «Кверцетина» кроликам в течение 3 месяцев в дозах 0.12 г/кг и 1.0 г/кг (минимальная эффективная доза и 1/2 от максимальной дозы в остром эксперименте на кроликах) не оказывает токсического влияния на общее состояние, поведение животных, показатели периферической крови и показатели, характеризующие функциональное состояние печени и почек.

Длительное введение (в течение 6 месяцев) препарата крысам в дозах 0.175 г/кг, 0.5 г/кг и 2.5 г/кг не влияет на общее состояние, поведение, прирост массы тела животных, показатели периферической крови, на показатели, характеризующие функциональное состояние ЦНС, ССС, печени и почек животных. По результатам патоморфологических исследований установлено, что «Кверцетин» при длительном применении не изменяет такой показатель, как относительная масса внутренних органов крыс и кроликов. После воздействия препарата отсутствуют морфологические признаки кардио-, гепато-, нефро- и гастротоксического действия на организм экспериментальных животных. Препарат не вызывает видимых сдвигов в морфофункциональном состоянии центрального (тимус) и периферических (селезенка) органов иммунной системы. «Кверцетин» не вызывает перестройки в различных участках коры надпочечников и связанных с этим изменений характера минералокортикоидного синтеза. В опытах на крысах и кроликах при длительном применении препарат не проявляет местнораздражающих свойств.

Результаты исследования показали, что введение «Кверцетина» беременным крысам в дозах 0.175 г/кг и 2.5 г/кг с 1-го по 19-й день беременности (срок, охватывающий все критические периоды развития эмбриона и плода) не вызывает у плода внешне различимых анатомических и топологических изменений лицевой и мозговой части черепа, конечностей, внутренних органов. Препарат не вызывает у плода нарушения в процессе оссификации основных тестируемых костей скелета, черепа и конечностей, независимо от срока воздействия. Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено отсутствие тератогенного или отчетливого эмбриопатогенного эффекта «Кверцетина».

Воздействие препарата не вызывает достоверного изменения показателей функционального состояния сперматозоидов: кислотная и осмотическая резистентность сперматозоидов, количество мертвых и патологических форм у

крыс опытных и контрольной групп не имели достоверных отличий. В то же время у животных обеих опытных групп под действием препарата отмечалось удлинение времени движения сперматозоидов, а у животных, получавших препарат в дозе 0.175 г/кг, — увеличение их концентрации. Введение препарата не вызывало трофических изменений семенников, предстательной железы и семенных пузырьков.

Результаты морфометрических исследований показали, что при воздействии препарата в обеих исследованных дозах у крыс отсутствовали органические изменения структуры семенников. Численность стволовых клеток в одном семенном канальце, процентное содержание канальцев со слущенным эпителием и канальцев с 12-й стадией мейоза у опытных крыс были на уровне интактного контроля, также как индекс сперматогенеза (показателя, характеризующего наличие всех облигатных типов половых клеток в сперматогенном эпителии семенных канальцев). «Кверцетин» в исследованных дозах по результатам провокационных проб и иммунологических тестов не проявляет сенсibiliзирующей активности и не обладает алергизирующим действием. При изучении иммунотоксичности препарата не установлено его негативного воздействия на иммунную систему экспериментальных животных.

Таким образом, на основании проведенных исследований установлено, что «Кверцетин» является эффективным на модели ХПН, что подтверждено патентом авторов [15], и безвредным препаратом.

Выводы

1. Препарат «Кверцетин» в дозах 350 мг/кг, 500 мг/кг и 700 мг/кг достоверно увеличивает диурез у животных с ХПН и одновременно уменьшает удельную плотность мочи, что способствует выведению из крови продуктов катаболизма.

2. Препарат «Кверцетин» в указанных дозах восстанавливает клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию у крыс с ХПН. Оптимальной является доза 500 мг/кг, в которой действие «Кверцетина» достоверно превышает действие препаратов сравнения «Хофитол» и «Канефрон Н».

3. В острых опытах на трех видах животных установлено, что максимально вводимая доза препарата «Кверцетин» (мыши — 5.0 г/кг, крысы — 5.0 г/кг, кролики — 2.0 г/кг) не вызывает гибели животных, не оказывает токсического влияния на массу тела животных, на биохимические показатели сыворотки крови,

характеризующие функциональное состояние печени крыс, не вызывает видимых изменений внутренних органов животных.

4. Препарат «Кверцетин», таблетки, является безвредным лекарственным средством: при изучении подострой и хронической токсичности установлено, что препарат не оказывает негативного влияния на жизненно важные органы и системы животных и не обладает тератогенным, эмбриотоксическим, иммуногенным, алергизирующим и местнораздражающим действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биофлавоноиды как органопротекторы: кверцетин, корвитин, квертин: монография / Н.П. Максютин, А.А. Мойбенко, Н.А. Мохорт и др.; под ред. акад. НАН Украины А.А. Мойбенко. — К.: Наукова думка, 2012. — 274 с.
2. Мохорт М.А. Фармакодинаміка кверцетину та його лікарських форм / М.А. Мохорт, І.В. Данова, С.О. Мисливець // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2009. — № 6. — С. 3-7.
3. Merzoug S. Quercetin mitigates Adriamycin-induced anxiety and depression-like behaviors, immune dysfunction, and brain oxidative stress in rats / S. Merzoug, M.L. Toumi, A. Tahraoui // Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. — 2014. — Vol. 387, № 10. — P. 921-933.
4. Anti-inflammatory and antioxidant activity of quercetin-3, 3', 4'-triacetate / T. Gusdinar, R. Herowati, R. E. Kartasasmita et al. // J. Pharmacol. Toxicol. — 2011. — Vol. 6, № 2. — P. 182-188.
5. Konrad M. Evaluation of Quercetin as a Countermeasure to Exercise-Induced Physiological Stress / M. Konrad, D. C. Nieman // Antioxidants in Sport Nutrition. — Boca Raton (FL): CRC Press; 2015. Chapter 10. — P. 155-170.
6. Quercetin, a Flavonoid Antioxidant, Ameliorated Procarbazine-Induced Oxidative Damage to Murine Tissues / E. Tunde Olayinka, A. Ore, O. Adewumi Adeyemo et al. // Antioxidants. — 2015. — Vol. 4, № 2. — P. 304-321.
7. Оспанова Т.С., Семидоцька Ж.Д., Халанський О.А. Флавоноїдні препарати у патогенетичній терапії хронічного гломерулонефриту // Ліки. — 1996. — № 6. — С. 19-26.
8. Изучение фармакокинетики препарата Корвитин / Зупанец И.А., Подпруджников Ю.В., Шаламай А.С., Безуглая Н.П. // Украинский медицинский альманах. — 2011. — Т. 14. — № 6. — С.81-82.
9. Клиническое изучение фармакокинетических свойств кверцетина с углеродным компонентом при парентеральном введении / Усенко В.Ф., Подпруджников Ю.В., Безуглая Н.П., Зупанец И.А., Шаламай А.С. // Ліки. — 2011. — № 1 (5). — С. 65-68.
10. Применение ультраэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-селективным детектором (UPLC-MS/MS) в биоаналитических исследованиях препарата «Корвитин» // в кн. «Хроматографические методы в аналитическом обеспечении создания и контроля качества лекарственных средств в Украине» / Под ред. чл.-корр. НАН Украины В.П. Георгиевского. — Харьков: изд. «НТМТ», 2016. — С. 133-135.
11. Фармакотерапевтические свойства препаратов кверцетина / Войтенко Г.Н., Шаламай А.С., Лукьянчук В.Д., Степаненко В.В., Мамчур В.И., Маслова Н.Ф., Горбенко Н.И., Хитрый Г.П. // Фармакологія та лікарська токсикол. — 2011. — № 5 (24). — С.55-57.
12. Kahraman A., Erkasap N., Serteser M. Protective effect of quercetin on renal ischemia/reperfusion injury in rats // J. Nephrol. — 2003. — Vol. 16, № 2. — P. 219-224.

13. Pietruck F., Kuhlmann M. K., Lange B. Effect of quercetin on hypoxic injury in freshly isolated rat proximal tubules // J. Lab. Clin. Med. — 2003. — Vol. 142, № 2. — P. 106–112.
14. Лечение заболеваний почек фитохимическими препаратами / Попова Н.В., Дихтярев С.И., Маслова Н.Ф., Литвиненко В.И. // Фітотерапія. Часопис. — 2011. — № 4. — С. 40-44.
15. Патент України № 93707 (рішення про видання від 10.03.2011 р.). Фармацевтична композиція на основі кверцетину, що виявляє нефропротекторну дію та регулюючу електролітичний обмін активність при хронічній ниркової недостатності / Безпалько Л.В., Шаламай А.С., Зупанець І.А., Мойбенко О.М., Пархоменко О.М., Маслова Н.Ф., Усенко В.Ф., Кобилінська В.І., Тищенко Р.О., Носальська Т.М., Шебеко С.К., Харченко Д.С., Сова Е.О.
16. Саркисян А.А., Емперян Г.А., Симоварян П.С. О некоторых биохимических и морфологических сдвигах в почках при хромовых отравлениях // Экспериментал ев клиникакан бишкютян андес. — 1971. — № 5. — С. 25-30.
17. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Доклады АН СССР. — 1979. — № 6. — С. 1513-1516.
18. Соколова В.Е. О гипозотемическом действии флавоноидов // Фармакол. и токсикол. — 1975. — Вып. 10. — С. 62-66.
19. Папаян А.В., Архипов В.В., Береснева Е.А. Маркеры функции почек и оценка прогрессирования почечной недостаточности // Тер. Архив. — 2004. — № 4. — С. 83-90.

УДК 615.454

Резюме

Маслова Н. Ф., Нікітіна Н. С., Літвінова О. В., Носальська Т. М., Сомова Я. В., Георгієвський В. П. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»

Ефективність препарату «Кверцетин» на моделі хронічної ниркової недостатності і його нешкідливість

У результаті проведених досліджень встановлено, що препарат «Кверцетин» у дозах 350 мг/кг, 500 мг/кг і 700 мг/кг достовірно збільшує діурез у тварин із хронічною нирковою недостатністю та одночасно зменшує питому густину сечі, що сприяє виведенню з крові продуктів катаболізму.

Препарат «Кверцетин» у дозах 350 мг/кг, 500 мг/кг і 700 мг/кг відновлює клубочкову фільтрацію і канальцеву реабсорбцію у щурів з хронічною нирковою недостатністю. Оптимальною є доза 500 мг/кг, в якій дія «Кверцетину» достовірно перевищує дію препаратів порівняння «Хофітол» і «Канефрон Н».

У гострих дослідах на трьох видах тварин встановлено, що максимальна доза препарату «Кверцетин», яку досліджували (миші — 5.0 г/кг, щури — 5.0 г/кг, кролі — 2.0 г/кг) не викликає загибелі тварин, не виявляє токсичного впливу на масу тіла тварин, біохімічні показники сироватки крові, які характеризують функціональний стан печінки щурів, не викликає видимих змін внутрішніх органів тварин.

Препарат «Кверцетин», таблетки, є нешкідливим лікарським засобом: при вивченні підгострої та хронічної токсичності встановлено, що препарат не чинить негативного впливу на життєво важливі органи та системи тварин і не виявляє тератогенної, ембріотоксичної, імуногенної, алергізувальної та місцевоподразнювальної дії.

Ключові слова: кверцетин, діурез, клубочкова фільтрація, канальцева реабсорбція, нешкідливість, токсичність.

UDC 615.454

Summary

Maslova N. F., Nikitina N. S., Litvinova O. V., Nosalska T. M., Somova Ya. V., Georgievsky V. P. State Enterprise «State Scientific Center of Drugs and Medical Products», Kharkiv

Efficacy and safety of drug Quercetin in model of chronic renal failure

It has presented research data connecting with efficacy drug Quercetin in model of chronic renal failure and his safety in the study of acute, sub-acute and chronic toxicity in various animal species.

The analysis results have shown that drug Quercetin in doses of 350, 500 and 700 mg/kg significantly increases the diuresis in animals with chronic renal failure and simultaneously reduces the urina specific density, it contributes elimination of blood catabolism products.

