

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики

Том 12, № 2(30), травень – серпень 2019 р.

Редакційна колегія

Головний редактор –

д-р фарм. наук, проф. О. І. Панасенко

Заступники головного редактора –

д-р фарм. наук, проф. А. Г. Каплаушенко

д-р мед. наук, проф. С. Я. Доценко

Відповідальний секретар –

д-р фарм. наук, проф. В. В. Парченко

проф. К. В. Александрова (Запоріжжя)

проф. І. Ф. Беленічев (Запоріжжя)

проф. І. В. Бушуєва (Запоріжжя)

проф. С. О. Васюк (Запоріжжя)

проф. В. А. Візір (Запоріжжя)

проф. О. В. Ганчева (Запоріжжя)

проф. В. В. Гладишев (Запоріжжя)

проф. А. М. Дашевський (Берлін, ФРН)

проф. Л. В. Деримедвідь (Харків)

акад. НАМН України, проф. Б. С. Зіменковський (Львів)

проф. Є. Г. Книш (Запоріжжя)

проф. С. І. Коваленко (Запоріжжя)

проф. М. Ю. Колесник (Запоріжжя)

проф. О. В. Мазулін (Запоріжжя)

проф. І. А. Мазур (Запоріжжя)

д-р фарм. наук Ігор Муха (Вроцлав, Польща)

акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України,

проф. О. С. Никоненко (Запоріжжя)

д-р мед. наук Джаннато Пагано (Неаполь, Італія)

проф. М. І. Романенко (Запоріжжя)

проф. З. Б. Сакіпова (Алмати, Республіка Казахстан)

проф. В. Д. Сиволап (Запоріжжя)

проф. Е. Л. Тарасявичюс (Каунас, Литовська Республіка)

д-р мед. наук Роланд Франкенбергер (Мемфіс, США)

проф. Клара Шертаєва (Шимкент, Республіка Казахстан)

Editorial Board

Editor-in-Chief – О. І. Panasenko

Deputy Editor-in-Chief –

A. H. Kaplaushenko

S. Ya. Dotsenko

Executive secretary – V. V. Parchenko

K. V. Aleksandrova (Zaporizhzhia, Ukraine)

I. F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)

I. V. Bushuieva (Zaporizhzhia, Ukraine)

A. M. Dashevsky (Berlin, Germany)

L. V. Derymedvid (Kharkiv, Ukraine)

Roland Frankenberger (Memphis, USA)

O. V. Hancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)

V. V. Hladyshv (Zaporizhzhia, Ukraine)

Ye. H. Knysh (Zaporizhzhia, Ukraine)

M. Yu. Kolesnyk (Zaporizhzhia, Ukraine)

S. I. Kovalenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

O. V. Mazulin (Zaporizhzhia, Ukraine)

I. A. Mazur (Zaporizhzhia, Ukraine)

Igor Mucha (Wroclaw, Poland)

O. S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

Gennaro Pagano (Naple, Italy)

M. I. Romanenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

Z. B. Sakipova (Almaty, Kazakhstan)

Clara Shertaeva (Shymkent, Kazakhstan)

V. D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)

E. L. Tarasiavichus (Kaunas, Lithuania)

S. O. Vasiuk (Zaporizhzhia, Ukraine)

V. A. Vizir (Zaporizhzhia, Ukraine)

B. S. Zimenkovskiy (Lviv, Ukraine)



**Науково-практичний
медичний журнал
Запорізького державного
медичного університету**

Видається з квітня 1997 року.
Виходить один раз на 4 місяці.
Свідоцтво про реєстрацію
КВ №21498-11298ПР
від 04.08.2015 р.
Передплатний індекс – 86298.

Атестований

ДАК України в галузі фармацевтичних та медичних наук,
(Наказ Міністерства освіти і науки України
№ 1328 від 21.12.2015 р.)

Журнал включений

до міжнародних наукометричних баз даних.
Статті, що надходять до журналу, рецензуються за процедурою Double-blind.
Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки ім. Вернадського для вільного доступу в режимі on-Line.

Ліцензія Creative Commons



Рекомендовано до друку

Вченою радою ЗДМУ
протокол № 11 від 26.06.2019 р.
Підписано до друку
27.06.2019 р.

Редакція:

Начальник редакційно-видавничого відділу
В.М. Миклашевський
Літературний редактор
О.С. Савеленко
Дизайн і верстка
Ю.В. Полулан

Адреса редакції і видавця:

69035, Україна,
м. Запоріжжя,
пр. Маяковського, 26, ЗДМУ,
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

Віддруковано

у друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»
69068, м. Запоріжжя,
вул. Кругова, 165/18,
тел. (061) 220-42-29.
Свідоцтво про держреєстрацію
АОО №198468 від 01.07.1999 р.
Формат 60x84/8.
© Папір крейдяний,
безкислотний,
Умов. друк. арк. 6.
Тираж 200 прим. Зам. № 6/19.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice

Volume 12 No. 2 2019

Scientific Medical Journal. Established in April 1997
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Maiakovskiy Avenue, 26,
Zaporizhzhia, 69035,
UKRAINE

e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

© Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2019



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Бігдан О. А.

Фізико-хімічні властивості 2-((5-(3,4-фторфеніл)-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів та їхніх відновлених систем

Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С.

Створення, дослідження фізичних і хімічних властивостей 2-((4-R-5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних)кислот і солей 2-((4-R-5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот

Чабан Т. І., Огурцов В. В., Матійчук В. С., Гончаренко О. В., Чабан І. Г.

Синтез деяких нових N заміщених 5-гідрокси-7-метил-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-онів як потенційних біологічно активних речовин

Кречун А. В., Михайленко О. О., Ковальов С. В., Орлова Т. Г.

Скринінг накопичення біологічно активних речовин в ірисі угорському впродовж вегетаційного періоду

Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О.

Дослідження фотосинтезувальних пігментів трави канни садової деяких сортів

Іосипенко О. О., Кисличенко В. С., Омельченко З. І.

Мінеральний склад листя кабачків

Варинський Б. О., Карпун Є. О., Парченко В. В., Панасенко О. І., Киричко Б. П., Гиренко І. В.

Розробка методики визначення та дослідження піперидиній 2-((5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату у молоці корів через 12 годин після введення

Олійников Д. С., Каплаушенко А. Г.

Обґрунтування підходу до розроблення технології виготовлення таблеток ізосорбиду динітрату з модифікованим вивільненням

Кухтенко А. С., Гладух Е. В.

Разработка состава таблеток Кардиостен с использованием метода математического планирования эксперимента

Корнієвський Ю. І., Одинцова В. М., Корнієвська В. Г., Кандибей Н. В., Богуслаєвська Н. Ю.

Технологія виробництва та хромато-мас-спектроскопія настоек валеріани лікарської

ORIGINAL RESEARCH

116 Bihdan O. A.

Physical-chemical properties of 2-((5-(3,4-fluorophenyl)-4-R₂-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-1-arylethanons and their reduced systems

123 Ihnatova T. V., Kaplaushenko A. H., Frolova Yu. S.

Creation, study of physical and chemical properties of 2-((4-R-5-phenethyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic(propanoic, benzoic)acids and salts of 2-((4-R-5-phenethyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid

129 Chaban T. I., Ohurtsov V. V., Matiichuk V. S., Honcharenko O. V., Chaban I. H.

Synthesis of some new N substituted 5-hydroxy-7-methyl-3H-thiazolo[4,5-b]pyridin-2-ones as potential biologically active compounds

135 Krechun A. V., Mikhailenko O. O., Kovalev S. V., Orlova T. H.

Screening of accumulation of biologically active substances of *Iris hungarica* during vegetation period

141 Kyslychenko O. A., Protska V. V., Zhuravel I. O.

The study of photosynthesis pigments of *canna hybrida* herb of some varieties

148 Iosypenko O. O., Kyslychenko V. S., Omelchenko Z. I.

Mineral composition of vegetable marrows leaves

153 Varynskyi B. O., Karpun Ye. O., Parchenko V. V., Panasenko O. I., Kyrychko B. P., Hyrenko I. V.

Development of determination method and study of piperidinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate in milk of cows in 12 hours after administration

160 Oliinykov D. S., Kaplaushenko A. H.

Substantiation of manufacture technology development for the tablets of isosorbide dinitrate with modified release

166 Kukhtenko O. S., Hladukh Ye. V.

Development of the composition of the tablets "Cardiosten" using the method of mathematical planning of the experiment

172 Korniiievskiy Yu. I., Odyntsova V. M., Korniiievskaya V. H., Kandybei N. V., Bohuslavskaya N. Yu.

Production technology and chromatography-mass spectroscopy of the *valeriana officinalis* tinctures



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хромильова О. В.

Щодо поєднання гліцину та тіотриазоліну в одній лікарській формі

Зарічна Т. П., Райкова Т. С., Британова Т. С., Ассані Досі Райнна

Маркетингове дослідження національного ринку антиаритмічних лікарських засобів

Костюк І. А., Косяченко К. Л.

Інтегрований ABC/VEN-аналіз лікарських призначень при фармакотерапії бронхіальної астми в дітей

Карпюк У. В., Чолак І. С., Ємельянова О. І., Кисличенко В. С.

Аналіз обсягів реалізації рослинних лікарських засобів із кровоспинною дією

Гала Л. О.

Методологія формування системи національних стандартів належної аптечної практики та стандартних операційних процедур

Аніщенко М. А.

Антикорупційний менеджмент у закладах охорони здоров'я: правовий аспект

ОГЛЯДИ

Соловійов О. С.

Організація діяльності аптек

Кузнєцова Л. П., Панасенко М. О.

Коморбідна патологія у хворих на множинну мієлому

Возний О. В., Германчук С. М., Струк В. І., Біда В. І., Погоріла А. В.