Drug Quercetin in doses of 350, 500 and 700 mg/kg restores glomerular filtration and tubular reabsorption in rats with chronic renal failure. The optimal dose of drug Quercetin is 500 mg/kg, which significantly exceeds the effect of reference drug Chophytol and reference drug Canephron N.

In acute experiments on three animal species it has established that the maximum administered dose of the drug Quercetin (mice — 5.0 g/kg, rats — 5.0 g/kg, rabbits — 2.0 g/kg) did not cause death of the animals, it did not provide toxic effect on animal body weight and serum biochemical parameters characterizing the functional state of the rat liver, it did not produce visible changes of animal internal organs.

Quercetin, tablet, is the safe drug: in the sub-acute and chronic toxicity experiments it has established that the drug has no negative impact on vital organs and systems of animals and Quercetin has no teratogenic, embryotoxic, immunogenic and allergenic local irritating action.

Keywords: quercetin, diuresis, glomerular filtration, tubular reabsorption, safety, toxicity.

Маслова Наталья Федоровна. Ученый секретарь ГП «ГНЦЛС», д. б. н. (1994), профессор (2000) (ORCID ID 0000-0001-8094-7998).

Носальская Татьяна Николаевна. Ст. науч. сотр. Института микробиологии и вирусологии АМН Украины, к. б. н., ст. науч. сотр.

Литвинова Елена Вячеславна. Доцент Национального фармацевтического университета, к. б. н., ст. науч. сотр. (ORCID ID 0000-0003-1578-7398).

Никитина Наталья Сергеевна. Зав. лабораторией лекарственной и промышленной токсикологии ГП «ГНЦЛС», к. б. н., ст. науч. сотр.

Сомова Янина Валерьевна. Мл. науч. сотр. лаборатории лекарственной и промышленной токсикологии ГП «ГНЦЛС».

Георгієвський Віктор Петрович. Д. фарм. н., профессор, чл.-корр. НАН України, головний науковий співробітник-консультант ГП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

УДК 615.213'453.6.015

Бєленічев І. Ф., Кучеренко Л. І., Німенко Г. Р., Кузьо Н. В.
Запорізький державний медичний університет
НВО «Фарматрон»

Порівняльна оцінка впливу на вищі функції центральної нервової системи карбамазепіну і таблеток «Карбатрил»

Метою дослідження є порівняльна оцінка впливу карбамазепіну і таблеток «Карбатрил» на вищі функції центральної нервової системи (ЦНС) за такими показниками, як референтна і робоча пам'ять, а також рухова і пошукова активність.

Дослідження проведено на 20 щурах лінії Wistar віком 6 місяців, масою 220-290 г. Використовували радіальний лабіринт LE760, методику «Відкрите поле», кольорову відеокамеру SSC-DC378P, Microsoft Excel 2016 з пакетом статистичної обробки AtteStat 12.

У процесі дослідження експериментальним тваринам вводили карбамазепін у середній терапевтичній дозі, що призводить до достовірного зниження когнітивних функцій ЦНС, погіршення мнестичних функцій ЦНС, появи ознак високої тривожності тварин. При цьому аналогічне введення «Карбатрилу» не викликає подібних змін ЦНС і призводить до зниження цих показників проти показників групи контролю.

У результаті проведеного експерименту зроблено висновок, що «Карбатрил» не чинить негативного впливу на вищі функції ЦНС, на відміну від карбамазепіну.

Ключові слова: таблетки «Карбатрил», референтна і робоча пам'ять, рухова і пошукова активність.

Епілепсія є одним з найбільш поширених захворювань нервової системи. Захворюваність на епілепсію становить 50-70/100000 людей, поширеність 5-10/1000 людей. Не менше одного нападу протягом життя переносять 5 % населення, у 20-30 % хворих на епілепсію вона є довічною. У 1/3 випадків причина смерті хворих на епілепсію пов'язана з нападом або епілептичним статусом. Це захворювання супроводжується значними соціальними обмеженнями, моральними і фізичними стражданнями хворого і членів його сім'ї. Велика кількість форм епілепсії, різноманіття дії різних протисудомних препаратів, особливості їх ефектів при різних формах епілепсії створюють істотні труднощі у виборі правильної тактики лікування хворих навіть для досвідченого лікаря-епілептолога, а тим більше для невролога і лікаря загальної практики. Ці труднощі очевидні, хоча б з даних статистичного аналізу вибіркового суцільних популяційних спостережень у різних регіонах України і країн СНД, що дає частку пацієнтів без нападів від загальної кількості тих, що лікуються, у 13-28 %, у той час як при правильній організації лікування вона має становити 50-80 % [1]. Слабка ефективність лікування епілепсії обумовлена, в першу чергу, помилками в діагнозі форми епілепсії та у виборі препарату, ірраціональною політерапією, заниженою дозою препаратів. Зважаючи на напрацьовані експертами Міжнародної протиепілептичної ліги (МПЕЛ) стандарти і рекомендації лікування основних форм фокальної епілепсії препаратом першого вибору є карбамазепін [1]. Як показує клінічна

практика, тривале застосування карбамазепіну викликає ряд побічних реакцій з боку центральної нервової системи (ЦНС), які знижують якість життя пацієнта, — запаморочення, головний біль, депресія, втома, сонливість, пригніченість свідомості, загальмованість мислення, погіршення пам'яті, погане засвоєння нової інформації, порушення мови, збудження, агресивна поведінка, активація психозу, диплопія, шум у вухах, порушення смакових відчуттів, мимовільні рухи, м'язова слабкість, зниження працездатності [2, 3].

Вирішенням цієї проблеми є створення нового більш ефективного протиепілептичного препарату «Карбатрил», який має виражені антидепресивні, ноотропні, нейропротективні й антиоксидантні властивості, на основі фіксованої комбінації карбамазепіну з тіотриазолоном у співвідношенні 1.5:1 [4].

Позитивним моментом комбінованого застосування тіотриазоліну при епілепсії є його здатність активувати пластичні процеси в ЦНС (конвульсії викликають апоптоз), посилювати інтеграційні механізми мозку [5, 6]. Саме комбінація карбамазепіну з одним із кращих антиоксидантних препаратів сучасності — тіотриазолоном — призвела не тільки до зменшення, а й до нівелювання деяких побічних ефектів, а також дозволила розширити сферу застосування таблеток «Карбатрил».

Метою нашого дослідження є порівняльна оцінка впливу карбамазепіну і таблеток «Карбатрил» на вищі функції ЦНС за такими показниками, як референтна і робоча пам'ять, а також рухова і пошукова активність.

*Матеріали і методи дослідження*Тварини

Дослідження було проведено відповідно до Директиви 2010/63EU Європейського парламенту і Ради від 22 вересня 2010 року про захист тварин, що використовуються для наукових цілей, а також відповідно до національного документа «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (Україна, 2001) і вказівок, викладених у збірнику «Основні засади вивчення токсичності потенційних фармакологічних препаратів» (Державний фармакологічний центр України, Київ, 2000). Проведення експерименту було схвалено Комісією з біоетики Запорізького державного медичного університету.

Дослідження проведене на 20 щурах лінії Wistar віком 6 місяців, масою 220-290 г. Тварини утримувались у стандартних умовах віварію (12-годинний світловий цикл, температура — 22 °C). Для проведення експериментів тварин піддавали харчовій депривації, особливості якої описані нижче. З метою приручення щурів перед початком експерименту тримали в руках по 2-3 хв протягом 5 днів, що полегшувало подальші експериментальні дослідження.

Тварини були розділені на 4 групи: 1) 5 тварин — інтакт; 2) 5 тварин, яким проводилося внутрішньошлункове зондове введення дистильованої води (розчинник) обсягом 1 мл; 3) 5 тварин, яким проводилося внутрішньошлункове зондове введення таблеток карбамазепіну в терапевтичній дозі 75 мг/кг [7], у перерахунку на субстанцію, на 1 % крохмальному слизі (1 мл); 4) 5 тварин, яким проводилося внутрішньошлункове зондове введення таблеток комбінованого препарату «Карбатрил» (150 мг карбамазепіну і 100 мг тіотриазоліну) в дозі 150 мг/кг (75 мг/кг у перерахунку на субстанцію карбамазепіну) на 1 % крохмальному слизі (1 мл). Введення проводилося один раз на добу о 10:00 в умовах віварію протягом 10 днів.

Оцінка референтної і робочої пам'яті

Щурів піддавали харчовій депривації. Їжа була доступною щодня протягом 1 години. Тварин доводили до 85 % початкової маси шляхом обмеження їжі з вільним доступом до води.

Дослідження пам'яті проводили за допомогою радіального лабіринту LE760 (AgnTho's, Sweden), як зазначено у [7]. Восьмипромене-вий радіальний лабіринт складається з восьмикутної платформи (довжина сторони — 22 см), від якої відходять пронумеровані від 1 до 8 радіальні промені-доріжки довжиною 70 см і шириною 10 см із заглибленнями для годівниць на

кінці (діаметр — 2 см, глибина — 1.5 см). Кожна доріжка може бути закрита за допомогою гільйотинного механізму незалежно одна від одної. Уся установка розташовувалася на висоті 70 см від підлоги. Дослідження проводилося в повній тиші.

Починаючи з першого дня введення препаратів, тварини поміщалися в центральний майданчик лабіринту з 4 закритими променями і 4 відкритими променями, в годівницях яких розміщувалося 200 мг харчових гранул. Комбінація відкритих і закритих променів була індивідуальною і постійною для кожної тварини. Протягом наступних 5 днів тварина навчалася знаходити їжу, використовуючи зовнішні візуальні орієнтири. Навчання проводилося протягом 10 хв або до знаходження твариною всіх чотирьох джерел їжі. Експеримент повторювали щодня, двічі з кожною твариною. Після експерименту тварина отримувала денний раціон їжі. Починаючи з шостого дня введення препаратів, тварини поміщали в радіальний лабіринт з 8 відкритими променями-доріжками, у 4 з яких розміщувалося їжа згідно зі звичною для тварин схемою. Ми оцінювали кількість помилок референтної пам'яті (перше відвідування раніше закритого променя, в якому тварина ніколи не знаходила їжу), а також кількість помилок робочої пам'яті (повторне відвідування променя, в якому тварина раніше знаходила або не знаходила їжу). Крім того, ми оцінювали пройдену відстань, загальну активність, відсоток тривалості низької і високої активності.

Визначення рухової і пошукової активності

Визначення рухової і пошукової активності проводилося за допомогою методики «Відкрите поле» з використанням арили власного виробництва з розмірами 80×80×35 см, як зазначено раніше [8, 9, 10]. Тварини поміщали у середину однієї зі сторін мордою до стінки, після чого їй протягом 8 хв дозволяли вільно переміщатися ареною. Ми оцінювали загальну пройдену відстань, загальну активність, відсоток активності і неактивності, кількість завмирань і входжень у центр, відстань, пройдену біля стінки і в центральній частині арили, вертикальну пошукову активність (кількість стійок на задніх лапах біля стінки і в центрі), кількість подій короткого і довгого грумінгу, кількість актів дефекації й уринації.

Отримання і обробка даних

Дослідження проводилися на базі відділу експериментальної патофізіології та функціональної морфології Навчального медико-лабораторного

центру Запорізького державного медичного університету. Експерименти проводилися в добре освітленій кімнаті у повній тиші. При проведенні експериментів виключали вплив зовнішніх і внутрішніх візуальних, нюхових і слухових стимулів. Оцінка поведінки тварин проводилася лаборантом, який не знав про приналежність тварини до конкретної експериментальної групи. Захоплення і запис зображення проводилися за допомогою кольорової відеокамери SSC-DC378P (Sony, Japan). Аналіз відеофайлу проводився за допомогою програмного забезпечення Smart v 3.0 (Harvard Apparatus, USA). Статистична обробка результатів проводилася за допомогою Microsoft Excel 2016 з пакетом статистичної обробки AtteStat 12. Для оцінки достовірності відмінностей у досліджуваних групах використовувався критерій Краскела-Уолліса з post hoc поправкою Данна. Вірогідними вважалися відмінності при $p < 0.05$.

Результати досліджень та їх обговорення

При аналізі результатів експерименту з радіальним лабіринтом було виявлено, що відстань, пройдена тваринами групи карбамазепіну, достовірно перевищує аналогічний показник контрольної групи на 38 %, у той час як цей показник у групі «Карбатрилу» на 17.4 % достовірно нижчий порівнюючи з показником контрольної групи і на 40.2 % достовірно нижчий за показник тварин групи карбамазепіну. Загальна активність тварин групи карбамазепіну на 7.5 % достовірно перевищувала аналогічний показник контрольної групи, переважно за рахунок збільшення високої активності і зниження низької активності (на 15.8 % і 6.1 % відповідно). Аналогічні показники тварин гру-

пи «Карбатрилу» не мали достовірних відмінностей від групи контролю (Табл. 1).

При оцінці мнестичних показників тварин було виявлено, що кількість помилок референтної пам'яті не мала достовірних відмінностей серед досліджуваних груп. З іншого боку, кількість помилок робочої пам'яті у групі карбамазепіну на 90 % перевищувала аналогічний показник як групи контролю, так і групи «Карбатрилу». Достовірних відмінностей між контрольною групою і групою «Карбатрилу» виявлено не було (Табл. 1).

При аналізі результатів експерименту за методикою «Відкрите поле» було виявлено, що, як і в радіальному лабіринті, спостерігалось достовірне збільшення пройденої відстані в групі карбамазепіну порівнюючи як з контролем (на 9.8 %), так і з групою «Карбатрилу» (на 20.9 %). Крім того, зазначалося достовірне зниження цього показника в групі «Карбатрилу» порівнюючи з контролем (на 10.1 %). При аналізі активності тварин була відзначена та сама тенденція, як і в радіальному лабіринті: достовірне збільшення активності в групі карбамазепіну порівнюючи як з контролем, так і з групою «Карбатрилу» як в абсолютному значенні (на 48.2 % і на 57.4 % відповідно), так і у відсотковому відношенні до показника неактивності (на 55.1 % і 43.3 % відповідно). Показник «неактивність», навпаки, в групі карбамазепіну був достовірно нижче як відносно контрольної групи (на 12.1 %), так і відносно групи «Карбатрилу» (на 10.7 %). Достовірних відмінностей між групою «Карбатрилу» і групою контролю за показниками активності виявлено не було (Табл. 2).

При оцінці специфічних показників методики «Відкрите поле» було виявлено, що введен-

Таблиця 1

Результати експерименту з радіальним лабіринтом, $M \pm m$

Показник	Інтакт	Контроль	Карбамазепін	Карбатрил
Пройдена відстань, см	2117.19 \pm 349.12	2549.87 \pm 709.46 ¹	3520.02 \pm 710.32 ²	2105.28 \pm 381.31 ^{2,3}
Загальна активність, см ² /с	93373 \pm 12563.04	79919.4 \pm 16558.39 ¹	85933.72 \pm 14679.29 ²	69551.97 \pm 8803.89 ³
Тривалість низької активності, %	65.24 \pm 5.42	72.15 \pm 8.07 ¹	67.74 \pm 6.99 ²	76.07 \pm 4.68 ³
Тривалість високої активності, %	34.76 \pm 5.42	27.85 \pm 8.07 ¹	32.26 \pm 6.99 ²	23.93 \pm 4.68 ^{2,3}
Помилка референтної пам'яті, од.	3 \pm 1	2 \pm 1	3 \pm 1	2 \pm 1
Помилка робочої пам'яті, од.	7 \pm 1	10 \pm 5	19 \pm 4 ²	10 \pm 2 ³

Примітки:

¹ достовірна різниця ($p < 0.05$) порівнюючи з інтактом;

² достовірна різниця ($p < 0.05$) порівнюючи з контролем;

³ достовірна різниця ($p < 0.05$) порівнюючи з карбамазепіном.

ня карбамазепіну призводило до достовірного підвищення кількості завмирань порівнюючи з групою контролю (на 36.5 %) і групою «Карбатрилу» (на 30.3 %) і достовірно знижувало кількість входжень у центр порівнюючи з контролем (на 80 %) і групою «Карбатрилу» (на 75 %), проте призводило до достовірного збільшення відстані, пройденої у центрі арени (на 58.1 % і 43.7 % відповідно) і уздовж стінок (на 10.6 % і 20.6 % відповідно), а також посилювало вертикальну пошукову активність, що проявлялося підвищенням кількості стійок біля стінки більше ніж у двічі порівнюючи з контролем і на 80 % порівнюючи з групою «Карбатрилу», а також стійок у центрі арени (у тричі і на 50 % відповідно). У групі «Карбатрилу» відстань, пройдена у центрі арени, на 10.1 % достовірно перевищувала аналогічний показник контролю, у той час як відстань, пройдена біля стіни, у цій групі була достовірно нижчою за показник контрольної групи (на 9.4 %). В інших показниках достовірних відмінностей виявлено не було (Табл. 2).

Висновки

1. Введення експериментальним тваринам протягом 10 діб карбамазепіну в середній терапевтичній дозі (75 мг/кг) призводить до достовірного зниження когнітивних функцій ЦНС (підвищення непродуктивної рухової активності і тривалості високої активності). Аналогічне введення таблеток «Карбатрил» (75 мг/кг у пе-

рерахунку на карбамазепін) не викликає подібних змін ЦНС.

2. Курсове введення карбамазепіну призводило до достовірного погіршення мнестичних функцій ЦНС (підвищення кількості помилок робочої пам'яті в групі карбамазепіну на 90 %). Введення таблеток «Карбатрил» не чинило негативного впливу на мнестичні функції ЦНС.

3. Курсове введення карбамазепіну призводило до появи ознак високої тривожності тварин (часті й тривалі епізоди завмирання, уникнення центральної частини арени). Введення таблеток «Карбатрил» не тільки не викликало підвищення тривожності, але й призводило до зниження цих показників проти показників групи контролю.

4. У результаті проведеного експерименту встановлено, що таблетки «Карбатрил» не чинять негативного впливу на вищі функції ЦНС, на відміну від карбамазепіну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зенков А.Р. Клиническая эпилептология / А.Р. Зенков. – М.: МИА, 2012. – 147 с.
2. Lason Wladyslaw. Pro- and antiapoptotic effects of anticonvulsant drugs [6th Conference on Progress in Etiopathogenesis of Seizures, Lublin, Nov. 16, 2001] // Pol. J. Pharmacol. – 2002. – 54, № 1. – P. 79.
3. The cognitive and psychomotor effects of remacemide and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy / [K.A. Wesnes, C. Edgar, A.D. Dean et al.] // Epilepsy & behavior. – 2009. – № 14 (3). – P. 522-528.
4. Підвищення ефективності лікування епілепсії / Л.І. Кучеренко, І.Ф. Беленічев, В.Й. Мамчур [та ін.] // Інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я /

Таблиця 2

Результати експерименту у відкритому полі, М ± м

Показник	Інтакт	Контроль	Карбамазепін	Карбатрил
Пройдена відстань, см	5110,04 ± 290,62	5614,8 ± 461,32 ¹	6164,66 ± 223,01 ²	5100,81 ± 226,98 ^{2,3}
Загальна активність, см ² /с	7028,21 ± 1485,61	7449,92 ± 1864,68	11043,17 ± 2009,68 ²	7014,36 ± 944,34 ³
Тривалість активності, %	18,89 ± 5,32	17,55 ± 5,22	27,22 ± 4,59 ²	18,99 ± 3,35 ³
Тривалість неактивності, %	80,93 ± 5,31	82,28 ± 5,31	72,3 ± 4,84 ²	80,95 ± 3,34 ³
Завмирання, од.	73 ± 18	63 ± 17 ¹	86 ± 11 ²	66 ± 11 ³
Кількість входжень у центр, од.	7 ± 1	5 ± 2	1 ± 1 ²	4 ± 3 ³
Вільна відстань, см	36,22 ± 21,28	78,53 ± 68,02 ¹	124,18 ± 67,18 ²	86,43 ± 39,53 ^{2,3}
Відстань біля стінки, см	5073,82 ± 272,81	5522,17 ± 459,25 ¹	6032,49 ± 190,54 ²	5004,32 ± 199,94 ^{2,3}
Стійка у стінки, од.	2 ± 1	4 ± 2 ¹	9 ± 3 ²	5 ± 2 ³
Стійка вільна, од.	2 ± 1	1 ± 1	3 ± 1 ²	2 ± 0
Грумінг короткий, од.	1 ± 0	1 ± 0	2 ± 0	1 ± 0
Грумінг тривалий, од.	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0
Дефекація, од.	3 ± 0	3 ± 0	4 ± 1	2 ± 0
Уринація, од.	0	2 ± 1	1 ± 0	0

Примітки:

¹ достовірна різниця (p < 0.05) порівнюючи з інтактом;

² достовірна різниця (p < 0.05) порівнюючи з контролем;

³ достовірна різниця (p < 0.05) порівнюючи з карбамазепіном.

Укрмедпатентінформ; Вип. 19 з проблеми «Фармація» — 2015. — № 225-2015. — С. 4.

5. Опрышко В.И. Исследование взаимодействия карбамазепина и тиотриазолина на модели фармакорезистентной эпилепсии / В.И. Опрышко // Запорожский медицинский журнал. — 2008. — № 4. — С. 31-35.

6. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / [Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др.]. — Львов: Наутилус, 2005. — 156 с.

7. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. — М.: Высшая школа, 1991. — 344 с.

8. Лебедев И.В. Анализ поведения мышей линии C57BL/6 в аренах открытого поля разных размеров / И.В. Лебедев, М.Г. Плескачева, К.В. Анохин // Журнал высшей нервной деятельности. — 2012. — № 62 (4). — С. 485-496.

9. Плескачева М.Г. Методы оценки начальной ориентации и поведения на старте у мелких млекопитающих при ближнем хоминге / М.Г. Плескачева, О.С. Лучкина, П.А. Купцов // В сборнике «Труды Звенигородской биологической станции». — Москва: Издательство Московского университета. — 2011. — № 5. — С. 232-238.

10. Gould T.D. Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice, Neuromethods. — Humana Press, 2009. — 237 p.

УДК 615.213'453.6.015

Резюме

Беленичев И. Ф., Кучеренко Л. И.,

Нименко А. Р., Кузьо Н. В.

Запорожский государственный медицинский университет

НПО «Фарматрон»

Сравнительная оценка влияния на высшие функции центральной нервной системы карбамазепина и таблеток «Карбатрил»

Целью исследования была сравнительная оценка влияния карбамазепина и таблеток «Карбатрил» на высшие функции центральной нервной системы (ЦНС) по таким показателям, как референтная и рабочая память, а так же двигательная и поисковая активность.

Исследование проведено на 20 крысах линии Wistar в возрасте 6 месяцев, массой 220-290 г. Использовали радиальный лабиринт LE760, методику «Открытое поле», цветную видеокамеру SSC-DC378P, Microsoft Excel 2016 с пакетом статистической обработки AtteStat 12.

В ходе исследования экспериментальным животным вводили карбамазепин в средней терапевтической дозе, что приводило к достоверному снижению когнитивных функций ЦНС, ухудшению мнестических функций ЦНС, появлению признаков высокой тревожности животных. При этом аналогичное введение «Карбатрила» не только не вызывает подобных изменений ЦНС, но и приводит к снижению этих показателей по отношению к группе контроля.

В результате проведенного эксперимента сделан вывод, что «Карбатрил» не оказывает негативного влияния на высшие функции ЦНС, в отличие от карбамазепина.

Ключевые слова: таблетки «Карбатрил», референтная и рабочая память, двигательная и поисковая активность.

UDC 615.213'453.6.015

Belenichev I. F., Kucherenko L. I.,

Nimenko A. R., Kuzio N. V.

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

SPA «Farmatron»

Comparative evaluation of carbamazepine and «Karbatril» tablets on higher functions of the central nervous system

Purpose of the study — comparative evaluation of the influence of carbamazepine and «Karbatril» on the higher functions of the central nervous system according to such indicators as reference and working memory, as well as motion and search activity.

The study was carried out on 20 rats of the Wistar line at the age of 6 months weighing 220-290 g. The study on memory was conducted using LE760 radial maze, «Open Field» method, SSC-DC378P color video camera, of Microsoft Excel 2016 with AtteStat 12 statistical processing package.

During the study, carbamazepine in an average therapeutic dose were administered to experimental animals, that leads to significant decrease in cognitive functions of the central nervous system, deterioration of mnesic functions of CNS, led to high anxiety in animals. In this case, the similar administration of «Karbatril» does not cause similar changes in the central nervous system, but also led to a decrease in these indicators in relation to the control group.