Стан і перспективи розвитку стоматологічної допомоги населенню України

ORIGINAL RESEARCH

181 Khromylova O. V.

Combination of glycin and thiotriazolin in a single medicinal form

186 Zarichna T. P., Raikova T. S., Brytanova T. S., Assani Doshi Rainna

Marketing research of the national antiarrhythmic drugs market

190 Kostiuk I. A., Kosiachenko K. L.

Integrated ABC/VEN-analysis of medicinal prescribing in pharmacotherapy of bronchial asthma in children

196 Karpiuk U. V., Cholak I. S., Yemelianova O. I., Kyslychenko V. S.

Analysis of sales volumes of herbal remedies with hemostatic effect

202 Hala L. O.

Methodology of the formation of National standards of Good Pharmacy practice and standard operating procedures system

209 Anishchenko M. A.

Anti-corruption management in the health care system: the legal aspect

REVIEW

215 Soloviov O. S.

Organization of pharmacy

222 Kuznietsova L. P., Panasenko M. O.

Comorbidities in patients with multiple myeloma

228 Voznyi O. V., Hermanchuk S. M., Struk V. I., Bida V. I., Pohorila A. V.

State and development prospects of dental care for the Ukrainian population

Міжнародна індексація журналу / Indexing

Ulrich's Periodicals Directory (США)

Worldcat (США): http://www.worldcat.org/search?q=on%3ADGCNT+http%3A%2F%2Fjournals.urban.ua%2Findex.php%2Findex%2Foai+2306-8094+UANTU&fq=&dblist=638&qt=first_page

Index Copernicus: <http://www.journals.indexcopernicus.com/+++++,p5664,3.html>

BASE (Bielefeld Academic Search Engine): <http://www.base-search.net/Search/Results?lookfor=uri%3Ahttp%3A%2F%2Fpharmed.zsmu.edu.ua%2F&type=all&ling=1&name=&thes=&refid=dcreesen&newsearch=1>

Google Scholar (Академія): <https://scholar.google.com.ua/citations?user=4D2nRcgAAAAJ&hl=ru>

ROAD (Франція): http://road.issn.org/issn/2409-2932-aktual-ni-pitanna-farmacevti-noi-i-medi-noi-nauki-ta-praktiki#.VtbnPH2LQ_5

Publons: <https://publons.com/journal/35108/current-issues-in-pharmacy-and-medicine-science-an>

East View: <https://shop.eastview.com/results/item?SKU=5121515P>

eLibrary(РІНЦ): <http://elibrary.ru/contents.asp?titleid=38053>



Фізико-хімічні властивості 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів та їхніх відновлених систем

О. А. Бігдан

Запорізький державний медичний університет, Україна

Науковці Запорізького державного медичного університету протягом багатьох десятиліть займаються синтезом нових біологічно активних сполук. Їхні досягнення у фармацевтичній галузі та синтетичній органічній хімії загалом є вагомим внеском у розвиток вітчизняної науки. Безперечним фактом є пошук нових оригінальних молекул серед похідних 1,2,4-тріазолу завдяки унікальним властивостям цієї гетероциклічної системи. Науковці стверджують, що 1,2,4-тріазол та його похідні є перспективним науковим напрямом пошукових випробувань на шляху створення оригінальних вітчизняних ліків, регуляторів росту рослин, антикорозійних засобів тощо. Аналізуючи відомості фахової літератури та патентні джерела, нашу увагу привернула можливість модифікації 5-(3-,4-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіолів та 5-(3-,4-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів як перспективних агентів для наступних перетворень. Отже, синтетичні дослідження в ряді нових похідних 1,2,4-тріазолу є актуальними, мають безумовну наукову новизну, викликають інтерес та є перспективними щодо впровадження в різні сфери життєдіяльності людини.

Мета роботи – дослідити за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу властивості 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів та 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанолів.

Матеріали та методи. Сучасні фізико-хімічні дослідження 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів і 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанолів виконали на сертифікованому та ліцензійному обладнанні фізико-хімічних лабораторій Запорізького державного медичного університету згідно з затвердженими планами дослідження. Як вихідні сполуки для синтезу відповідних 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів використовували 5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіол, 5-(4-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіол, 5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіол та 5-(4-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіол.

Результати. Обрані об'єкти дослідження є перспективними не тільки як кінцеві сполуки для пошуку біологічно активних молекул, а й можуть бути використані як вихідні речовини для наступних хімічних перетворень. Також відомо, що наявність кето-групи зумовлює появу різних видів фармакологічної активності, а перехід до спиртів зменшує токсичність. За результатами експерименту отримали ряд нових, не описаних у фаховій літературі сполук, наведені фізико-хімічні константи.

Висновки. Уперше дослідили реакції 5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіолу, 5-(4-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіолу, 5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу та 5-(4-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу з деякими алкілувальними агентами (2-бром-1-фенілетанон, 2-бром-1-(2-бромфеніл)етанон, 2-бром-1-(2-, 3-, 4-фторфеніл)етанон та 2-бром-1-(4-метоксифеніл)етанон), синтезували ряд нових 2-((5-(3-, 4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів. Також дослідили відновлення останніх, за результатами експерименту синтезували ряд нових 2-((5-(3-, 4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанолів.

Фізико-химические свойства 2-((5-(3-,4-фторфенил)-4- R_2 -1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1-арилэтанон и их восстановленных систем

А. А. Бигдан

Ученые Запорожского государственного медицинского университета в течение многих десятилетий занимаются синтезом новых биологически активных соединений. Их достижения в фармацевтической отрасли и синтетической органической химии в целом – весомый вклад в развитие отечественной науки. Бесспорным фактом является поиск новых оригинальных молекул среди производных 1,2,4-триазола благодаря уникальным свойствам этой гетероциклической системы. Ученые утверждают, что 1,2,4-триазол и его производные – перспективное научное направление поисковых испытаний на пути создания оригинальных отечественных лекарств, регуляторов роста растений, антикоррозионных средств и т. п. Анализируя данные специализированной литературы и патентные источники, наше внимание привлекла возможность модификации 5-(3-,4-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіолов и 5-(3-,4-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолов как перспективных агентов для дальнейших преобразований. И так, дальнейшие синтетические исследования в ряде новых производных 1,2,4-триазола актуальны, имеют безусловную научную новизну, вызывают интерес и являются перспективными для внедрения в различные сферы жизнедеятельности человека.

Цель работы – исследовать с помощью современных физико-химических методов анализа свойства 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанон и 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанол.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/170972>

УДК: 547.792'539.1.024.03/.04
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.2.170972

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 116–122

E-mail: abigdana@gmail.com

Ключові слова: 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанон, відновлення, фізико-хімічні властивості, тріазолі.

Надійшла до редакції: 15.04.2019 // Після доопрацювання: 11.05.2019 // Прийнято до друку: 15.05.2019

Матеріали і методи. Сучасні фізико-хімічні дослідження 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів і 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанолів проведені на сертифікованому і ліцензійному обладнанні фізико-хімічних лабораторій Запорізького державного медичного університету згідно з затвердженим планом дослідження. В якості вихідних сполук для синтезу відповідних 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів використовували 5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіол, 5(4-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіол, 5(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіол і 5-(4-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіол.

Результати. Вибрані об'єкти дослідження перспективні не тільки як кінцеві сполуки для пошуку біологічно активних молекул, але і можуть бути використані в подальшому в якості вихідних речовин для наступних хімічних перетворень. Також відомо, що наявність кетогрупи впливає на появу різних видів фармакологічної активності, а перехід до спиртів зменшує токсичність. В результаті експериментів отримано ряд нових, не описаних в науковій літературі сполук, наведено фізико-хімічні константи.

Висновки. Вперше досліджено реакції 5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіола, 5(4-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіола, 5(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіола і 5-(4-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіола з деякими алкилюючими агентами (2-бром-1-фенілетанон, 2-бром-1-(2-бромфеніл)етанон, 2-бром-1-(2-,3-,4-фторфеніл)етанон і 2-бром-1-(4-метоксифеніл)етанон), синтезовано ряд нових 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів. Також досліджено відновлення, по результатам експерименту синтезовано ряд нових 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанолів.

Ключові слова: 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанони, відновлення, фізико-хімічні властивості, тріазолі.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 116–122

Physical-chemical properties of 2-((5-(3-,4-fluorophenyl)-4-R₂-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-1-arylethanones and their reduced systems

O. A. Bihdan

The aim of work is the investigation of properties of 2-((5-(3-,4-fluorophenyl)-4-R₂-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-1-arylethanones and 2-((5-(3-,4-fluorophenyl)-4-R₂-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-1-arylethanols using modern physical-chemical methods.

Materials and methods. Modern physical-chemical studies of 2-((5-(3-,4-fluorophenyl)-4-R₂-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-1-arylethanones and 2-((5-(3-,4-fluorophenyl)-4-R₂-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-1-arylethanols was conducted on certified and licensed equipment of the physical-chemical laboratories of the Zaporizhzhia State Medical University in accordance with approved research plans. As starting compounds for the synthesis of the corresponding 2-((5-(3-,4-fluorophenyl)-4-R₂-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-1-arylethanones, we used 5-(3-fluorophenyl)-4-methyl-1,2,4-triazol-3-thiol, 5(4-fluorophenyl)-4-methyl-1,2,4-triazol-3-thiol, 5(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol and 5-(4-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol.

Results. The research objects of our choice are promising not only as end compounds for the search of biologically active molecules, they can later be used as starting materials for subsequent chemical transformations. It is also known that the presence of keto-group causes the appearance of different types of pharmacological activity, and the transition to alcohols reduces toxicity. According to the results of the experiment a number of new compounds, which were not previously described in the literature, have been obtained, as well as physical-chemical constants have been given.

Conclusions. The reactions of 5-(3-fluorophenyl)-4-methyl-1,2,4-triazole-3-thiol, 5-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1,2,4-triazole-3-thiol, 5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol and 5-(4-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol with some (2-bromo-1-phenylethanone, 2-bromo-1-(2-bromophenyl)ethanone, 2-bromo-1-(2-,3-,4-fluorophenyl)ethanone and 2-bromo-1-(4-methoxyphenyl)ethanone), a series of novel 2-((5-(3-,4-fluorophenyl)-4-R₂-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-1-arylethanones were synthesized. A new series of 2-((5-(3-,4-fluorophenyl)-4-R₂-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-1-aryl-ethanols were synthesized in the experiment.

Key words: 2-((5-(3-,4-fluorophenyl)-4-R₂-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-1-arylethanones, repair, physical and chemical properties, triazoles.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (2), 116–122

Науковці Запорізького державного медичного університету протягом багатьох десятиліть займаються синтезом нових біологічно активних сполук [1,2]. Їхні досягнення у фармацевтичній галузі та синтетичній органічній хімії загалом є вагомим внеском у розвиток вітчизняної науки [3,4]. Хімія органічних сполук дуже різноманітна [5,6]. Безперечним фактом є пошук нових оригінальних молекул серед похідних 1,2,4-тріазолу завдяки унікальним властивостям цієї гетероциклічної системи [7,8]. Науковці стверджують, що 1,2,4-тріазол та його похідні є перспективним науковим напрямом пошукових випробувань на шляху створення оригінальних вітчизняних ліків, регуляторів росту рослин, антикорозійних засобів тощо [9,10].

Аналізуючи відомості фахової літератури та патентні джерела, нашу увагу привернула можливість модифікації 5-(3-,4-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіолів та 5-(3-,4-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів як перспективних агентів для наступних перетворень [2,11]. Отже, синтетичні дослідження в ряді нових похідних 1,2,4-тріазолу є актуальними, мають безумовну наукову новизну, викликають інтерес та є перспективними для впровадження в різні сфери життєдіяльності людини.

Мета роботи

Дослідити за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу властивості 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4-R₂-1,2,4-трі-

зол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів та 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанолів.

Матеріали і методи дослідження

Хімічні назви синтезованих сполук відповідають вимогам номенклатури IUPAC (1979 р.) і рекомендаціям IUPAC (1993 р.). Сучасні фізико-хімічні дослідження 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів та 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанолів виконали на сертифікованому та ліцензійному обладнанні фізико-хімічних лабораторій Запорізького державного медичного університету згідно з затвердженими планами дослідження. Створення нових молекул у ряді заміщених 1,2,4-тріазолів шляхом хімічного моделювання 1,2,4-тріазолу за різними положеннями призводить до появи нових видів фармакологічної активності, в деяких випадках – до збільшення біологічної активності, змінює показники гостроти токсичності речовин [12].

Як вихідні сполуки для синтезу відповідних 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів (5–21, *рис. 1*) використовували 5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіол (1), 5-(4-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіол (2), 5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіол (3) та 5-(4-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіол (4), які синтезовані раніше. Їхні фізико-хімічні властивості описано в роботах [1–5]. Для наступних перетворень у деяких випадках вихідні 5-(3-,4-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіоли (1, 2) та 5-(3-,4-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіоли (3, 4) ресинтезовано.