As a result of conducted experiment, it should be concluded that «Karbatril» does not adversely affect the higher functions of the central nervous system, as opposed to carbamazepine.

Keywords: «Karbatril» tablets, the reference and working memory, motion and search activity.

Беленичев Игорь Федорович. Д. б. н., профессор, завідувач кафедри фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету.

Кучеренко Людмила Іванівна. Д. фарм. н., професор, завідувачка кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету. Віце-президент НВО «Фарматрон».

Нименко Ганна Романівна. Викладач-стажист кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету.

Кузьо Назар Володимирович. Стажист кафедри патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету.

УДК 615.252.349:615.453.6

Маслова Н. Ф., Бомко Т. В., Литвинова Е. В.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции»

Фармакологическое действие «Метфонорма» на модели сахарного диабета 2-го типа у старых крыс

Сахарный диабет (СД) — распространенное высокочастотное хроническое заболевание, представляющее собой серьезную медико-социальную и экономическую проблему здравоохранения всех стран мира. Метформин является одним из широко применяемых антидиабетических препаратов. Особо целесообразен метформин на ранних стадиях заболевания, поскольку этот препарат не стимулирует выработку инсулина и в этой связи лечение не сопровождается риском развития гипогликемических состояний. Цель данной работы — сравнительное изучение специфической фармакологической активности отечественного препарата «Метфонорм», таблетки по 0.5 г, и препарата «Дианормет 500», таблетки по 0.5 г (Polfa, Польша), на модели СД 2-го типа у старых крыс.

В работе установлено, что препарат отечественного производства «Метфонорм», таблетки по 0.5 г, в условиях дексаметазонового диабета у старых крыс оказывает выраженное гипогликемическое действие, что проявляется в уменьшении гипергликемии при нагрузке глюкозой.

Длительное введение препарата «Метфонорм», таблетки по 0.5 г, в условиях дексаметазонового диабета у старых крыс вызывает снижение базового уровня глюкозы и нормализацию гликемических кривых, которые по характеру соответствовали таковым у молодых животных.

Гипогликемическая активность препарата «Метфонорм», таблетки по 0.5 г, идентична активности препарата сравнения «Дианормет 500», таблетки по 0.5 г, производства фирмы Polfa.

Ключевые слова: «Дианормет 500», «Метфонорм», сахарный диабет 2-го типа, дексаметазоновый диабет, гликемическая кривая.

Сахарный диабет — одно из наиболее распространенных высокочастотных хронических заболеваний, представляющее собой серьезную медико-социальную и экономическую проблему здравоохранения всех стран мира — как индустриальных, так и развивающихся [1]. По данным ВОЗ, число больных, страдающих сахарным диабетом, к 2025 г. возрастет до 300 млн. Высокая и постоянно увеличивающаяся заболеваемость сахарным диабетом позволила экспертам ВОЗ признать наличие эпидемии сахарного диабета неинфекционного характера. В Украине число больных сахарным диабетом превысило 1 млн человек, из них 86.3 % страдают сахарным диабетом 2-го типа [2].

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) является гетерогенным заболеванием, и на его долю приходится 80-90 % всех больных, страдающих этим заболеванием. При сахарном диабете отмечается высокая частота поражения сосудистой системы, что приводит к риску развития инфаркта миокарда, инсульта, хронической почечной недостаточности, слепоте, гангрене нижних конечностей и является причиной ранней инвалидизации и высокой летальности.

Метформин является одним из широко применяемых антидиабетических препаратов. С 2005 г. метформин относят к препаратам первой линии фармакотерапии СД 2 в рекомендациях Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation — IDF), с 2006 г. — препаратам первой линии совместно

с нефармакологическим лечением СД 2 в рамках рекомендаций Американской и Европейской ассоциаций диабетологов (ADA и EASD) [3]. Метформин применяется в мировой практической медицине уже более 50 лет и зарекомендовал себя как один из самых эффективных и безопасных в группе гипогликемических препаратов. Особо целесообразен метформин на ранних стадиях заболевания, поскольку этот препарат не стимулирует выработку инсулина и в этой связи лечение не сопровождается риском развития гипогликемических состояний. Механизм действия метформина связан с подавлением продукции глюкозы печенью, улучшением утилизации глюкозы тканями вследствие снижения их инсулинорезистентности и торможением всасывания глюкозы в тонком кишечнике. Метформин хорошо зарекомендовал себя как эффективное гипогликемизирующее средство, снижающее риск развития микрососудистых осложнений и способствующее стабилизации и даже уменьшению массы тела у больных сахарным диабетом.

В этой связи является целесообразной разработка и внедрение в производство отечественного препарата метформина — «Метфонорм», таблетки по 0.5 г.

Целью данной работы было сравнительное изучение специфической фармакологической активности препарата «Метфонорм», таблетки по 0.5 г, с препаратом «Дианормет 500», таблет-

ки по 0.5 г (Polfa, Польша), на модели СД 2-го типа у старых крыс.

Материалы и методы исследований

Изучение специфической фармакологической активности таблеток «Метфонорм» проводили на модели СД 2-го типа у крыс, вызванного дексаметазоном. Указанная модель, по данным литературы, воспроизводится инъекциями дексаметазона в дозе 3.1 мг/кг в течение 4-7 дней либо в меньшей дозе (0.125 мг/кг), но в течение более длительного срока введения — 13 дней [4]. Предпочтительным является второй вариант модели, поскольку он в большей степени соответствует СД 2-го типа: при этом варианте модели диабета не отмечается гибели животных, патологический процесс развивается в менее выраженной форме.

Эксперимент проводили на старых крысах (18-20 месяцев). Указанное связано с различиями в развитии патологии у молодых и старых животных — большей выраженностью дексаметазонового диабета у крыс старше 18 месяцев вследствие возрастных изменений функции желез внутренней секреции и чувствительности тканей к инсулину [4]. У крыс 18-месячного возраста отмечается исходно повышенный уровень инсулина в крови, что ведет к развитию резистентности к гормону периферических тканей даже без воздействия повреждающих агентов.

В связи с тем, что механизм действия метформина не связан со стимуляцией секреции инсулина, а заключается в повышении чувствительности к нему периферических тканей, подавлении глюконеогенеза в печени и всасывания глюкозы в кишечнике, действие препарата изучали при двух схемах его введения — однократно и длительно, в течение двух недель. Именно длительное введение метформина позволяет установить снижение базального уровня глюкозы (натошак) [5].

В экспериментах использовали 36 старых белых беспородных крыс, самцов и самок, массой тела 370-430 г. Животных разделили на 6 групп по 6 голов в каждой: 1 — интактный контроль; 2 — контроль диабета; 3 — диабет + «Метфонорм», однократное введение; 4 — диабет + «Дианормет 500», однократное введение; 5 — диабет + «Метфонорм», введение в течение 13 дней; 6 — диабет + «Дианормет 500», введение в течение 13 дней.

С целью развития патологии животным опытных групп (2-6 группы) в течение 13 дней один раз в сутки подкожно в область бедра вводили дексаметазон в дозе 0.125 мг/кг (производства

ФФ «Дарница», раствор для инъекций 0.4 % в ампулах по 1 мл, серия 20107).

Введение исследуемых препаратов крысам 3-й и 4-й групп осуществляли на 14-е сутки эксперимента, а 5-й и 6-й групп — ежедневно на протяжении всего эксперимента. Таблетки вводили крысам натошак внутрь с помощью внутрижелудочного зонда в виде водной суспензии в дозе 45 мг/кг по действующей субстанции. При выборе доз исходили из рекомендованной разовой дозы препарата метформина для человека с применением формулы Ю. Р. Рыболовлева [6].

На 14-е сутки препараты вводили однократно за 2 часа до нагрузки глюкозой в соответствии с параметрами фармакокинетики метформина, максимальная концентрация которого в крови отмечается через 2-3 часа после введения, а постоянные концентрации в плазме крови сохраняются в течение 24-48 часов [5]. Через 2 часа после введения препаратов животным вводили нагрузку глюкозой внутрь с помощью внутрижелудочного зонда в виде 40% раствора (производства ОАО «Фармак», серия 500507) в дозе 0.75 мл/100 г массы тела, что составило 3 г/кг массы тела.

Уровень содержания глюкозы определяли в динамике в цельной крови глюкозооксидазным методом с помощью стандартных наборов производства НПП «Фелисит-Диагностика».

Результаты исследований обработаны по методу вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента, принимался уровень значимости $P \leq 0.05$.

Результаты исследований

Нагрузка глюкозой в дозе 3 г/кг у крыс группы интактного контроля вызывала умеренную гипергликемию (повышение на 70 %) через 1 час, затем некоторое снижение этого показателя; к норме уровень глюкозы приближался только к 3-му часу эксперимента (Рисунок). Такой затяжной тип гликемических кривых характерен для старых животных.

Длительное (в течение 13 суток) введение крысам дексаметазона в дозе 0.125 мг/кг вызывало развитие патологии, которая подтверждалась достоверным увеличением исходного уровня глюкозы крови у старых животных относительно интактного контроля (на 28-35 %). Повышенный уровень глюкозы натошак является основным показателем развития СД 2-го типа у человека.

Нагрузка глюкозой в условиях патологии вызывала более выраженный прирост содержания глюкозы в крови старых животных по

отношению к интактному контролю во все сроки после ее введения, с максимумом через 1 час (прирост 96 %) и отсутствием нормализации к 180 мин (прирост 43 %). Указанное свидетельствует о наличии диабетического типа гликемических кривых и нарушении толерантности к глюкозе.

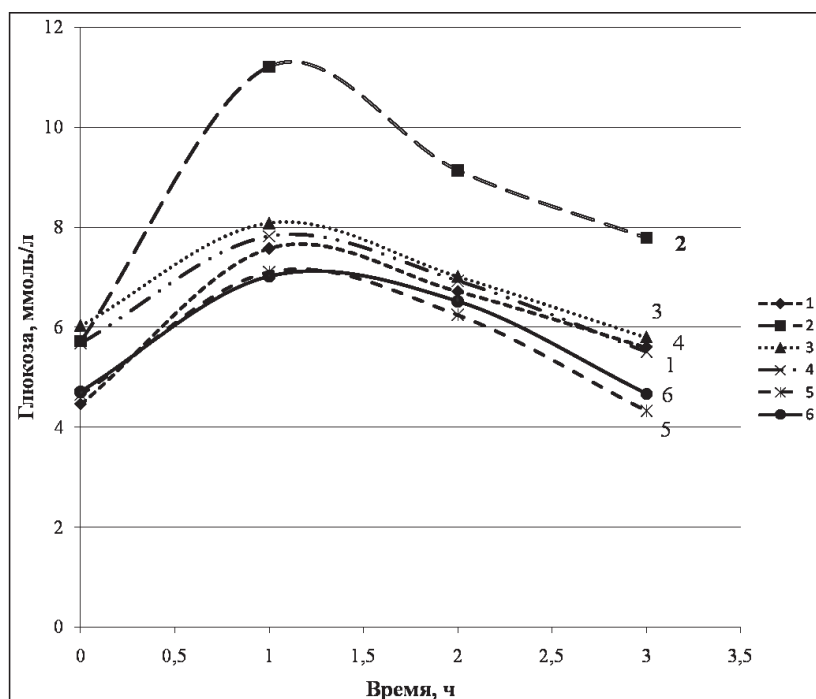
Полученные данные согласуются с литературными источниками и свидетельствуют, что при старении развиваются качественные и количественные сдвиги в реакциях на введение кортикостероидов. Отмечается, что введение гидрокортизона в дозе 2 мг/кг вызывает прирост уровня глюкозы в крови старых крыс на 30 мг%, у молодых — на 15 мг% [7]. По данным литературы, введение дексаметазона в режиме, который использовался в данном эксперименте, у старых крыс вызывает нарушение как секреции инсулина, так и толерантности к нему инсулиновых рецепторов периферических тканей [8].