На першому етапі вважали за доцільне провести алкілювання 5-(3-,4-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіолів (1, 2) та 5-(3-,4-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів (3, 4) відповідними агентами (2-бром-1-фенілетанолом, 2-бром-1-(2-бромфеніл)етанолом, 2-бром-1-(2-,3-,4-фторфеніл)етанолом та 2-бром-1-(4-метоксифеніл)етанолом). Реакцію здійснили за аналогічних умов класичної методики, що добре відома та описана [8].

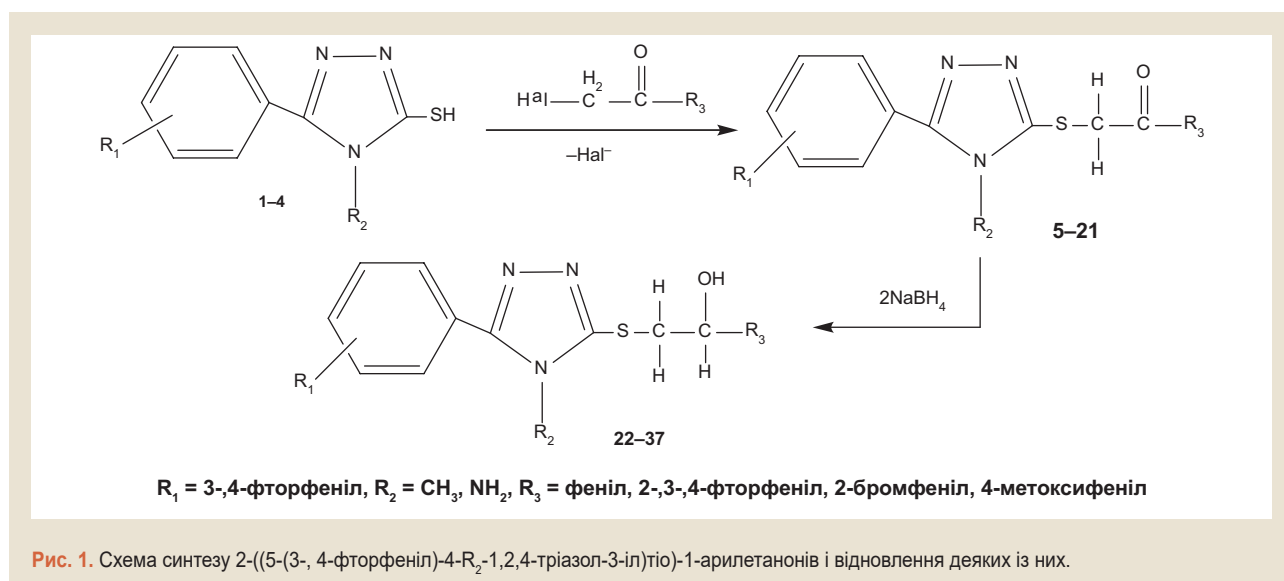
Синтез здійснили додаванням до 5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіолу (1) або 5-(4-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіолу (2) або 5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу (3) або 5-(4-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу (4) еквівалентних кількостей відповідних 2-бром-1-фенілетанолу або 2-бром-1-(2-бромфеніл)етанолу або 2-бром-1-(2-,3-,4-фторфеніл)етанолів або 2-бром-1-(4-метоксифеніл)етанолу у середовищі метанолу за наявності еквівалентної кількості натрій гідроксиду (*рис. 1*). Реакційну суміш кип'яють протягом 2 годин. З високими виходами отримали сполуки (5–21, *рис. 1*).

Наступний етап роботи – дослідити реакції 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів з натрій боргідридом (*рис. 1*). До відповідного 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетану додають подвійну кількість натрій боргідриду, еквівалентну кількості натрій гідроксиду в водному середовищі. Суміш залишають при кімнатній температурі на 24 години. Потім розчин підкисляють оцтовою кислотою, осад відфільтровують. За таких умов синтезовано серію нових сполук (22–37, *рис. 1*).

Результати та їх обговорення

Відомим фактом є висока біологічна активність похідних 1,2,4-тріазолу [12]. Показники активності та токсичності сполук залежать від наявності різних функціональних замісників [10,11]. Обрані об'єкти дослідження є перспективним не тільки, як кінцеві сполуки для пошуку біологічно активних молекул, вони можуть бути використані як вихідні речовини для наступних хімічних перетворень [8,13]. Також відомо, що наявність кето-групи зумовлює появу різних видів фармакологічної активності [14], а перехід до спиртів зменшує токсичність [12].

За результатами експерименту отримали ряд нових, не описаних у фаховій літературі сполук (5–37, *рис. 1*), фізико-хімічні константи яких наведені в *таблиці 1* і 2 відповідно.



2-((5-(3-,4-Фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанони (5–21, *табл. 1*) – кристалічні сполуки жовтого (5–7, 10, 11, 13, 14, 16, 18, *табл. 1*), світло-жовтого (8, 9, *табл. 1*), помаранчевого (12, 15, 17, *табл. 1*), коричневого (19–21, *табл. 1*) кольорів, майже нерозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанони (5–21, *табл. 1*) перекристалізовано з метанолу.

Аналізуючи ІЧ- та ^1H ЯМР-спектри синтезованих сполук (5–21, *табл. 1*), можна зробити певні висновки: в ІЧ-спектрах цих сполук є чіткі смуги коливання СО-груп у межах 1680–1702 cm^{-1} , груп CN- у межах 1640–1600 cm^{-1} і смуг коливання NH-груп у межах 3300–3500 cm^{-1} . Крім того, є чіткі смуги коливання ароматичного кільця майже 3021–2999 cm^{-1} , а також чіткі смуги коливання метиленових і метильних замісників при 1250–1175 cm^{-1} і 2950–2900 cm^{-1} відповідно.

^1H ЯМР-спектри синтезованих сполук характеризуються наявністю сигналів протонів метильної групи ядра 1,2,4-тріазолу (3.72 м.ч.), метиленової групи, зв'язаної з атомом Сульфуру (4.92 м.ч.), сигналів ароматичних протонів, що резонують як мультиплети або дублети при 6,82–6,85 м.ч та 7,11–7,20 м.ч.

Сполука 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 – 7.99 (m, 2H), 7.86 (dt, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.71 (dt, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 3H), 7.19 (tt, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 4.92 – 4.77 (m, 1H), 3.68 (s, 2H).

Сполука 6 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 – 7.98 (m, 2H), 7.76 (dt, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.65 – 7.47 (m, 5H), 7.18 (tt, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.87 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H).

Сполука 7 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97 (dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 2H), 7.58 – 7.47 (m, 2H), 7.42 (td, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.35 (td, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.95 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H).

Сполука 8 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (ddd, $J = 7.5, 5.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.74 (dt, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.65 – 7.47 (m, 3H), 7.36 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.01 – 4.85 (m, 2H).

Сполука 9 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (ddt, $J = 10.4, 7.4, 1.5$ Hz, 2H), 7.74 (dt, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.57 (dt, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.51 (td, $J = 7.4, 5.0$ Hz, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.91 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H).

Сполука 10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 – 8.09 (m, 2H), 7.74 (dt, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 2H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.89 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H).

Сполука 11 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 – 7.92 (m, 2H), 7.74 (dt, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.57 (dt, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.51 (td, $J = 7.5, 5.0$ Hz, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 1H), 7.05 – 6.98 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 4.88 (d, $J = 0.7$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).

Сполука 12 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 – 7.99 (m, 2H), 7.94 – 7.86 (m, 2H), 7.65 – 7.57 (m, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 4.92 – 4.77 (m, 2H), 3.64 (s, 3H).

Сполука 13 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 – 7.86 (m, 2H), 7.82 (ddt, $J = 10.5, 7.4, 1.5$ Hz, 2H), 7.51 (td, $J = 7.4,$

4.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 4.92 – 4.77 (m, 2H), 3.68 (s, 3H).

Сполука 14 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 – 8.09 (m, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 1H), 7.34 – 7.20 (m, 2H), 4.94 – 4.79 (m, 1H), 3.68 (s, 1H).

Сполука 15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.95 – 7.86 (m, 2H), 7.72 (dd, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.42 (td, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.35 (td, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 4.88 (d, $J = 0.7$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H).

Сполука 16 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 – 7.92 (m, 1H), 7.95 – 7.86 (m, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 7.05 – 6.98 (m, 1H), 4.92 – 4.75 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.69 (s, 1H).

Сполука 17 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 – 7.98 (m, 2H), 7.73 (ddt, $J = 6.7, 5.0, 1.5$ Hz, 2H), 7.61 (ddt, $J = 8.4, 6.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 6.04 – 5.90 (m, 2H), 4.87 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H).

Сполука 18 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (ddt, $J = 10.5, 7.4, 1.5$ Hz, 2H), 7.74 (ddt, $J = 6.8, 5.0, 1.5$ Hz, 2H), 7.51 (td, $J = 7.4, 4.9$ Hz, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.00 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H).

Сполука 19 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 – 8.09 (m, 1H), 7.74 (ddt, $J = 6.8, 5.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 2H), 6.04 – 5.90 (m, 1H), 4.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H).

Сполука 20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 2H), 7.76 – 7.68 (m, 5H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.39 – 7.24 (m, 5H), 6.04 – 5.90 (m, 3H), 5.00 – 4.83 (m, 3H).

Сполука 21 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 – 7.92 (m, 1H), 7.75 (ddt, $J = 6.7, 5.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 1H), 7.05 – 6.98 (m, 1H), 6.04 – 5.90 (m, 1H), 4.88 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 3.85 (s, 1H).

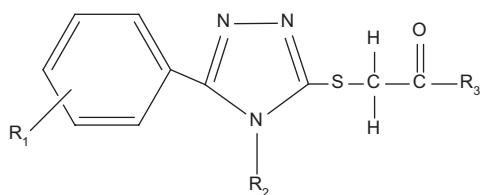
2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетаноли (22–37, *табл. 2*) – кристалічні сполуки жовтого (22, 24, 25, 27–31, 33–37, *табл. 2*), світло-жовтого (23, 26, *табл. 2*), помаранчевого (32, *табл. 2*) кольору, майже нерозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетаноли (22–37, *табл. 2*) перекристалізовано з метанолу.

В ІЧ-спектрах синтезованих сполук (22–37, *табл. 2*) відсутні смуги коливання, характерні для карбонільних груп. Натомість наявні чіткі смуги коливання, характерні для групи R–OH 3591–3651 cm^{-1} . Є також чіткі смуги коливання, що характерні для метильних, метиленових радикалів та ароматичних структур. На відміну від ^1H ЯМР-спектрів 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів, ^1H ЯМР-спектри 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанолів характеризуються сигналами протонів, властивими для спиртів (22–37).

Сполука 22 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (dt, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.57 (dt, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.52 (td, $J = 7.5, 5.0$ Hz, 1H), 7.43 – 7.27 (m, 5H), 7.18 (tt, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.00 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.64 – 3.49 (m, 2H).

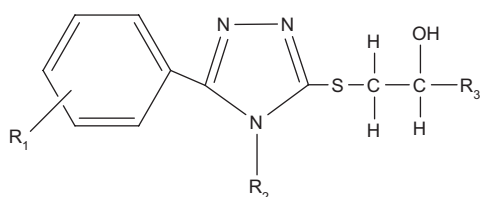
Сполука 23 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (dt, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 3H), 7.41 – 7.30 (m, 2H),

Таблиця 1. Фізико-хімічні константи 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів



Сполука	R ₁	R ₂	R ₃	Т пл., °С	Брутто формула	Вихід, %	Знайдено, %				Обчислено, %			
							С	Н	Н	С	С	Н	Н	С
5	3-F	CH ₃	феніл	133-135	C ₁₇ H ₁₄ FN ₃ OS	75	62,15	4,29	12,81	9,75	62,37	4,31	12,84	9,79
6	3-F	NH ₂	феніл	123-125	C ₁₆ H ₁₃ FN ₃ OS	63	58,47	3,95	17,12	9,77	58,52	3,99	17,06	9,77
7	3-F	NH ₂	2-бромфеніл	81-83	C ₁₆ H ₁₂ BrFN ₃ OS	76	47,05	2,91	13,74	7,85	47,19	2,97	13,76	7,87
8	3-F	NH ₂	2-фторфеніл	167-169	C ₁₆ H ₁₂ F ₂ N ₃ OS	74	55,28	3,52	16,21	9,29	55,48	3,49	16,18	9,26
9	3-F	NH ₂	3-фторфеніл	224-226	C ₁₆ H ₁₂ F ₂ N ₃ OS	61	55,38	3,49	16,21	9,28	55,48	3,49	16,18	9,26
10	3-F	NH ₂	4-фторфеніл	192-194	C ₁₆ H ₁₂ F ₂ N ₃ OS	76	55,39	3,42	16,12	9,19	55,48	3,49	16,18	9,26
11	3-F	NH ₂	4-метоксифеніл	185-187	C ₁₇ H ₁₅ FN ₃ O ₂ S	67	56,89	4,18	15,68	8,92	56,97	4,22	15,63	8,95
12	4-F	CH ₃	феніл	123-125	C ₁₇ H ₁₄ FN ₃ OS	73	62,32	4,32	12,94	9,75	62,37	4,31	12,84	9,79
13	4-F	CH ₃	3-фторфеніл	128-130	C ₁₇ H ₁₃ F ₂ N ₃ OS	78	59,08	3,77	12,19	9,33	59,12	3,79	12,17	9,28
14	4-F	CH ₃	4-фторфеніл	142-144	C ₁₇ H ₁₃ F ₂ N ₃ OS	70	59,15	3,81	12,15	9,25	59,12	3,79	12,17	9,28
15	4-F	CH ₃	2-бромфеніл	135-137	C ₁₇ H ₁₃ BrFN ₃ OS	73	50,19	3,19	10,34	7,88	50,26	3,23	10,34	7,89
16	4-F	CH ₃	4-метоксифеніл	125-127	C ₁₈ H ₁₆ FN ₃ O ₂ S	75	60,38	4,55	11,74	8,95	60,49	4,51	11,76	8,97
17	4-F	NH ₂	феніл	118-120	C ₁₆ H ₁₃ FN ₃ OS	78	58,47	3,97	17,15	9,72	58,52	3,99	17,06	9,77
18	4-F	NH ₂	3-фторфеніл	125-127	C ₁₆ H ₁₂ F ₂ N ₃ OS	82	55,42	3,42	16,05	9,22	55,48	3,49	16,18	9,26
19	4-F	NH ₂	4-фторфеніл	121-123	C ₁₆ H ₁₂ F ₂ N ₃ OS	74	55,29	3,51	16,21	9,22	55,48	3,49	16,18	9,26
20	4-F	NH ₂	2-бромфеніл	126-128	C ₁₆ H ₁₂ BrFN ₃ OS	77	47,22	2,94	13,71	7,82	47,19	2,97	13,76	7,87
21	4-F	NH ₂	4-метоксифеніл	140-142	C ₁₇ H ₁₅ FN ₃ O ₂ S	80	56,92	4,19	15,64	8,93	56,97	4,22	15,63	8,95

Таблиця 2. Фізико-хімічні константи 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанолів



Сполука	R ₁	R ₂	R ₃	Т пл., °С	Брутто формула	Вихід, %	Знайдено, %				Обчислено, %			
							С	Н	Н	С	С	Н	Н	С
22	3-F	NH ₂	феніл	107-109	C ₁₆ H ₁₅ FN ₃ OS	70	58,12	4,55	16,92	9,69	58,17	4,58	16,96	9,71
23	3-F	NH ₂	2-бромфеніл	77-79	C ₁₆ H ₁₄ BrFN ₃ OS	67	46,91	3,42	13,62	7,81	46,95	3,45	13,69	7,83
24	3-F	NH ₂	2-фторфеніл	148-150	C ₁₆ H ₁₄ F ₂ N ₃ OS	64	55,06	4,02	16,04	9,18	55,16	4,05	16,08	9,20
25	3-F	NH ₂	3-фторфеніл	134-136	C ₁₆ H ₁₄ F ₂ N ₃ OS	71	55,11	4,02	16,05	9,17	55,16	4,05	16,08	9,20
26	3-F	NH ₂	4-фторфеніл	211-214	C ₁₆ H ₁₄ F ₂ N ₃ OS	68	55,14	4,03	16,07	9,21	55,16	4,05	16,08	9,20
27	3-F	NH ₂	4-метоксифеніл	124-126	C ₁₇ H ₁₇ FN ₃ O ₂ S	65	56,55	4,74	15,51	8,87	56,65	4,75	15,55	8,90
28	4-F	CH ₃	феніл	105-107	C ₁₇ H ₁₆ FN ₃ OS	79	61,77	4,92	12,74	9,71	61,99	4,90	12,76	9,73
29	4-F	CH ₃	2-бромфеніл	93-95	C ₁₇ H ₁₅ BrFN ₃ OS	66	50,12	3,68	10,25	7,82	50,01	3,70	10,29	7,85
30	4-F	CH ₃	3-фторфеніл	96-98	C ₁₇ H ₁₅ F ₂ N ₃ OS	67	58,77	4,33	12,06	9,21	58,78	4,35	12,10	9,23

Продовження таблиці 2.

Сполука	R ₁	R ₂	R ₃	Т пл., °С	Брутто формула	Ви-хід, %	Знайдено, %				Обчислено, %			
							C	H	N	S	C	H	N	S
31	4-F	CH ₃	4-фторфеніл	112-114	C ₁₇ H ₁₅ F ₂ N ₃ OS	68	58,66	4,31	12,03	9,25	58,78	4,35	12,10	9,23
32	4-F	CH ₃	4-метоксифеніл	108-110	C ₁₈ H ₁₈ FN ₃ O ₂ S	60	60,02	5,05	11,55	8,88	60,15	5,05	11,69	8,92
33	4-F	NH ₂	феніл	101-103	C ₁₆ H ₁₅ FN ₄ OS	68	58,03	4,61	16,53	9,72	58,17	4,58	16,56	9,71
34	4-F	NH ₂	2-бромфеніл	100-102	C ₁₆ H ₁₄ BrFN ₄ OS	69	46,99	3,44	13,72	7,85	46,95	3,45	13,69	7,83
35	4-F	NH ₂	3-фторфеніл	108-110	C ₁₆ H ₁₄ F ₂ N ₄ OS	69	46,95	3,44	13,65	7,85	46,95	3,45	13,69	7,83
36	4-F	NH ₂	4-фторфеніл	98-100	C ₁₆ H ₁₄ F ₂ N ₄ OS	70	46,92	3,41	13,62	7,81	46,95	3,45	13,69	7,83
37	4-F	NH ₂	4-метоксифеніл	102-104	C ₁₇ H ₁₇ FN ₄ O ₂ S	62	56,64	4,71	15,52	8,45	56,65	4,75	15,55	8,50

7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 1H), 6.04 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.18 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.66 – 3.50 (m, 2H).

Сполука 24 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.74 (dt, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.56 (dt, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 2H), 7.33 (tdd, $J = 7.4, 4.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.26 (td, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.25 – 7.10 (m, 2H), 6.04 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.19 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.61 (qd, $J = 12.5, 7.0$ Hz, 2H).

Сполука 25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.74 (dt, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.56 (dt, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.51 (td, $J = 7.5, 5.0$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 7.5, 5.0$ Hz, 1H), 7.28 – 7.16 (m, 3H), 7.10 – 7.01 (m, 1H), 6.04 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.03 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.58 (qd, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 2H).

Сполука 26 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.51 (dd, $J = 12.5, 7.0$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.05 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.06 – 7.16 (m, 2H), 7.16 – 7.25 (m, 1H), 7.38 – 7.47 (m, 2H), 7.51 (td, $J = 7.5, 5.0$ Hz, 1H), 7.56 (dt, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.74 (dt, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H).

Сполука 27 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.48 (dd, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 5.05 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.86 – 6.93 (m, 2H), 7.13 – 7.23 (m, 1H), 7.23 – 7.30 (m, 2H), 7.46 – 7.60 (m, 2H), 7.74 (dt, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H).

Сполука 28 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.53 (dd, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.63 (dd, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.00 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.20 – 7.32 (m, 2H), 7.28 – 7.37 (m, 1H), 7.32 – 7.43 (m, 4H), 7.86 – 7.94 (m, 2H).

Сполука 29 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.50 – 3.65 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.66 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.19 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.20 – 7.30 (m, 3H), 7.30 – 7.41 (m, 2H), 7.52 – 7.59 (m, 1H), 7.87 – 7.95 (m, 2H).

Сполука 30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.51 – 3.67 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 4.61 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.05 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.01 – 7.10 (m, 1H), 7.17 – 7.29 (m, 4H), 7.39 (td, $J = 7.5, 5.0$ Hz, 1H), 7.90 (ddt, $J = 6.8, 5.0, 1.5$ Hz, 2H).

Сполука 31 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.49 – 3.66 (m, 5H), 4.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.05 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H),

7.06 – 7.16 (m, 2H), 7.20 – 7.29 (m, 2H), 7.41 (ddt, $J = 6.8, 5.1, 1.5$ Hz, 2H), 7.90 (ddt, $J = 6.8, 5.0, 1.5$ Hz, 2H).

Сполука 32 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.48 – 3.64 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.05 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.86 – 6.93 (m, 2H), 7.20 – 7.30 (m, 4H), 7.90 (ddt, $J = 6.8, 5.0, 1.5$ Hz, 2H).

Сполука 33 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.51 (dd, $J = 12.3, 7.0$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.00 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.25 – 7.43 (m, 7H), 7.73 (ddt, $J = 6.7, 5.0, 1.5$ Hz, 2H).

Сполука 34 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.54 (dd, $J = 12.3, 7.0$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.18 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.22 – 7.41 (m, 5H), 7.51 – 7.59 (m, 1H), 7.68 – 7.77 (m, 2H).

Сполука 35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.53 (dd, $J = 12.3, 7.0$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.03 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.01 – 7.10 (m, 1H), 7.18 – 7.34 (m, 4H), 7.39 (td, $J = 7.5, 5.0$ Hz, 1H), 7.76 (ddt, $J = 6.6, 4.9, 1.5$ Hz, 2H).