В соответствии с классификацией сахарного диабета ВОЗ (1999), нарушения углеводного обмена делятся на нарушенную гликемию натощак (уровень глюкозы цельной венозной и капиллярной крови натощак $> 5.6 < 6.1$ ммоль/л) и нарушенную толерантность к глюкозе (уро-

вень глюкозы цельной венозной крови натощак < 6.1 ммоль/л и через 2 часа после нагрузки глюкозой $> 6.7 < 10.0$ ммоль/л). Таким образом, установленные нами изменения можно классифицировать в большей мере как нарушение толерантности к глюкозе, что является одним из показаний к применению препаратов метформина в клинике.

Однократное введение крысам препарата «Метфонорм», таблетки по 0.5 г, оказало существенное влияние на характер гликемии после нагрузки глюкозой. Уровень содержания глюкозы в крови крыс не отличался от показателей интактного контроля; прирост содержания глюкозы в крови был менее выраженным, чем в группе контроля патологии. Гликемическая кривая была более сглаженной: максимум прироста (34.2 %) наблюдался через 1 час, уже через 2 часа прирост был менее значимым (16.4 %), через 3 часа — отсутствовал. Это свидетельствует о выраженном, но весьма мягком гипогликемическом действии препарата «Метфонорм», таблетки по 0.5 г, который не вызывает стимуляции секреции инсулина, приводящей к выраженной гипогликемии и связанным с ней побочным эффектам.

Рисунок



Влияние препаратов «Метфонорм» и «Дианормет 500» на динамику постнагрузочного содержания глюкозы в цельной крови крыс в условиях дексаметазонового диабета (n = 6)

1 — интактный контроль; 2 — контроль патологии; 3 — патология + «Метфонорм», однократно; 4 — патология + «Дианормет 500», однократно; 5 — патология + «Метфонорм», длительно; 6 — патология + «Дианормет 500», длительно.

Аналогичные данные были получены при введении препарата «Дианормет 500», таблетки по 0.5 г. Отмечалось достоверное снижение выраженности гипергликемии по отношению к контролю патологии. На 60-й минуте после нагрузки прирост уровня глюкозы в крови был максимальным и составил 28.8 %, через 2 часа — 22.0 %, через 3 часа — отсутствовал, что практически идентично показателям изучаемого препарата.

Длительное введение крысам с патологией препарата «Метфонорм», таблетки по 0.5 г, оказало выраженное влияние на исходные значения содержания глюкозы в крови — они не имели отличий от показателей интактного контроля. Следовательно, препарат при длительном введении нормализует углеводный обмен, не вызывая стимуляции секреции инсулина и развития инсулинорезистентности. Это характерно для препаратов метформина, который, как показали клинические испытания, эффективно снижает уровень гликемии натощак, чего, как правило, не удается достичь при монотерапии производными сульфонилмочевины [5].

Гликемические кривые, полученные в группе крыс, длительно получавших препарат «Метфонорм», таблетки по 0.5 г, были несколько более сглаженными, чем при его однократном введении. Следует отметить также, что содержание глюкозы в крови через 3 часа после начала эксперимента было даже несколько ниже, чем в группе интактного контроля, и соответствовало исходным показателям, что приближает данную гликемическую кривую к таковым у молодых животных. Не выявлено также достоверных различий в действии препарата «Метфонорм», таблетки по 0.5 г, и «Дианормет 500», таблетки по 0.5 г (Polfa, Польша), как по показателю базовой гликемии, так и по характеру гликемических кривых.

Таким образом, «Метфонорм», таблетки по 0.5 г, и препарат сравнения «Дианормет 500», таблетки по 0.5 г (Polfa, Польша), оказывали равноценное действие как по направленности изменений, так и по степени их выраженности, что свидетельствует о равном гипогликемическом эффекте препаратов.

Выводы

1. Препарат «Метфонорм», таблетки по 0.5 г, в условиях дексаметазонового диабета у старых крыс оказывает выраженное гипогликемическое действие, что проявляется в уменьшении гипергликемии при нагрузке глюкозой.

2. Длительное введение препарата «Метфонорм», таблетки по 0.5 г, в условиях дексаме-

тазонового диабета у старых крыс вызывает снижение базового уровня глюкозы и нормализацию гликемических кривых, которые по характеру соответствуют таковым у молодых животных.

3. Гипогликемическая активность препарата «Метфонорм», таблетки по 0.5 г, идентична активности препарата сравнения — таблеток «Дианормет 500», таблетки по 0.5 г, производства фирмы Polfa.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидова Т.Ю., Дроздова И.Н. Метформин: новые преимущества в свете доказательной медицины // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. — 2015. — № 5 (43). — С. 32-36.
2. Волков В.И., Серик С.А. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет // Здоров'я України. — 2007. — № 1. — С. 7-8.
3. Зилов В.А. Метформин в лечении сахарного диабета типа 2 // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. — 2015. — № 5 (43). — С. 38-42.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. — К.: Авіцена, 2001. — С. 85.
5. Застосування метформіну для лікування інсуліннезалежного цукрового діабету / Інформація компанії «Polfa-Kutno» // Український медичний часопис. — 1999. — № 2/10. — С. 65-76.
6. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Докл. АН СССР. — 1979. — № 6. — С. 1513-1516.
7. Моисеев С.В. Производные сульфонилмочевины и сердечно-сосудистая система // Клини. фармакол. и терапия. — 2000. — № 9. — С. 74-76.
8. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология. — Т. 2. — Невский Диалект, 1998. — 670 с.

УДК 615.252.349:615.453.6

Резюме

Маслова Н. Ф., Бомко Т. В., Літвінова О. В.
Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»

Фармакологічна дія «Метфонорму» на моделі цукрового діабету 2-го типу в щурів літнього віку

Цукровий діабет (ЦД) — поширене високовитратне хронічне захворювання, що є серйозною медико-соціальною і економічною проблемою охорони здоров'я всіх країн світу. Метформін є одним з широко застосовуваних антидіабетичних препаратів. Особливо доцільний метформін на ранніх стадіях захворювання, оскільки цей препарат не стимулює вироблення інсуліну та у зв'язку з цим лікування не супроводжується ризиком розвитку гіпоглікемічних станів. Метою даної роботи є порівняльне вивчення специфічної фармакологічної активності вітчизняного препарату «Метфонорм», таблетки по 0.5 г, і препарату «Дианормет 500», таблетки по 0.5 г (Polfa, Польша), на моделі ЦД 2-го типу в щурів літнього віку.

У роботі встановлено, що препарат «Метфонорм», таблетки по 0.5 г, в умовах дексаметазонового діабету в щурів літнього віку виявляє виражену гіпоглікемічну дію, що проявляється у зменшенні гіперглікемії при навантаженні глюкозою.

Тривале введення препарату «Метфонорм», таблетки по 0.5 г, в умовах дексаметазонового діабету в щурів літнього віку викликає зниження базового рівня глюкози і нормалізацію глікемічних кривих, які за характером відповідали таким самим у молодих тварин.

Гіпоглікемічна активність препарату «Метфонорм», таблетки по 0.5 г, ідентична активності препарату порівняння «Діанормет 500», таблетки по 0.5 г, виробництва фірми Polfa.

Ключові слова: «Діанормет 500», «Метфонорм», цукровий діабет 2-го типу, дексаметазоновий діабет, глікемічна крива.

UDC 615.252.349:615.453.6

Summary

Maslova N. F., Bomko T. V., Litvinova O. V.
State Enterprise «State Scientific Centre for Drugs and Medical Products», Kharkiv

Pharmacological action of metfonorm in model of type 2 diabetes in aged rats

Diabetes mellitus is one of the most common high-cost chronic diseases, which is a serious medical and social and economic health problem all over the world — both industrialized and developing countries. Metformin is one of widely used anti-diabetic drugs. Since 2007, metformin is exclusive drug for the drug prevention of type 2 diabetes at the recommendation of American diabetes association (ADA). Metformin is particularly reasonable in the early stages of the disease because the drug does not stimulate insulin secretion and therefore treatment is not accompanied by the risk of hypoglycemic states. The aim of this work is comparative study of the specific pharmacological activity of the domestic drug «Metfonorm», tablets 0.5 g, comparably «Dianormet 500», tablets 0.5 g («Polfa», Poland), in model of type 2 diabetes in aged rats.

It has established that domestic drug «Metfonorm», tablets 0.5 g, in dexamethasone diabetes in aged rats has a pronounced hypoglycemic effect, which manifests in reducing hyperglycemia in glucose loading.

Long-term administration of domestic drug «Metfonorm», tablets 0.5 g, in dexamethasone diabetes in aged rats causes a reduction of baseline glucose level and a normalization of glycemic curves, which correspond to the nature of those of the young animals.

Hypoglycemic activity of domestic drug «Metfonorm», tablets 0.5 g, is identical to the active of referential drug — «Dianormet 500», tablets 0.5 g («Polfa»).

Keywords: «Dianormet 500», «Metfonorm», type 2 diabetes, dexamethasone diabetes, glycemic curve.

Маслова Наталья Федоровна. Ученый секретарь ГП «ГНЦЛС», д. б. н. (1994), профессор (2000) (ORCID ID 0000-0001-8094-7998).

Бомко Татьяна Васильевна. Ст. науч. сотр. Института микробиологии и вирусологии АМН Украины, к. б. н., ст. науч. сотр.

Литвинова Елена Вячеславна. Доцент Национального фармацевтического университета, к. б. н., ст. науч. сотр. (ORCID ID 0000-0003-1578-7398).

Фармако-економічні та маркетингові дослідження

УДК 615.12:339.187.2

Півень О. П., Софронова І. В., Ткаченко І. В.
Національний фармацевтичний університет

Лояльність клієнтів до підприємства: основні поняття і методи оцінки

Запропоновано визначення поняття лояльності клієнта до фармацевтичного підприємства. Наведено сегменти споживачів за ступенем лояльності на прикладі роздрібного фармацевтичного підприємства. Проведено аналіз підходів до визначення лояльності клієнтів до підприємства. Визначено, що відповідно до ключових компонентів лояльності виокремлюють поведінкову лояльність, лояльність, пов'язану зі ставленням, намірами, і комплексну лояльність. Проведено аналіз сфери застосування методів оцінки лояльності клієнтів. Встановлено, що для оцінки лояльності клієнтів до підприємства найбільш обґрунтованими є комплексні методи. Серед методів оцінки лояльності клієнтів до підприємства, які відображають окремі компоненти лояльності, найбільшого поширення набули метод готовності рекомендувати (NPS) та метод маркетингового шкалювання. Серед комплексних методів оцінки лояльності клієнтів до підприємства переважає метод «Servqual».

Ключові слова: лояльність, компоненти лояльності, види лояльності клієнтів, методи оцінки лояльності, фармацевтичне підприємство, торгова марка.

Перехід підприємств від традиційного маркетингу до маркетингу відносин передбачає встановлення тривалих взаємовідносин між виробником та споживачем. Наявність чітко визначеного кола споживачів, лояльних до компанії, є одним із важливих факторів конкурентоспроможності підприємства. Формування лояльності споживачів та управління нею розглядається як стратегічний напрямок менеджменту підприємства та ключовий фактор його успішної діяльності [1]. Причиною такої стратегічної спрямованості є усвідомлення того, що довгострокові відносини з клієнтами є економічно вигідними, оскільки гарантують постійні покупки або їх збільшення, потребують менших маркетингових витрат на одного споживача і сприяють зростанню кількості клієнтів завдяки рекомендаціям постійних покупців, які є лояльними до підприємства. Фахівці також вважають, що ефект лояльності є більш потужним фактором успішної діяльності підприємства, ніж навіть частка займаного ринку або обсяг і структура витрат. На їхню думку, найбільш чутливі до ефекту лояльності є ті сфери діяльності, які вимагають високого інтелекту і професіоналізму [2, 3]. Сюди слід віднести і фармацевтичну діяльність. Фармацевтичні підприємства шукають клієнтів, а знайшовши, докладають необхідних зусиль для їх утримання, тобто прагнуть забезпечити їм якість обслуговування і докладають зусиль для збереження доброзичливого ставлення до себе. Формування лояльності клієнта стає зараз однією з головних цілей менеджменту кожного фармацевтичного підприємства. Тобто маркетинг лояльності виступає як механізм формування стійкого і довгострокового клієнтського активу [4].