Сполука 36 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.51 (dd, $J = 12.5, 7.0$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.05 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.06 – 7.16 (m, 2H), 7.24 – 7.34 (m, 2H), 7.42 (ddt, $J = 6.7, 5.0, 1.5$ Hz, 2H), 7.76 (ddt, $J = 6.6, 4.9, 1.5$ Hz, 2H).

Сполука 37 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.50 (dd, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 5.05 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.86 – 6.93 (m, 2H), 7.23 – 7.30 (m, 2H), 7.26 – 7.35 (m, 2H), 7.70 – 7.78 (m, 2H).

Висновки

1. Уперше дослідили реакції 5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіолу, 5-(4-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіолу, 5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу та 5-(4-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу з деякими алкілюючими агентами (2-бром-1-фенілетаном, 2-бром-1-(2-бромфеніл)етаном, 2-бром-1-(2-,3-,4-фторфеніл)етаном та 2-бром-1-(4-метоксифеніл)етаном),

синтезували ряд нових 2-((5-(3-, 4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів.

2. Дослідили відновлення останніх, за результатами експерименту синтезували ряд нових 2-((5-(3-, 4-фторфеніл)-4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанолів. Будова всіх сполук доведена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Бігдан О. А., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Бигдан А. А., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about the author:

Bihdan O. A., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Бігдан О. А., Парченко В. В. Фізико-хімічні властивості S-похідних 5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10. №2(24). С. 135–140. doi: 10.14739/2409-2932.2017.2.103517
- [2] Бігдан О. А., Парченко В. В. Синтез та фізико-хімічні властивості деяких похідних 5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіолу. *Фармацевтичний журнал*. 2017. №2. С. 38–47.
- [3] Бігдан О. А., Парченко В. В. Нові 5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіопохідні – потенційні біологічно активні сполуки. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: збірник наукових праць. Харків, 2018. Вип. 5. С. 49–51.
- [4] Бігдан О. А., Парченко В. В. Деякі похідні 5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіолу – основа пошуку біологічно активних сполук. *Теоретичні та прикладні аспекти розвитку науки*: матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції. Київ, 2017. Ч. 3. С. 10.
- [5] Бігдан О. А., Парченко В. В. Дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей нових похідних 5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакоterapiї і призначення лікарських засобів*. Харків, 2019. Т. 2. С. 49–50.
- [6] Ересько А. Б., Толкунов В. С., Толкунов С. В. Синтез производных 6-(4-хлорфеніл)-3-метил-9- R -12Н-бензо[4,5]фуоро[3,2-е][1,2,4]тріазоло[4,3b][1,2]діазепінов. *Наук. праці Донецького нац. тех. ун-ту. Серія: Хімія і хімічна технологія*. 2010. Вип. 15. С. 26–31.
- [7] Ильиных Е. С., Ким Д. Г. Синтез и иодциклизация 4-метил-3-((2E{2Z})-3-хлор-2-пропенил)-тіо-1,2,4-тріазолов. *Бутлеровские сообщения*. 2011. Т. 26. №12. С. 6–9.
- [8] Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, які містять ядро фурану: дис.... канд. фармацевт. наук. Київ, 2006. 207 с.
- [9] Парченко В. В. Противірусна активність похідних 1,2,4-тріазолу. *Фармацевтичний журнал*. 2011. №3. С. 49–53.
- [10] Пругло Є. С. Синтез та біологічні властивості 3-S-заміщених 5-Alk, -Ar, -Het-4(H)-R-1,2,4-тріазолу: дис. ... док. фармацевт. наук. Запоріжжя, 2019. 490 с.
- [11] Danilchenko D. M., Parchenko V. V. Antimicrobial activity of new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Запорожский медицинский журнал*. 2017. Т. 19. №1(100). С. 105–107. doi: 10.14739/2310-1210.2017.1.91735
- [12] Parchenko V.V. Synthesis, physico-chemical and biological properties of the 1,2,4-triazole-3-thione 5-furil derivatives: *dis. Dr. of Pharm. Sciences*. Zaporizhnya, 2014. 361 p.
- [13] Bihdan O. A., Parchenko V. V. Some aspects of synthesis 3-(2-florphenyl)-6-R₁[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]thiadiazole and 3-(2-, 3-florphenyl)-6-R₂-7H[1,2,4]triazolo[1,3,4]thiadiazines. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2018. № 9(3). P. 463–470.
- [14] Studying Of 2-((5-R-4-R₁-4H-1,2,4-Triazole-3-yl)Thio)Acetic Acid Salts Influence On Growth And Progress Of Blackberries (KIOWA Variety) Propagules / R. O. Shcherbyna, D. M. Danilchenko, V. V. Parchenko, et al. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2017. № 8(3). P. 975–979.

References

- [1] Bihdan, O. A., & Parchenko, V. V. (2017) Fyzyko-khimichni vlastyivosti S-pokhidnykh 5-(3-florfenil)-4-amino-1,2,4-triazol-3-tiolu [Physical-chemical properties of 5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol S-derivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 10, 2(24), 135–140. doi: 10.14739/2409-2932.2017.2.103517 [in Ukrainian].
- [2] Bihdan, O. A., & Parchenko, V. V. (2017) Syntez ta fyzyko-khimichni vlastyivosti deiakykh pokhidnykh 5-(3-florfenil)-4-metyl-1,2,4-triazol-3-tiolu [Synthesis and physical-chemical properties of some 5-(3-fluorophenyl)-4-methyl-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives]. *Farmatsyevychnyi zhurnal*, 2. 38–47. [in Ukrainian].
- [3] Bihdan, O. A., & Parchenko, V. V. (2018) Novi 5-(2-, 3-, 4-florfenil)-4-amino-1,2,4-triazol-3-tiopokhidni – potentsiini biolohichno aktyvni spulky [New 5-(2-, 3-, 4-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thio derivatives – potential biologically active compounds]. *Suchasni dosiahnennia farmatsyevychnoi tekhnologii i biotekhnologii*, 5, (P. 49–51). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [4] Bihdan, O. A., & Parchenko, V. V. (2017) Deiaki pokhidni 5-(3-florfenil)-4-metyl-1,2,4-triazol-3-tiolu – osnova poshuku biolohichno aktyvnykh spulok [Some derivatives of 5-(3-fluorophenyl)-4-methyl-1,2,4-triazole-3-thiol are the basis for the search for biologically active compounds]. *Teoretychni ta prykladni aspekty rozvytku nauky*. Proceedings of the 3rd International Scientific and Practical Conference. (Part 3), (P. 10). Kyiv. [in Ukrainian].
- [5] Bihdan, O. A., & Parchenko, V. V. (2019) Doslidzhennia fyzyko-khimichnykh ta biolohichnykh vlastyivostei novykh pokhidnykh 5-(2-, 3-, 4-florfenil)-4-amino-1,2,4-triazol-3-tioliv [Investigation of physicochemical and biological properties of new derivatives of 5-(2-, 3-, 4-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiols]. *Liky – liudyni. Suchasni problemy farmakoterapii i pryznachennia likarskykh zasobiv*, (Vol. 2), (P. 49–50). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [6] Eres'ko, A. B., Tolkunov, V. S., & Tolkunov, S. V. (2010) Sintez proizvodnykh 6-(4-khlorfenil)-3-metil-9-R-12N-benzo[4,5]furo[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3b][1,2]diazepinov [Synthesis of 6-(4-chlorophenyl)-3-methyl-9-R-12H-benzo [4,5] furo [3,2-e] [1,2,4] triazolo [4,3b] [1, 2] diazepines]. *Naukovi pratsi Donetskoho natsionalnoho tekhnichnoho universytetu. Seriya. Khimiia i khimichna tekhnologiya*, (Vyp. 15), P. 26–31. [in Russian].
- [7] Il'nykh, Ye. S., & Kim, D. G. (2011) Sintez i iodicikliziatsiya 4-metil-3-((2E{2Z})-3-khlor-2-propenil)-tio-1,2,4-triazolov [Synthesis and iodocyclization of 4-methyl-3-((2E {2Z}) -3-chloro-2-propenyl) -thio-1,2,4-triazoles]. *Butlerovskie soobshcheniya*, 26(12), 6–9. [in Russian].
- [8] Parchenko, V. V. (2006) *Syntez, fyzyko-khimichni ta biolohichni vlastyivosti pokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tionu, yakii mistyat yadro furanu* (Dis... kand. farm. nauk). [Synthesis, physical, chemical and biological properties of derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione containing the core of furan. Dr. farm. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [9] Parchenko, V. V. (2011) Protyvirusna aktyvnist pokhidnykh 1,2,4-triazolov [Antiviral activity of 1,2,4-triazolol]. *Farmatsyevychnyi zhurnal*, 3, 49–53. [in Ukrainian].
- [10] Pруhlo, Ye. S. (2019) *Syntez ta biolohichni vlastyivosti 3-S-zamishchenykh 5-Alk, -Ar, -Het-4(H)-R-1,2,4-triazolov* (Dis. dokt. farm. nauk). [Synthesis and Biological Properties of 3-S-Substituted 5-Alk, -Ar, -Het-4 (H) -R-1,2,4-Triazole. Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [11] Danilchenko, D. M., & Parchenko, V. V. (2017) Antimicrobial activity of new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Zaporozhye medical journal*, 19, 1(100), 105–107. doi: 10.14739/2310-1210.2017.1.91735
- [12] Parchenko, V. V. (2014) *Syntez, peretvorennia, fyzyko-khimichni ta biolohichni vlastyivosti v riadi 5-furylzamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tioniv* (Dis. dokt. farm. nauk). [Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties in the number of 5-furylsubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [13] Bihdan, O. A., & Parchenko, V. V. (2018) Some aspects of synthesis 3-(2-florphenyl)-6-R₁[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]thiadiazole and 3-(2-, 3-florphenyl)-6-R₂-7H[1,2,4]triazolo[1,3,4]thiadiazines. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 9(3), 463–470.
- [14] Shcherbyna, R. O., Danilchenko, D. M., Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., Knysh, E. H., Hromykh, N. A., & Lyholat, Yu. V. (2017) Studying Of 2-((5-R-4-R₁-4H-1,2,4-Triazole-3-yl)Thio)Acetic Acid Salts Influence On Growth And Progress Of Blackberries (KIOWA Variety) Propagules. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 8(3), 975–979.



Створення, дослідження фізичних і хімічних властивостей 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних)кислот і солей 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот

Т. В. Ігнатова^{A-C,D,F}, А. Г. Каплаушенко^{C,E,F}, Ю. С. Фролова^{*A,C-F}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Синтезом тіопохідних, що містять 1,2,4-тріазол, займається велика кількість вітчизняних і закордонних вчених-синтетиків. Створено величезний масив лікарських засобів на основі 3-тіо-1,2,4-тріазолу, серед них – ітраконазол, флуконазол, вориконазол, летрозол, тіотриазолам. Виявлено, що найбільша кількість лікарських засобів на основі цієї гетероциклічної системи створена на основі солей 1,2,4-тріазолу, тому синтез кислот і солей, похідних 1,2,4-тріазолу, є актуальним.

Мета роботи – цілеспрямований пошук і створення нових біологічно активних сполук, похідних 5-фенетил-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів, що мають низькі показники токсичності, а також встановлення їхніх фізико-хімічних параметрів.