Аналіз останніх досліджень і публікацій

Слово «лояльність» (*loyal*) у перекладі з англійської і французької мов означає «вірний, відданий», а «клієнт» (англ. *client*, лат. *cliens*) — «постійний покупець», отже, «loyal client» — це лояльний клієнт (ЛК). У науковій літературі наводиться безліч різних трактувань лояльності. Проте, за найбільш поширеною думкою фахівців [2], поняття «лояльність» слід розглядати як тип поведінки покупця, який базується на сприйманих функціональних і емоційних вигодах, одержуваних від взаємодії з підприємством, і виражається в стійкій прихильності до нього.

У маркетинговій теорії виділяють два підходи до визначення лояльності клієнта [5, 6]. Перший ґрунтується на розгляді лояльності як певного типу поведінки клієнта, що виражається у тривалій (довгостроковій) взаємодії з підприємством і здійсненні повторних покупок. При цьому обидві сторони мають зобов'язання одна перед одною, довіряють одна одній і спрямовані на тривале співробітництво, що прямо впливає на формування лояльності клієнта, яка, у свою чергу, прямо залежить від ступеня задоволеності клієнта якістю наданих послуг. Якість послуги визначається сукупністю властивостей і характеристик, які надають їй здатність задовольняти обумовлені і передбачувані потреби покупців [7, 8]. Інший підхід розглядає лояльність як уподобання споживачів, що формується в результаті узагальнення почуттів, емоцій, думок щодо підприємства, товару чи послуги.

Відповідно до ключових компонентів лояльності — поведінкових, пов'язаних зі складовими ставленням, намірів, а також їх компонован-

ням, виокремлюють такі види лояльності клієнтів [5, 6, 8]: поведінкова лояльність; лояльність, пов'язана зі ставленням; лояльність, пов'язана з намірами; комплексна лояльність. Поведінкова ЛК до підприємства характеризується повторними покупками, частотою покупок, збільшенням покупок, сумою покупок, тривалістю взаємодій з підприємством. ЛК, що пов'язана зі ставленням, прихильністю до підприємства (або до торгової марки) через виділення його серед конкурентних аналогів, характеризується ступенем задоволеності та обізнаності, іміджем підприємства або торгової марки товару. ЛК, що пов'язана з намірами, характеризується готовністю клієнта продовжувати користуватися послугами відповідного підприємства, готовністю рекомендувати фірму (торгову марку) іншим споживачам, нечутливістю до дій конкурентів (наприклад, зниження цін, покращення обслуговування, проведення акційних заходів та ін.). Комплексна ЛК характеризується показниками, що відображають сукупність елементів як поведінкової лояльності клієнта, так і лояльності, пов'язаної із його ставленням та намірами.

У науковій літературі також обговорюється питання різниці між задоволеністю і лояльністю [9, 10]. Задоволений споживач отримує задоволення від придбаного товару або послуги і не жалкує за витраченими грошима. У такому стані споживач тільки дуже наблизений до здійснення повторних покупок, які може і не робити. Тому задоволений споживач не завжди є лояльним, а, на відміну від нього, лояльний споживач завжди задоволений і готовий здійснювати повторні покупки і не чутливий до пропозицій конкурентів.

Аналіз літературних джерел свідчить про те, що існує велика кількість методів оцінки лояльності клієнтів. Це пов'язано з тим, що лояльність представляє собою багатогранне комплексне поняття, і, залежно від того, яка складова лояльності є домінуючою у дослідженнях (поведінкова, ставлення, намірів або їх комбінація), використовують відповідні підходи, методи та показники [11-19].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми

Проведений аналіз показав, що в науковій літературі обговорюються питання, пов'язані з видами лояльності клієнтів, її формуванням та методами оцінки. Проте комплексні дослідження щодо визначення методів оцінки лояльності клієнтів (споживачів) відповідно до основних її компонентів та виокремлення тих з них, що

можуть бути адекватно застосовані для визначення лояльності споживачів до фармацевтичного підприємства або його торгової марки, не проводились. Публікації щодо визначення лояльності, пов'язаної зі ставленням, намірами, або щодо визначення комплексної лояльності споживачів до фармацевтичного підприємства практично відсутні.

Метою статті є визначення основних понять, видів лояльності клієнтів, аналіз методів її вимірювання та визначення тих з них, що можуть бути адекватно застосовані для оцінки лояльності клієнтів до фармацевтичного підприємства.

Матеріали та методи

Як матеріали використані наукові публікації за темою дослідження. Як методи дослідження було використано аналіз змісту текстових масивів, історичний, логічний аналіз, порівняння та групування.

Результати досліджень та їх обговорення

Поняття лояльності, на нашу думку, необхідно визначати як високий рівень прихильності клієнта (споживача) до певного фармацевтичного підприємства, товару чи послуги, що формується в результаті узагальнення відчуттів, емоцій, думок, пов'язаний з малим ступенем чутливості споживача до товарів-конкурентів, заснований на довірі, взаємовигідному співробітництві й побудові довгострокових відносин клієнта з підприємством [5]. У фармацевтичному секторі економіки як клієнти виступають кінцеві споживачі, заклади охорони здоров'я, санаторії-профілакторії, фельдшерсько-акушерські пункти, шкільні та дошкільні заклади, фармацевтичні оптово-роздрібні підприємства, аптечні склади, аптеки та ін.

Дослідження показали, що споживачів за ступенем лояльності до підприємства за поведінковою ознакою (враховується кількість відвідуваних підприємств) можна розділити на чотири сегменти [3]. У Табл. 1 наведено відповідне сегментування споживачів за ступенем лояльності на прикладі роздрібного фармацевтичного підприємства (аптечного закладу).

Сегментування відвідувачів аптечного закладу також може здійснюватися на основі поведінки клієнтів з урахуванням частоти та вартості покупок. Цьому напрямку присвячене дослідження Мнушко З. М. [20].

Враховуючи наявність різних категорій покупців за ступенем лояльності до фармацевтичного підприємства, кожний сегмент покупців вимагає застосування диференційованого під-

Таблиця 1

Сегментування споживачів за ступенем лояльності до роздрібного фармацевтичного підприємства (аптечного закладу) за поведінковою ознакою

Сегмент 1	Сегмент 2	Сегмент 3	Сегмент 4
Постійно купують фармацевтичні товари переважно в одному конкретному аптечному закладі	Користуються послугами двох-трьох аптечних закладів	Змінюють свої уподобання від одного аптечного закладу до іншого	Не віддають переваги жодному конкретному аптечному закладу

Таблиця 2

Аналіз сфери застосування методів оцінки лояльності клієнтів

Назва методу	Сутність методу	Сфера застосування методу оцінки лояльності	
		Оцінка споживчої лояльності	Оцінка лояльності до підприємства
Метод маркетингового шкалювання	Проводиться опитування, в результаті якого визначається профіль задоволеності певних груп клієнтів.	+	+
Метод «Net Promoter Score» (NPS)	Ступінь готовності рекомендувати компанію (товар) своєму оточенню. Розраховується як різниця між часткою промоутерів та критиків.	+	+
RFM-аналіз (Recency, Frequency, Monetary).	Сегментування клієнтів (з позиції лояльності) за терміном проведення операції/покупки, частотою активності/транзакцій і цінністю даних покупок.		+
Метод «Servqual» (Service Quality)	Вимірювання якості у сфері послуг на основі порівняння очікувань клієнтів, пов'язаних з якістю обслуговування, зі сприйняттям реальних послуг, що надаються клієнтам.		+
Метод «Ipsos Loyalty C3»	Враховує ставлення, поведінку і справжню цінність клієнтів.		+
Secure Customer Index (SCI)	Як показник лояльності використовується індекс безпечного (надійного) клієнта. Метод SCI-вимірювання задоволеності клієнта дозволяє оцінити імідж, цінність і якість компанії.		+
Метод «Servloyal» (Service Loyalty)	Враховуються поведінкові, світоглядні, когнітивні процеси, емоційний компонент, аспекти довіри та обов'язковості клієнта до організації.		+
Метод розподілу потреб	Визначається співвідношення кількості і частоти покупок певного бренду до загальної кількості покупок.	+	
Метод «Частка переваги і частка відкидання»	Визначається частка тих, хто «надає перевагу», до тих, хто «пробував».	+	
Brand Keys Customer Loyalty Engagement Index	Міра, якою конкретний бренд відповідає заявленому споживачем рівню очікувань (ідеальному продукту), характеризує рівень лояльності до нього.	+	
Метод на основі традиційного підходу	Визначається рівень «наміру на покупку» бренду перед здійсненням покупки. Якщо намір покупки високий, то це лояльний до бренду споживач.	+	
Метод «конверсійна модель»	Визначається залученість до бренду, задоволеність, ставлення споживача до альтернативних пропозицій.	+	
Метод прийняття рішення RAPID	Визначається готовність продовжувати купувати, рекомендувати товар, оцінюються наміри купувати більше і частіше.	+	

ходу, а також визначення найбільш адекватних методів оцінки лояльності.

Проведений нами аналіз методів оцінки лояльності клієнтів показав, що залежно від об'єкта оцінки їх можна поділити на три групи:

- методи, що застосовуються для оцінки лояльності клієнтів до підприємства (сервісної організації);
- методи, що застосовуються для оцінки споживчої лояльності клієнтів до товарної марки (товарного бренда);
- методи, що застосовуються для оцінки лояльності клієнтів як до підприємства, так і до товарної марки.

Нами проведено аналіз сфери застосування існуючих методів оцінки лояльності клієнтів (споживачів) (Табл. 2).

Проведені дослідження показали, що лояльність клієнтів до матеріальних товарів (тобто лояльність до торгової марки) була досить широко вивчена вченими в області маркетингу на відміну від лояльності клієнтів до підприємств (сервісних організацій). Роздивимось найпоширеніші методи, що застосовуються для оцінки лояльності клієнтів до підприємства.

Метод маркетингового шкалювання заснований на проведенні польового маркетингового дослідження, в результаті якого визначається профіль задоволеності певних груп клієнтів. Шкала оцінки ступеня задоволеності: від «1» (цілком незадоволені) до «5» (повністю задоволені). Ідеальний рівень задоволеності клієнтів дорівнює 5. Розрахунки проводяться за формулою [10]:

$$Z = \frac{1x_1 + 2x_2 + 3x_3 + 4x_4 + 5x_5}{\sum_{i=1}^5 x_i}, \quad (1)$$

- де Z — рівень задоволеності відвідувачів досліджуваного підприємства;
- x_i — кількість опитаних відвідувачів, які свою задоволеність визначили на рівні i -го балу;
- i — бал, що характеризує рівень задоволеності опитаного, $i = 1, 2, \dots, 5$ балів.

Метод «Net Promoter Score» — чистий індекс промоутерів, відомий в літературі як індекс готовності рекомендувати (NPS). Цей метод, як засіб вимірювання клієнтської лояльності, був запропонований Ф. Райхельдом у 2003 році. Розрахунок індексу NPS заснований на розподілі споживачів за трьома групами за результатами опитування за 10-бальною шкалою [9, 11]:

- «промоутери» (promoters) — клієнти, які поставили 9, 10 балів. Вони найбільш лояльні до компанії і готові прийняти на себе особисті

репутаційні ризики і позитивно рекомендувати дану компанію на ринку;

- «нейтралі» (passive clients) — пасивні клієнти, які дали 7, 8 балів. Ці клієнти, як правило, в цілому задоволені тим, як працює компанія, але не готові приймати на себе ризики репутації і рекомендувати її;
- «критики» (detractors) — це ті клієнти, які поставили оцінки від 0 до 6 балів. Вони не задоволені діяльністю компанії і не будуть її рекомендувати своєму оточенню, і навіть можуть дати їй негативний відгук.

Чистий індекс промоутерів розраховується за формулою [9]:

$$NPS = \mathcal{C}_n - \mathcal{C}_k, \quad (2)$$

де NPS — чистий індекс промоутерів, %;

\mathcal{C}_n — частка промоутерів серед клієнтів, %;

\mathcal{C}_k — частка критиків серед клієнтів, %.

Позитивний індекс NPS показує, що промоутерів більше за критиків і компанія має потенціал до збільшення кількості своїх клієнтів за рахунок рекомендацій своїх лояльних клієнтів. Коли індекс NPS негативний або дорівнює нулю, то в компанії може спостерігатися відтік клієнтів за рахунок негативних відгуків критиків. Також, на нашу думку, доля промоутерів може використовуватись як самостійний показник. Сьогодні NPS-метод використовує більшість зарубіжних компаній для визначення рівня лояльності своїх клієнтів.