Матеріали та методи. Температуру плавлення визначили капілярним способом на приладі ПТП. Елементний склад сполук встановили на елементному аналізаторі Elementar Vario L cube (Elementar Vario, Німеччина). ІЧ-спектри синтезованих сполук записані на спектрофотометрі Specord 200 (Specord, Німеччина) в ділянці 4000–500 см⁻¹. ¹H ЯМР-спектри реєстрували на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу «Varian VXR-300» (Varian, США) і розшифровували за допомогою комп'ютерної програми ADVASP 143. Хромато-мас-спектральні дослідження здійснили на рідинному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC (Agilent Technologies, США) з обладнанням мас-спектрометром Agilent 6120.

Результати. Запропонували 2 способи отримання 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних) кислот. На наступному етапі отримали солі 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот, взаємодією 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот із солями Cu²⁺, K⁺ та Na⁺ у лужному середовищі або метиламіном (етиламіном, бутиламіном) у спиртовому середовищі. Будову всіх синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням елементного аналізу, ІЧ-спектрофотометрією та ¹H ЯМР-спектрометрією, а їхню індивідуальність – хроматографічно.

Висновки. Під час синтетичних досліджень одержали 12 нових, не описаних раніше сполук. Розроблено препаративні методики синтезу 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних)кислот і солей 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот. Структуру синтезованих сполук підтверджено за допомогою комплексу сучасних методів дослідження.

Создание, исследование физических и химических свойств 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних)кислот и солей 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот

Т. В. Ігнатова, А. Г. Каплаушенко, Ю. С. Фролова

Синтезом тиопроизводных, содержащих 1,2,4-тріазол, занимается большое количество отечественных и зарубежных ученых-синтетиков. Создан огромный массив лекарственных средств на основе 3-тіо-1,2,4-тріазола, среди которых итраконазол, флуконазол, вориконазол, летрозол, тиотриазолам. Установлено, что наибольшее количество лекарственных средств на основе названной гетероциклической системы создано на основе солей 1,2,4-тріазола, поэтому актуальным остается синтез кислот и солей, производных 1,2,4-тріазола.

Цель работы – целенаправленный поиск и создание новых биологически активных соединений, производных 5-фенетил-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів, которые проявляют низкие показатели токсичности, а также установление их физико-химических параметров.

Материалы и методы. Температура плавления определена капілярным способом на приборе ПТП. Элементный состав соединений установлен на элементном анализаторе Elementar Vario L cube (Elementar Vario, Германия). ИК-спектры синтезированных соединений записаны на спектрофотометре Specord 200 (Specord, Германия) в области 4000–500 см⁻¹. ¹H ЯМР-спектры зарегистрированы.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ

УДК: 547.792'292+547.792'292-38].05.03/.04
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.2.170973



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/170973>

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 123–128

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, синтез, фізичні та хімічні властивості.

*E-mail: yuliia_hulina@ukr.net.

Надійшла до редакції: 12.04.2019 // Після доопрацювання: 07.05.2019 // Прийнято до друку: 14.05.2019

стрированы на спектрофотометре ядерного магнитного резонанса «Varian VXR-300» (Varian, США) и расшифрованы с помощью компьютерной программы ADVASP 143. Хромато-масс-спектральные исследования проведены на жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity HPLC (Agilent Technologies, США) с оборудованным масс-спектрометром Agilent 6120.

Результаты. Предложены 2 способа получения 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)этановых(пропановых, бензойных) кислот. На следующем этапе получены соли 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)этановых кислот, взаимодействием 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)этановых кислот с солями Cu^{2+} , K^+ и Na^+ в щелочной среде или метиламином (этиламиноном, бутиламиноном) в спиртовой среде. Строение всех синтезированных соединений подтверждено комплексным использованием элементного анализа, ИК-спектрофотометрией и ^1H ЯМР-спектрометрией, а их индивидуальность – хроматографически.

Выводы. В ходе синтетических исследований получили 12 новых, не описанных ранее соединений. Разработаны препаративные методики синтеза 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)этановых(пропановых, бензойных)кислот и солей 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)этановых кислот. Структура синтезированных соединений подтверждена с помощью комплекса современных методов исследования.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, синтез, физические и химические свойства.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 123–128

Creation, study of physical and chemical properties of 2-((4-*R*-5-phenethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic(propanoic, benzoic)acids and salts of 2-((4-*R*-5-phenethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid

T. V. Ihnatova, A. H. Kaplaushenko, Yu. S. Frolova

A large number of native and foreign scientists are involved in the synthesis of 3-thio-1,2,4-triazole. Today, a huge number of drugs based on 3-thio-1,2,4-triazole has been created, including itraconazole, fluconazole, voriconazole, letrozole, thiotriazoles. It was revealed that the largest number of drugs based on the above-mentioned heterocyclic system is based on the salts of 1,2,4-triazole, therefore, the synthesis of acids and salts of 1,2,4-triazole is relevant.

The purpose of the work is targeted search and creation of new biologically active compounds, derivatives of 5-phenethyl-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-thioles, which exhibit low toxicity, as well as establishment of their physical-chemical properties.

Materials and methods. The melting point has been determined by the capillary method on the PTP device. The elemental composition of the compounds has been determined on the elemental analyzer Elementar Vario L cube (Elementar Vario, Germany). The IR spectra of the synthesized compounds have been recorded on a Specord 200 (Specord, Germany) spectrophotometer in the range of 4000–500 cm^{-1} . The ^1H NMR spectra have been recorded on a Varian VXR-300 (Varian, USA) nuclear magnetic resonance spectrophotometer and decoded using the ADVASP 143 computer program. Chromato-mass spectral studies have been performed on Agilent 1260 Infinity HPLC (Agilent Technologies, USA) liquid chromatograph equipped with an Agilent 6120 mass spectrometer.

Results. Two methods for the creation of 2-((4-*R*-5-phenethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic(propanoic, benzoic)acids have been proposed. At the next stage, salts of 2-((4-*R*-5-phenethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acids were obtained by the interaction of 2-((4-*R*-5-phenethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acids with salts of Cu^{2+} , K^+ and Na^+ in an alkaline medium or with methylamine (ethylamine, butylamine) in an alcohol medium. The structure of all synthesized compounds was confirmed by the complex use of elemental analysis, IR spectrophotometry and ^1H NMR spectrometry, and their individuality was proved chromatographically.

Conclusions. During the synthetic studies 12 new, not previously described compounds were received. Preparative synthesis procedures for 2-((4-*R*-5-phenethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic(propanoic, benzoic)acids and salts of 2-((4-*R*-5-phenethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acids were created. The structure of the synthesized compounds was confirmed using a complex of modern research methods.

Key words: 1,2,4-triazole, synthesis, physical and chemical properties.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (2), 123–128

Синтезом тіопохідних, що містять 1,2,4-тріазол, займається велика кількість вітчизняних [1–3] і закордонних учених-синтетиків [4–6]. Основними перевагами синтезованих сполук, похідних названого гетероциклу, є широкий спектр біологічної активності та низькі показники гострої токсичності. Виходячи з цього, створено величезний масив лікарських засобів, на основі 3-тіо-1,2,4-тріазолу, серед них – ітраконазол [7], флуконазол [8], вориконазол [9], летрозол [10], тіотріазолам [11].

Провівши аналіз фармацевтичного ринку України та інших країн, виявили, що найбільша кількість лікарських засобів на основі цієї гетероциклічної системи створена на основі солей 1,2,4-тріазолу [12,13]. Цей факт вказує, що синтез кислот і надалі солей, похідних 1,2,4-тріазолу, є актуальним і має важливе практичне значення.

Мета роботи

Цілеспрямований пошук і створення нових біологічно активних сполук, похідних 5-фенетил-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів, що мають низькі показники токсичності, а також встановлення їхніх фізико-хімічних параметрів.

Матеріали і методи дослідження

Всі розчинники і реагенти було придбано у комерційних постачальників (країна виробник: Німеччина, США) та використані без додаткового очищення. Застосовані у даній роботі хімічні реактиви використано з маркуванням чисті для аналізу (ч.д.а.) або хімічно чисті (х.ч.).

Фізико-хімічні властивості сполук дослідили методами, що наведені у Державній Фармакопеї України [14,15].

Температуру плавлення визначили капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М) [14,15].

Елементний склад сполук встановили на елементному аналізаторі Elementar Vario L cube (CHNS) (Elementar Vario, Німеччина) (стандарт – сульфаніламід).

ІЧ-спектри синтезованих сполук записали у таблетках калію броміду (концентрація речовини 1 %) на спектрофотометрі Specord 200 (Specord, Німеччина) в ділянці 4000–500 см⁻¹ (умови сканування: щільова програма 3.0, постійна часу – τ = 3 с, час сканування 33 хв). Таблетки приготовані спільним розтиранням 200 мг калію броміду і 2 мг досліджуваної сполуки з наступним пресуванням.

¹H ЯМР-спектри реєстрували на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу «Varian VXR-300» (Varian, США), розчинник – DMSO-D₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Розшифрували за допомогою комп'ютерної програми ADVASP 143.

Хромато-мас-спектральні дослідження здійснили на рідинному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC (Agilent Technologies, США) з обладнанням мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспрєї (ESI)) [16].

Результати та їх обговорення

2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанові(пропанові, бензойні)кислоти (сполуки 7-12, *рис. 1*) отримали 2 способами: кислотним і лужним гідролізом 2-(5-фе-

нетил-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)нітрилів (1–6). При цьому потрібно наголосити, що гідроліз із кислотою хлоридною дає вищі виходи цільового продукту та може бути рекомендований вченим-синтетикам як препаративний.

2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанові(пропанові, бензойні)кислоти (сполуки 7–12, *табл. 1*) є білими (7, 11) і жовтими (8, 9, 10, 12) кристалічними речовинами, що розчинні в розчинах лугів і в органічних розчинниках, нерозчинні у воді. Для дальшого аналізу сполуки (7–12) перекристалізовані з етанолу.

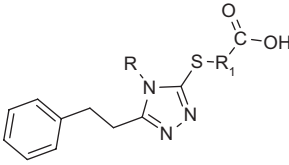
Солі 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот (сполуки 13–18, *рис. 2*) отримують взаємодією 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот (сполуки 8, 10) із солями Cu²⁺, K⁺ та Na⁺ в лужному середовищі (сполуки 13–15) або метиламіном (етиламіном, бутиламіном) у спиртовому середовищі (сполуки 16–18) при випаровуванні розчинника надалі (*рис. 2*)

Солі 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот (сполуки 13–18, *табл. 2*) представлені коричневими (13, 14, 16), зеленою (15), жовтою (17) і помаранчевою (18) кристалічними речовинами, які розчинні у воді й органічних розчинниках. Для дальшого аналізу синтезовані сполуки перекристалізовані з суміші етанол – вода 1:1.

Експериментальна частина

2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних)кислот (сполуки 7–12).

Таблиця 1. Фізико-хімічні властивості 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних)кислот (7–12)



Сполука	R	R ₁	T _{пл.} , °C	Брутто-формула	Вихід, %	
					1 (NaOH)	2 (HCl)
7	H	(CH ₂) ₂	110–111	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	7	90
8	C ₂ H ₅	CH ₂	186–187	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂ S		78
9	H	C ₆ H ₄ -2	171–172	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	10	39
10	C ₆ H ₅	CH ₂	138–140	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ S		82
11	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ -2	125–126	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	15	86
12	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -2	164–165	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₂ S		43

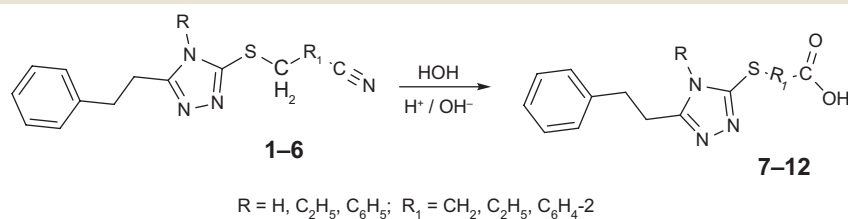
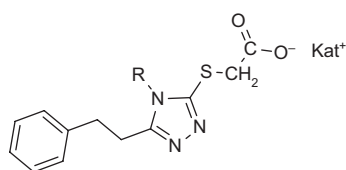


Рис. 1. Схема отримання 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних)кислот.

Таблиця 2. Фізико-хімічні властивості солей 2-((4-R-5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот (13–18)



Сполука	R	Kat ⁺	T _{пл.} , °C	Брутто-формула	Вихід, %
13	C ₆ H ₅	Na ⁺	126–128	C ₁₈ H ₁₆ N ₃ NaO ₂ S	70
14	C ₆ H ₅	K ⁺	97–98	C ₁₈ H ₁₆ KN ₃ O ₂ S	88
15	C ₂ H ₅	Cu ²⁺	155–157	C ₂₆ H ₂₀ CuN ₆ O ₄ S ₂	48
16	C ₂ H ₅	CH ₃ N ⁺ H ₃	142–143	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	42
17	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅ N ⁺ H ₃	83–85	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	64
18	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉ N ⁺ H ₃	143–145	C ₁₈ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	73

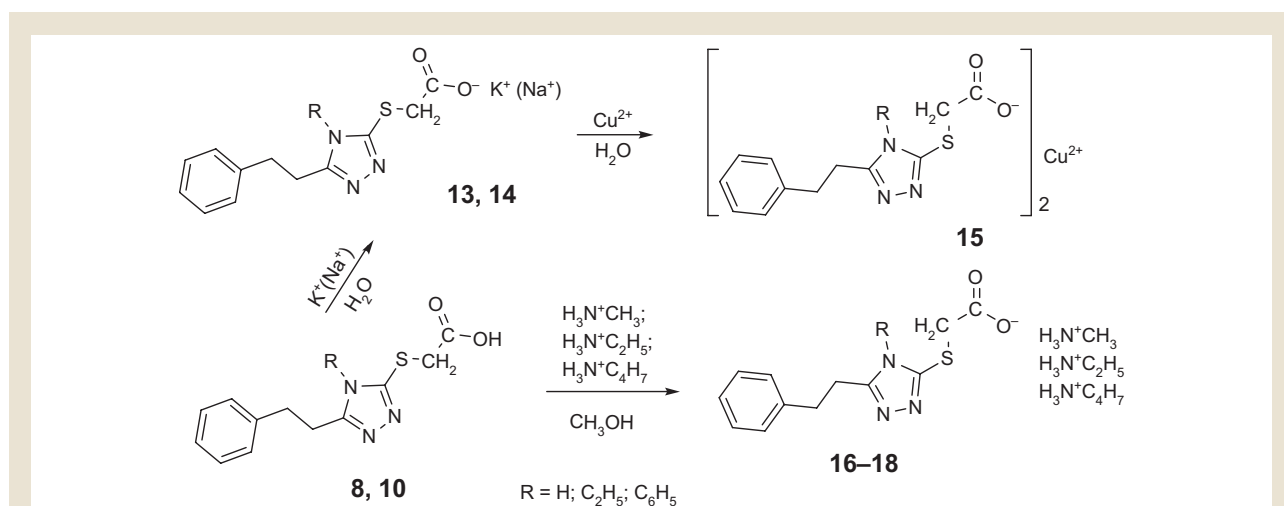


Рис. 2. Схема отримання солей 2-((4-R-5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот.

Спосіб А (сполуки 7–12). 0,1 моль 2-(5-фенетил-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіонітрилу змішують з 240 мл кислоти хлоридної, реакційну суміш збовтують, поки тверда речовина повністю не розчиниться. Суміш залишають при кімнатній температурі 5 діб. Надалі до розчину додають 1 л води та екстрагують ефіром: спочатку по 200 мл, потім трьома порціями по 125 мл. Ефір відганяють на паровій бані. Синтезовані кислоти розчинні в розчинах лугів і в органічних розчинниках, не розчинні у воді. Для дальшого аналізу сполуки (7–12) перекристалізовані з етанолу.

Спосіб Б (сполуки 7, 9, 11). В круглодонну колбу зі зворотним холодильником додають 1 моль 2-(5-фенетил-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіонітрилу та 2 моль 25 % водного розчину натрій гідроксиду, кип'ятять до припинення виділення аміаку. Під час охолодження водний розчин підкислюють 20 % кислотою сульфатною. Синтезовані кислоти (7, 9, 11), відфільтровують, промивають водою та перекристалізовують з етанолу.

Солі 2-((4-R-5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот (сполуки 13–18). У круглодонну колбу

завантажують 0,01 моль 2-((4-R-5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанової кислоти, 0,01 моль водного розчину лугу (для сполук 13–14) та 0,005 моль солі Купруму (сполука 15). Для сполук 16–18 до 0,01 моль кислоти (сполуки 8, 10) додають 50 мл метилового спирту та 0,01 моль розчину метиламіну, етиламіну або бутиламіну відповідно. Отримані суміші нагрівають до повного розчинення. Після охолодження розчинник випаровують. Для дальшого аналізу синтезовані сполуки перекристалізовані із суміші етанол – вода 1:1.

Будову всіх синтезованих сполук (7–18) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (табл. 3), ІЧ-спектрофотометрією (табл. 4) та ¹H ЯМР-спектрометрією (табл. 5), а їхню індивідуальність – хроматографічно (табл. 1, 2). Проаналізувавши результати елементного аналізу, виявили, що вони повністю відповідають структурі синтезованих молекул.

В ІЧ-спектрах сполук 7-18 (табл. 4) виявили смуги поглинання -C=N- груп у циклі при 1555–1483 см⁻¹, смуги поглинання ароматичного кільця при 1610–1590 см⁻¹, си-

Таблиця 3. Результати визначення елементного аналізу 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних)кислот (7–12) і солей 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот (13–18)

Сполука	Знайдено, %				Розраховано, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
7	56,32	5,43	14,17	11,58	56,30	5,45	15,15	11,56
8	57,70	5,89	14,44	11,02	57,71	5,88	14,42	11,00
9	62,74	4,67	12,93	9,83	62,75	4,65	12,91	9,85
10	63,72	5,04	12,39	9,47	63,70	5,05	12,38	9,45
11	64,59	5,40	11,90	13,09	64,57	5,42	11,89	9,07
12	68,83	4,75	10,49	7,97	68,81	4,77	10,47	7,99
13	–	–	11,66	8,84	59,82	4,46	11,63	8,87
14	–	–	11,11	8,47	57,27	4,27	11,13	8,49
15	–	–	12,92	9,85	44,23	3,71	12,90	9,84
16	61,62	6,01	15,15	8,68	61,60	5,99	15,12	8,65
17	62,82	5,82	14,64	8,37	62,81	5,80	14,65	8,38
18	59,32	7,75	15,38	8,82	59,31	7,74	15,37	8,80

Таблиця 4. Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних)кислот (7–12) і солей 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот (13–18)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹				
	ν_{C-N} цикл.	ν_{Ar}	ν_{C-S}	$\nu^{s/as}_{COO^-}$	$\nu^{s/as}_{CH_2}$
7	1485	1610	690	1435/1621	–
8	1505	1595	600	1420/1610	2864/2940
9	1555	1605	680	1430/1621	–
10	1483	1590	678	1445/1600	2850/2940
11	1510	1612	693	1400/1615	2865/3000
12	1495	1598	690	1433/1620	2870/2840
13	1490	1610	689	1445/1600	–
14	1485	1605	685	1400/1625	2870/2940
15	1510	1600	690	1435/1615	–
16	1493	1590	685	1410/1610	2860/3000
17	1486	1598	680	1436/1621	–
18	1510	1605	675	1400/1610	–

Таблиця 5. ¹H ЯМР спектри 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних)кислот (7–12) і солей 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот (13–18)

Сполука	ПМП (δ, м. ч., ТМС)
7	2.85–3.32 (8H, м, 4(CH ₂)); 7.25–7.30 (5H, м, C ₆ H ₅); 12.22 (1H, с, COOH)
8	1.31 (2H, м, CH ₃); 2.80–4.13 (6H, м, 3(CH ₂)); 7.22–7.26 (5H, м, C ₆ H ₅); 12.70 (1H, с, COOH)
9	2.80–2.90 (4H, м, 2(CH ₂)); 7.22–7.28 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.60–8.20 (4H, м, C ₆ H ₄); 11.17 (1H, с, COOH)
10	2.82–4.13 (6H, м, 3(CH ₂)); 7.20–7.75 (10H, м, 2(C ₆ H ₅)); 12.70 (1H, с, COOH)
11	1.29 (3H, м, CH ₃); 2.80–4.20 (6H, м, 3(CH ₂)); 7.22–8.26 (10H, м, 2(C ₆ H ₅)); 12.75 (1H, с, COOH)
12	2.80–2.90 (4H, м, 2(CH ₂)); 7.20–7.65 (10H, м, 2(C ₆ H ₅)); 7.70–8.40 (4H, м, C ₆ H ₄); 12.70 (1H, с, COOH)
13	2.80–4.02 (6H, м, 3(CH ₂)); 7.22–7.65 (10H, м, C ₆ H ₅)
14	1.31 (2H, с, CH ₃); 2.82–4.12 (8H, м, 4(CH ₂)); 7.19–7.23 (5H, м, C ₆ H ₅)
15	1.41 (2H, с, CH ₃); 2.78–4.05 (8H, м, 4(CH ₂)); 7.25–7.30 (5H, м, C ₆ H ₅)
16	1.31 (2H, с, CH ₃); 2.84–4.10 (8H, м, 4(CH ₂)); 7.21–7.25 (5H, м, C ₆ H ₅)
17	2.80–4.08 (6H, м, 3(CH ₂)); 7.20–7.70 (10H, м, 2(C ₆ H ₅))
18	1.42 (2H, с, CH ₃); 2.80–4.15 (8H, м, 4(CH ₂)); 7.20–7.27 (5H, м, C ₆ H ₅)

метричної CH₂-групи при 2870–2850 см⁻¹, асиметричної CH₂-групи при 3000–2840 см⁻¹ і, найголовніше, смуги поглинання симетричної/асиметричної COO-групи в межах 1445–1400 см⁻¹ / 1625–1600 см⁻¹ (табл. 4).