RFM-аналіз — це спосіб проведення сегментування клієнтської бази з позиції лояльності клієнтів на основі аналізу збуту продукції. RFM — це абревіатура від слів «recency» (новизна), «frequency» (частота), «monetary» (гроші) [12].

Основна ідея RFM-аналізу полягає у тому, що клієнти, які останнім часом зробили більше покупок і зробили великі покупки, швидше відгукнуться на пропозицію підприємства, ніж інші клієнти, які придбали останнім часом меншу кількість продукції і робили покупки рідше. RFM-аналіз поділяє клієнтську базу на групи за терміном проведення операції/покупки (recency), частотою активності/транзакцій (frequency) і цінністю даних покупок (monetary). Найбільш бажані для компанії показники — найменший термін від моменту покупки, максимальна частота, максимальна сума. У результаті ранжування даних визначаються сегменти найбільш цінних клієнтів (приносять максимальний прибуток), постійних клієнтів (приносять постійні доходи), клієнтів, які розвиваються (користуються послугами нещодавно), клієнтів, схильних

до відтоку (зменшення активності), клієнтів, що пішли (за певний період часу не проведено жодної транзакції/покупки). На основі даних RFM-аналізу розробляються пропозиції для захоування покупців [12, 13].

Одним з найбільш популярних методів вимірювання якості в сфері послуг є метод «Servqual» (service quality) на основі порівняння очікувань клієнтів, пов'язаних з якістю обслуговування, зі сприйняттям реальних послуг, що надаються клієнтам. Вимірювання за методом «Servqual» здійснюється за допомогою анкети, питання якої розроблялися за шкалою Лайкерта відповідно до п'яти основних параметрів якості послуг, до яких були віднесені [14]: відчутність, матеріальність (tangibles) — можливість побачити фізичні характеристики послуги (обладнання, інтер'єр приміщення та ін.); надійність (reliability) — здатність компанії у повному обсязі і в узгоджені терміни надати послугу; чуйність (responsiveness) — готовність швидко надати послугу; переконливість, впевненість (assurance) — професіоналізм персоналу, здатність викликати у клієнта довіру до компанії, впевненість у безпеці послуг; співпереживання (empathy) — турбота персоналу компанії про своїх клієнтів, прагнення до чіткого розуміння їхніх інтересів.

Для кожного параметра визначаються свої критерії оцінки з урахуванням специфіки галузі і компанії. Проте метод «Servqual» неодноразово вдосконалювався, а пізніше Дж. Кроніном (Cronin) та С. Тейлором (Taylor) був розроблений і метод «Servperf», який виявився простішим у вимірюванні і обробці якості обслуговування [15]. Визначення якості послуги за вдосконаленим методом проводиться на основі оцінки, яку дає споживач щодо того, як він сприйняв якість послуги, що він очікував від послуги і його сприйняття важливості кожного параметра послуги. Розрахунки проводяться за формулою [14, 15]:

$$S_q = \sum_{j=1}^n W_j (E_j - P_j), \quad (3)$$

де S_q — оцінка послуги підприємства;
 j — оцінюваний атрибут якості послуги;
 n — кількість аналізованих атрибутів;
 W_j — ваговий коефіцієнт атрибута;
 P_j — оцінка послуги за атрибутом j ;
 E_j — очікуваний рівень для атрибута j .

Якість обслуговування за методом «Servqual» визначається розбіжністю між очікуваннями споживача і реально сприйманою якістю. Коли очікування перевищують сприйманий рівень обслуговування (позитивне значення коефіцієн-

тів якості), клієнти відчувають незадоволеність і оцінюють обслуговування як неякісне. Коли якість послуги перевершує очікування (негативне значення коефіцієнтів якості), обслуговування сприймається як хороше і клієнт задоволений. Нульові значення коефіцієнтів якості свідчать про те, що рівні очікування і сприйняття якісного обслуговування на обстежуваному підприємстві збігаються, тобто очікування споживачів підтверджуються.

Метод «Ipsos Loyalty C3» використовується для оцінки прибутковості споживача для підприємства на основі методу сегментування клієнтів. Він дає змогу виявити найцінніших і найвигідніших клієнтів, а також допомагає встановити пріоритет маркетингу. Метод «Ipsos Loyalty C3» працює на основі інформації про клієнтів і подає її у тривимірному зображенні. Він враховує ставлення, поведінку і справжню цінність клієнтів. За цим методом обслуговування сегмента забезпечується на основі маркетингових драйверів, які враховують потреби конкретних ідентифікованих груп клієнтів, визначають, які клієнти схильні до переходу до конкурентів, надають пропозиції до збереження клієнтів [16, 17].

Secure Customer Index (індекс надійності клієнта) розроблений Д. Рендалом Брандтом у 1996 році, який запропонував використовувати як показник лояльності клієнтів безпечний індекс клієнта. Метод SCI дозволяє здійснити вимірювання задоволеності клієнтів, оцінити імідж, цінність і якість компанії. Надійний клієнт, який задоволений обслуговуванням, безумовно буде і надалі продовжувати користуватися послугами підприємства, торговою маркою, рекомендувати їх іншим [18].

Метод «Servloyal» (Service Loyalty) заключається у аналізі взаємодії ставлення та поведінки клієнтів таким чином, що поведінка (лояльність) визначається міцністю зв'язку між відносним ставленням і повторними укладаннями договору. Лояльність за цим методом включає в себе поведінкові, світоглядні та когнітивні процеси. Світоглядні аспекти лояльності включають такі атрибути, як спілкування, поведінка і намір придбати. Поведінкові заходи лояльності включають в себе такі атрибути, як бренд, лояльність до цінової еластичності, частка категорії (яку кількість разів торгова марка куплена в даний період) і ціна до переключення. Когнітивний компонент лояльності включає в себе такі атрибути, як перевага організації обслуговування, вважаючи, що сервісна організація краще забезпечує потреби клієнтів і надає пропозиції, що більше влаштовують. Також лояльність має

включати емоційний компонент, аспекти довіри та обов'язковості клієнта до організації. Різновиди цього методу як компоненти лояльності враховують задоволеність, витрати на переключення, особисті зв'язки [19].

Інші методи, що наведені у Табл. 2 (метод розподілу потреб, метод «частка переваги і частка відкидання», Brand Keys Customer Loyalty Engagement Index, метод на основі традиційного підходу, метод «конверсійна модель», метод RAPID), використовуються переважно для оцінки лояльності клієнтів до торгової марки.

Висновки

1. Дослідження показали, що існують два підходи до визначення лояльності клієнта до підприємства: перший ґрунтується на розгляді лояльності як певного типу поведінки клієнта; другий підхід розглядає лояльність як прихильність споживачів до підприємства внаслідок емоційного компонента. Відповідно до ключових компонентів лояльності виокремлюють поведінкову лояльність, лояльність, пов'язану зі ставленням, намірами, і комплексну лояльність.

2. Проведений аналіз методів оцінки лояльності клієнтів до підприємства свідчить про те, що на практиці використовуються методи, які враховують як окремі аспекти лояльності (поведінкові, ставлення, намірів) залежно від вибраного пріоритету, так і методи, які відображають кілька її компонент. Проте найбільш обґрунтованими вважаються комплексні методи, які дозволяють розглядати лояльність як єдиний складний механізм, якому притаманні різноманітні прояви. Це дає можливість приділити увагу найбільш важливим аспектам лояльності, всебічно врахувати фактори, що впливають на її рівень, та специфіку галузі. Тому при визначенні лояльності клієнтів до фармацевтичного підприємства доцільно враховувати саме комплексні підходи.

3. У результаті аналізу методів оцінки лояльності клієнтів встановлено, що, залежно від сфери оцінки, їх можна поділити на три групи, відповідно до яких було проведено аналіз їх застосування. Встановлено, що метод «Net Promoter Score» і метод маркетингового шкалювання можуть використовуватись для оцінки лояльності клієнтів як до підприємства, так і до торгової марки. RFM-аналіз, методи «Servqual», «Servloyal», «Ipsos Loyalty C3», Secure Customer Index використовуються переважно для оцінки лояльності клієнтів до підприємства. Методи «розподілу потреб», «частка переваги і частка відкидання», Brand Keys Customer Loyalty Engagement Index, метод на основі традиційно-

го підходу, «конверсійна модель» і метод RAPID використовуються переважно для оцінки лояльності клієнтів до торгової марки.

4. Серед методів оцінки лояльності клієнтів до підприємства, які відображають окремі компоненти лояльності, що пов'язані зі ставленням або намірами, найбільшого поширення набули метод готовності рекомендувати (NPS) та метод маркетингового шкалювання. Серед комплексних методів оцінки лояльності клієнтів до підприємства переважає метод «Servqual». Він дозволяє врахувати специфіку галузі, визначити найбільш суттєві складові якості обслуговування клієнтів відповідної галузі, всебічно врахувати найбільш важливі фактори лояльності, розглядати її як континуум, а також дає можливість провести сегментування клієнтів. Тому зазначені методи (NPS-метод, метод маркетингового шкалювання, метод «Servqual») можуть бути рекомендовані для оцінки лояльності клієнтів (споживачів) до фармацевтичного підприємства.

Подальші дослідження спрямовані на визначення лояльності клієнтів до фармацевтичного підприємства з використанням зазначених методів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Наумова О.Е. Формування лояльності споживачів як стратегічний напрям менеджменту підприємства / О.Е. Наумова // Вісник Хмельницького національного університету. — 2011. — № 6. — Т. 4. — С. 171-174.
2. Петреченко П.А., Рудінська О.В., Яроміч С.А. Лояльність клієнтів на споживчому ринку: основні поняття і тенденції розвитку / П.А. Петреченко, О.В. Рудінська, С.А. Яроміч // Менеджмент і маркетинг. — Бізнесінформ. — 2012. — № 5. — С. 255-257.
3. Васильев И.А. Оценка лояльности покупателя к торговому предприятию современного формата / И.А. Васильев, О.М. Куликова, С.Д. Сухова // Журн. правовых и экон. исслед. — 2012. — № 3. — С. 172-176.
4. Райсян М.Г. Структуризация типов и категорий лояльности как инструмент построения взаимовыгодных отношений с посетителями аптек / М.Г. Райсян, Е.А. Максимикина // Медицинская наука Армении НАН РА. — Ереван, 2008. — № 1. — С. 98-109.
5. Півень О.П. Лояльність клієнта / О.П. Півень, І.В. Ткаченко // Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради В.П. Черних. — 3-є вид., переробл. і доповн. — К.: Моріон, 2016. — С. 993-994.
6. Скляр Е.Н. Оценка уровня удовлетворенности и лояльности массового сегмента компании «Ростелеком» / Е.Н. Скляр // Маркетинг и маркетинговые исследования. — 2012. — № 6. — С. 66-76.
7. Папазян Ж.В. Современные методы исследования лояльности клиентов // Современ. проблемы науки и образов. — 2013. — № 3. — С. 40-47.
8. Колобова Е.П. Анализ методов оценки уровня лояльности потребителей / Е.П. Колобова // Известия Санкт-Петербургского ун-та экон. и финансов. — 2012. — № 3 (75). — С. 93-97.
9. Райхельд Ф.Ф. Движущие силы экономического роста, прибыли и непреходящей ценности / Ф.Ф. Райхельд, Т. Томас; пер с англ. — М.: Вильямс. — 2008. — 348 с.

10. Nobuhiko T. Hierarchical Bayes Modeling of the Customer Satisfaction Index / T. Nobuhiko, S. Hasegawa, T. Chun, K. Ogawa // *Service Science*. — 2011. — Vol. 3. — Issue 2. — P. 127-140.
11. Літовкіна О.О. Маркетингова стратегія задоволення споживачів на основі індексу NPS (Net Promoter Score) / О.О. Літовкіна // *Маркетинг*. — Економічний вісник. — 2013. — № 4. — С. 133-138.
12. Гаврилов С. Сегментирование клиентов с помощью RFM-анализа [Электронный ресурс]: Режим доступа: <http://sails-crm.com/blog/2014/3/29/customer-segmentation-by-rfm-analysis/>.
13. Coussement K. Data accuracy's impact on segmentation performance: Benchmarking RFM analysis, logistic regression, and decision trees / K. Coussement, V. Bossche, K. Bock // *Journal of Business Research*. — 2014. — Vol. 67. — Issue 1. — P. 2751-2758.
14. Mitchell A. CRM in Pharmacy / A. Mitchell // *Intellipharm*. — Queensland. — 2012. — V. 8. — P. 38-41.
15. Abdelkrim Y. Assessment of the service quality in the preparatory school of economics through servperf model / Y. Abdelkrim, B. Abdessalem Salim // *Romanian Economic Business Review*. — 2015. — Vol. 10. — Issue 4. — P. 127-136.
16. Baumann C. Determinants of customer loyalty and share of wallet in retail banking / C. Baumann // *Journal of Financial Services Marketing*. — 2005. — Vol. 9. — № 3. — P. 240.
17. Howieson B. Quis Auditore Ipsos Auditores? Can Auditors Be Trusted? / B. Howieson // *Australian Accounting Review*. — 2013. — Vol. 23. — Issue 4. — P. 295-306.
18. Kovinka A.Y. Methods of evaluation of customers' loyalty / A.Y. Kovinka, I.V. Tkachenko, O.P. Piven // *Book of abstracts of XXIII International scientific and practical conference «Actual questions of development of new drugs»: April 21, 2016. — Kharkov. — National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine. — 2016. — P. 184-185.*
19. Sudhahar J. Service. Loyalty Measurement Scale: A Reliability Assessment / J. Sudhahar, D. Israel, A. Britto, M. Selvam // *American Journal of Applied Sciences*. — 2006. — Vol. 3 (4). — P. 1814-1818.
20. Мнушко З.М. Сучасні аспекти формування лояльності клієнтів аптеки / З.М. Мнушко, І.В. Пестун, Н.В. Сотнікова, А.С. Бабічева // *Провізор*. — 2010. — № 24. — С. 2-8.

УДК 615.12:339.187.2

Резюме

Пивень Е. П., Софронова И. В., Ткаченко И. В.
Национальный фармацевтический университет

Лояльность клиентов к предприятию: основные понятия и методы оценки

Предложено определение понятия лояльности клиента к фармацевтическому предприятию. Приведены сегменты потребителей по степени лояльности на примере розничного фармацевтического предприятия. Проведен анализ подходов к определению лояльности клиентов к предприятию. Определено, что в соответствии с ключевыми компонентами лояльности выделяют поведенческую лояльность, лояльность, связанную с отношением, намерениями, и комплексную лояльность. Проведен анализ области применения методов оценки лояльности клиентов. Установлено, что для оценки лояльности клиентов к предприятию наиболее обоснованными являются комплексные методы. Среди методов оценки лояльности клиентов

к предприятию, которые отражают отдельные компоненты лояльности, наибольшую распространенность получили метод готовности рекомендовать (NPS) и метод маркетингового шкалирования. Среди комплексных методов оценки лояльности клиентов к предприятию преобладает метод «Servqual».

Ключевые слова: лояльность, компоненты лояльности, виды лояльности клиентов, методы оценки лояльности, фармацевтическое предприятие, торговая марка.

UDC 615.12:339.187.2

Summary

Piven O.P., Sofronova I.V., Tkachenko I.V.
National University of Pharmacy

Customer loyalty to the company: the basic concepts and methods of evaluation

The definition of customer loyalty to the pharmaceutical company has been proposed. Segments according to degree of loyalty by the example of the retail pharmaceutical enterprises (pharmacies) have been presented. The analysis of approaches to the definition of loyalty to the company has been carried out. Investigated, in accordance with the key components of loyalty there are behavioral loyalty, attitude (intentions) loyalty, and comprehensive loyalty. It was established that for assessing customer loyalty to the company methods that take into account certain aspects of loyalty (behavioral, attitude, intention) depending on the selected priority and techniques that reflect several components are used. Determined that the complex methods are most reasonable. The analysis of the application of customer loyalty evaluation methods has been carried out. It was established that the method of Net Promoter Score and Marketing scaling method can be used for evaluation of loyalty to the company and to the brand. RFM-analysis, method «Servqual», «Servloyal», «Ipsos Loyalty C3», Secure Customer Index are primarily used for assessing customer loyalty to the company. Methods «Division of needs», «Share of benefits and share of rejection», Brand Keys Customer Loyalty Engagement Index, a method based on the traditional approach, «Conversion Model» and RAPID model are used primarily for evaluation of customer loyalty to the brand. Net Promoter Score (NPS) and method of marketing scaling are most popular among methods of evaluation of customer loyalty to the company that reflect separate components of loyalty. Method «Servqual» prevails among the comprehensive methods of evaluation clients' loyalty to the company.

Keywords: loyalty, loyalty components, types of customer loyalty, methods of loyalty evaluation, pharmaceutical enterprise, brand.

Пивень Олена Петрівна. Закінчила Харківський інженерно-економічний інститут (1977). Д. фарм. н. (2005). Професор (2014). Професор кафедри фармацевтичного маркетингу та менеджменту НФаУ.

Софронова Ірина Вадимівна. Доцент кафедри фармацевтичного маркетингу та менеджменту НФаУ, доцент (2005), к. фарм. н. (2003).

Ткаченко Ірина Валеріанівна. Здобувач кафедри фармацевтичного маркетингу та менеджменту НФаУ.

До відома авторів журналу «Фармаком»

ВИМОГИ ДО ПУБЛІКАЦІЙ**ЗАГАЛЬНІ ВИМОГИ**

1. Редакція журналу приймає до розгляду аналітичні статті з актуальних питань розвитку науки та інноваційної діяльності у фармацевтичній галузі як в Україні, так і у світі.
2. У журналі також друкуються інформаційні повідомлення про ювілейні дати, пам'ятні та видатні події у сфері фармації.
3. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Також за результатами наукового рецензування статті можуть бути повернені авторам на доопрацювання. Відправлені авторам на доопрацювання і виправлення статті слід повернути до редакції не пізніше ніж за 7 днів після отримання.
4. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.
5. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їхнього змісту.
6. Матеріали статей та коректура авторам не повертаються.
7. Публікація матеріалів у науково-практичному журналі «Фармаком» платна. Вартість розміщення статті — 46 грн / 1 стор. у Word. Якщо публікація термінова, оплата здійснюється за подвійним тарифом.
8. Оплата здійснюється після рецензування статей і їх схвалення до друку, про що авторів повідомляють додатково.
9. Робота подається українською, російською або англійською мовою, в 2 примірниках, підписаних усіма авторами, а також в електронному варіанті електронною поштою або на електронному носії.
10. До статті має додаватися заява автора (за наявності співавторів — спільна, за підписами усіх співавторів) про те, що стаття є власною розробкою автора (авторів), ніде раніше не друкувалася і не знаходиться на розгляді в інших виданнях), і експертний висновок про можливість публікації у відкритій пресі.
11. Відповідальність за достовірність інформації в публікаціях несуть автори.
12. Оригінали статей і рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року після виходу відповідного номера.

СТРУКТУРА І ЗМІСТ СТАТТІ

1. УДК (на початку статті в лівому верхньому куті).
2. Назва статті мовою статті (рядковими літерами жирним шрифтом).
3. Прізвище І.Б., Прізвище І.Б. мовою статті.
4. Назва організації або установи, де працює(ють) автор(и), мовою статті.
5. Резюме мовою статті (80-150 слів). У резюме слід відобразити мету статті, постановку проблеми, основні висновки. При складанні резюме рекомендується дотримуватися вимог ДСТУ 7.9-95.
6. Ключові слова (5-7 слів).
7. Основний текст статті. Рекомендується структурувати роботу за допомогою підзаголовків. Стаття може містити такі елементи:

- *Вступ* (слово «Вступ» писати не обов'язково): містить постановку проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, на яких засноване розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим і присвячується означена стаття; формулювання цілей статті (постановку задачі);
 - *Матеріали і методи досліджень*: викладають основний матеріал дослідження;
 - *Результати досліджень і їх обговорення*: наводять обґрунтування отриманих наукових результатів. У даному розділі слід уникати прямого повторення даних з таблиць. Обговорення результатів необхідно обмежити розглядом лише найважливіших встановлених фактів з урахуванням попередніх даних щодо досліджуваного питання. Інакше кажучи, більша частина обговорення має бути присвячена інтерпретації результатів.
 - *Висновки*: наводять висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у даному напрямку.
8. Література: список використаних джерел інформації, оформлений згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Список літератури надається в порядку цитування джерел у статті. У тексті посилання на використані джерела нумеруються в порядку появи і позначаються в квадратних дужках [1, 2, 3-10].
 9. Переклад на англійську та російську мову заголовка статті, П.І.Б. авторів, назв організацій і ключових слів.
 10. Розширене резюме англійською мовою (150-300 слів).
 11. Відомості про авторів мовою статті, що містять:
 - П.І.Б. усіх авторів (повністю, без скорочень);
 - назву посади, наукове звання (із зазначенням року), науковий ступінь (із зазначенням року);
 - місце роботи;
 - робочу адресу, контактні телефон та e-mail для листування (дані не публікуються в журналі).

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ ТЕКСТУ

1. Формат сторінки — А4, книжкова.
2. Шрифт — Times New Roman.
3. Розмір шрифту — 14.
4. Інтервал — 2.0.
5. Вирівнювання — по ширині.
6. Поля документа — 2.5 мм.
7. Обсяг — не більше 15 сторінок (без урахування резюме).
8. Усі сторінки тексту мають бути пронумеровані.
9. Скорочення і умовні позначення, крім загальновживаних у наукових і технічних текстах, застосовують у виняткових випадках або дають їх визначення при першому вживанні.
10. Усі вимірювання подаються в системі одиниць СІ.
11. Усі аббревіатури мають бути розшифровані при першому згадуванні.
12. У числах, які представляють собою десяткові дроби, цілі числа від дробової частини слід відокремлювати точкою.

13. Комп'ютерний набір статті має виконуватися в текстовому редакторі MS Word 97, під час написання в іншій версії — у форматі «rtf».
14. Формули мають бути набрані в редакторі формул, вбудованому в MS Word (Microsoft Equation).

Звертаємо увагу авторів, що при використанні ними формату «docx» деякі символи можуть бути втрачені при редакційній обробці.

ОФОРМЛЕННЯ МАЛЮНКІВ/ТАБЛИЦЬ

1. Ілюстрації мають бути виконані на професійному рівні, відповідати основному змісту статті й мають бути підписані.
2. Малюнки/таблиці наводяться в тексті статті, без обтікання.
3. Посилання на таблиці і малюнки наводяться в тексті статті як (Табл. 1, Рис. 1).
4. Графіки, діаграми та ін. рекомендується будувати в табличному редакторі Excel 97. Якщо є ілюстративний матеріал, створений за допомогою інших програм, зображення необхідно подавати у векторному форматі WMF.
5. На графіку мають бути позначені експериментальні точки.
6. Фотографії, файли з растровими зображеннями мають бути високої якості, не повинні мати дефектів (подряпини, плями, погана різкість, муар тощо). Формати файлів— «tiff», «bmp».
7. Криві, виконані на різних самописцях, мають бути роздруковані на білих аркушах без сітки.
8. Структурні хімічні формули обов'язково мають бути набрані в спеціалізованих програмах типу ChemWin і надані у векторному форматі «wmf».
9. Різні види ілюстративного матеріалу не мають дублювати один одного.

Зверніть увагу! Друкована версія журналу виходить у чорно-білому виконанні, авторам слід це враховувати при кольоровому оформленні графіків і малюнків.

При невиконанні зазначених вимог статті розглядатися не будуть.

Приклад заяви

Головному редактору журналу «Фармаком»
члену-кор. НАН України, д.фарм.н., професору
Георгієвському В.П.

ЗАЯВА

Цим засвідчую, що стаття, надана для публікації у науково-практичному журналі «Фармаком» (далі — «Фармаком») на тему «___», (___ стор.) є моєю власною розробкою, раніше не публікувалась і не друкувалась в інших наукових виданнях, не знаходиться на розгляді в інших журналах. Я ознайомився(лася) з вимогами до подання й оформлення наукових статей до журналу та даю згоду на публікацію статті у наступному номері «Фармакома».

«___» _____ 20__ р.

П.І.Б.