У ¹H ЯМР-спектрах синтезованих сполук (табл. 5) містяться сигнали протонів метиленових (2.80–4.12 м.ч.) і метильних (1.29–1.42 м.ч.) груп. Протон карбоксильної групи присутній у молекулах кислот (7–12) при (11.17–12.75 м.ч.). Сполуки 7–18 містять сигнали протонів ароматичного кільця (7.19–8.40 м.ч) (табл. 5).

Надалі планується дослідження біологічної дії всіх синтезованих сполук.

Висновки

1. Розробили препаративні методики синтезу 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних)кислот і солей 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот.

2. Структура синтезованих сполук підтверджена за допомогою комплексу сучасних методів дослідження: ІЧ-спектрофотометрії, ¹H ЯМР-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії та елементного аналізу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Ігнатова Т. В., заочний аспірант, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фізіологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Фролова Ю. С., асистент каф. фізіологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Игнатова Т. В., заочный аспирант, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
 Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. физиологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
 Фролова Ю. С., ассистент каф. физиологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Ihnatova T. V., Aspirant, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Kaplaushenko A. H., Dr.Hab., Head of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Frolova Yu. S., Assistant of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Практичне значення та застосування похідних 1,2,4-тріазолу : монографія / А. Г. Каплаушенко, Ю. Г. Самелюк, Ю. М. Кучерявий та ін. Запоріжжя, 2016. 178 с.
- [2] Hulina Yu. S., Kaplaushenko A. G. Synthesis, physical and chemical properties of 5-((1H-tetrazole-1-yl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-thiols and their chemical transformations. *Biopharmaceutical journal*. 2018. Т. 1. №10. P. 26–30.
- [3] Rud A. M., Kaplaushenko A. G., Yurchenko I. O. Synthesis, physical and chemical properties of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and its salts. *Запорожський медичний журнал*. 2018. Т. 20. №1(106). С. 105–109. doi: 10.14739/2310-1210.2018.1.122126
- [4] Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR studies of 1,2,4-triazole-5-substituted carboxylic acid bioisosteres as uric acid transporter 1 (URAT1) inhibitors for the treatment of hyperuricemia associated with gout / J.-W. Wu, L. Yin, Y.-Q. Liu, et al. *Biorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2019. Vol. 29. Issue 3. P. 383–388. doi: 10.1016/j.bmcl.2018.12.036
- [5] Eschenmoser-Coupling Reaction Furnishes Diazenyl-1,2,4-triazole-5(4H)-thione Derivatives / A. A. Hassan, N. K. Mohamed, A. A. Aly, et al. *ChemistrySelect*. 2019. Vol. 4. Issue 2. P. 465–468. doi: 10.1002/slct.201802870
- [6] Catalyst– and solvent-free synthesis of 2-fluoro-N-(3-methylsulfanyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)benzamide through a microwave-assisted fries rearrangement: X-ray structural and theoretical studies / R. Moreno-Fuquen, A. Arango-Daraviña, D. Becerra, et al. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*. 2019. Vol. 75. Part 3. P. 359–371. doi: 10.1107/S2053229619002572
- [7] The changes of antifungal susceptibilities caused by the phenotypic switching of *Candida* species in 229 patients with vulvovaginal candidiasis / Y. Tang, F. Yu, L. Huang, et al. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2019. Vol. 33. Issue 1. P. 644–668. doi: 10.1002/jcla.22644
- [8] Species distribution and antifungal drug susceptibilities of yeasts isolated from the blood samples of patients with candidemia / E. Lindberg, H. Hammarström, N. Ataollahy, et al. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9. Issue 1. P. 3838–3850. doi: 10.1038/s41598-019-40280-8
- [9] Gautier-Veyret E., Truffot A., Bailly S. Inflammation is a potential risk factor of voriconazole overdose in hematological patients. *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 2019. Vol. 33. Issue 2. P. 232–238. doi: 10.1111/fcp.12422
- [10] Randomized phase II study evaluating pabociclib in addition to letrozole as neoadjuvant therapy in estrogen receptor–positive early breast cancer: Pallet trial / S. Johnston, S. Puhalla, D. Wheatley, et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2019. Vol. 37. Issue 3. P. 178–189. doi: 10.1200/JCO.18.01624
- [11] Mitwally M. F., Casper R. F. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2001. Vol. 75. Issue 2. P. 305–309. doi: https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01705-2
- [12] Встановлення показників діуретичної дії (3-тіо-4-R-4H-1,2,4-тріазол-5-іл) (феніл)метанолів та їх похідних / А. М. Рудь, А. Г. Каплаушенко, Є. С. Пругло та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. №2. С. 215–219. doi: 10.14739/2409-2932.2018.2.134004
- [13] Гуліна Ю.С., Каплаушенко А. Г. Синтез і фізико-хімічні властивості 2-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних (пропанових), 2-, 4-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот та їх солей. *Актуальні питання*

фармацевтичної і медичної науки та практики. 2016. №2. С. 32–37. doi: 10.14739/2409-2932.2016.2.71115

- [14] Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». Харків: PIPEГ, 2001. 556 с.
- [15] Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». Харків: PIPEГ, 2004. 1 допов. 520 с.
- [16] Казіцина Л. А., Куплетская Н. Б. Применение УФ-, ИК-, ЯМР– и масс-спектрологии в органической химии. Москва: МГУ, 1979. 240 с.

References

- [1] Kaplaushenko, A. H., Sameliuk, Yu. H., & Kucheriavyi, Yu. M. (2016) *Praktychne znachennia ta zastosuvannia pokhidnykh 1,2,4-triazolu [Practical value and application of derivatives of 1,2,4-triazole]*. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [2] Hulina, Yu. S., & Kaplaushenko, A. G. (2018) Synthesis, physical and chemical properties of 5-((1H-tetrazole-1-yl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-thiols and their chemical transformations. *Biopharmaceutical journal*, 1(10), 26–30.
- [3] Rud, A. M., Kaplaushenko, A. G., & Yurchenko, I. O. (2018) Synthesis, physical and chemical properties of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and its salts. *Zaporozhye medical journal*, 20, 1(106), 105–109. doi: 10.14739/2310-1210.2018.1.122126
- [4] Wu, J.-W., Yin, L., Liu, Y.-Q., Zhang, H., Xie, Y. F., Wang, R. L., & Zhao, G. L. (2019) Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR studies of 1,2,4-triazole-5-substituted carboxylic acid bioisosteres as uric acid transporter 1 (URAT1) inhibitors for the treatment of hyperuricemia associated with gout. *Biorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 29(3), 383–388. doi: 10.1016/j.bmcl.2018.12.036
- [5] Hassan, A. A., Mohamed, N. K., Aly, A. A., Bräse, S., & Nieger, M. (2019) Eschenmoser-Coupling Reaction Furnishes Diazenyl-1,2,4-triazole-5(4H)-thione Derivatives. *ChemistrySelect*, 4(2), 465–468. doi: 10.1002/slct.201802870
- [6] Moreno-Fuquen, R., Arango-Daraviña, K., Becerra, D., Castillo, J. C., Kennedy, A. R., & Macías, M. A. (2019) Catalyst– and solvent-free synthesis of 2-fluoro-N-(3-methylsulfanyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)benzamide through a microwave-assisted fries rearrangement: X-ray structural and theoretical studies. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, 75(Pt 3), 359–371. doi: 10.1107/S2053229619002572
- [7] Tang, Y., Yu, F., Huang, L., & Hu, Z. (2019) The changes of antifungal susceptibilities caused by the phenotypic switching of *Candida* species in 229 patients with vulvovaginal candidiasis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 33(1), e22644. doi: 10.1002/jcla.22644
- [8] Lindberg, E., Hammarström, H., Ataollahy, N., & Kondori, N. (2019) Species distribution and antifungal drug susceptibilities of yeasts isolated from the blood samples of patients with candidemia. *Scientific Reports*, 9(1), 3838–3850. doi: 10.1038/s41598-019-40280-8
- [9] Gautier-Veyret, E., Truffot, A., Bailly, S., Fonrose, X., Thiebaut-Bertrand, A., Tonini, J., et al. (2019) Inflammation is a potential risk factor of voriconazole overdose in hematological patients. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 33(2), 232–238. doi: 10.1111/fcp.12422
- [10] Johnston, S., Puhalla, S., Wheatley, D., Ring, A., Barry, P., Holcombe, C., et al. (2019) Randomized phase II study evaluating pabociclib in addition to letrozole as neoadjuvant therapy in estrogen receptor–positive early breast cancer: Pallet trial. *Journal of Clinical Oncology*, 37(3), 178–189. doi: 10.1200/JCO.18.01624
- [11] Mitwally, M. F., & Casper, R. F. (2001) Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril*, 75(2), 305–309. doi: https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01705-2
- [12] Rud, A. M., Kaplaushenko, A. G., Pругло, Ye. S., & Frolova, Yu. S. (2018) Vstanovlennia pokaznykiv diuretychnoi dii (3-tio-4-R-4H-1,2,4-triazol-5-il)(fenil)metanoliv ta yikh pokhidnykh [Establishment of diuretic activity indicators for (3-thio-4-R-4H-1,2,4-triazole-5-yl)(phenyl)methanols and their derivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2, 215–219. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2018.2.134004
- [13] Hulina, Yu. S., & Kaplaushenko, A. G. (2016) Syntez i fizyko-khimichni vlastyvoosti 2-(5-(1H-tetrazol-1-ilmetyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-atsetatnykh (propanovykh), 2-, 4-(5-(1H-tetrazol-1-ilmetyl)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-iltiometyl)-benzoinykh kyslot ta yikh solei [Synthesis and physical-chemical properties of 2-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-acetic (propanoic), 2-, 4-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-ylthiomethyl)-benzoic acids and their salts]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2, 32–37. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2016.2.71115
- [14] (2001) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Kharkiv: RIREG. [in Ukrainian].
- [15] (2004) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Kharkiv: RIREG. [in Ukrainian].
- [16] Kazicyna, L. A., & Kupletskaya, N. B. (1979) *Primenenie UF-, IK-, YaMR– i MASS-spektroskopii v organicheskoy khimii [Application of UV, IR, NMR and mass spectroscopy in Organic Chemistry]*. Moscow: Izd-vo Mosk. un-ta. [in Russian].



Синтез деяких нових N³ заміщених 5-гідрокси-7-метил-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-онів як потенційних біологічно активних речовин

Т. І. Чабан^{1,B,C,D,E}, В. В. Огурцов^{1,C,F}, В. С. Матійчук^{2,A,B,F}, О. В. Гончаренко^{1,B,C}, І. Г. Чабан^{1,A,B,F}

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна, ²Львівський національний університет імені Івана Франка, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Конденсовані біциклічні системи з тіазолідиновим ядром, які анельовані до піридинового циклу, посідають чільне місце в медичній хімії через широкий спектр фармакологічної активності. Виходячи з цього, актуальним є синтез нових N³ заміщених тіазоло[4,5-*b*]піридинів із перспективою вивчення біологічної активності отриманих сполук.

Мета роботи – розширення синтетичного потенціалу тіазоло[4,5-*b*]піридинів, дослідження їхньої реакційної здатності та синтез нових N³ заміщених 5-гідрокси-7-метил-3H-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів.

Матеріали та методи. Методики органічного синтезу, фізичні та фізико-хімічні методи аналізу органічних сполук (ЯМР ¹H-спектроскопія, елементний аналіз).

Результати. Для отримання нових тіазоло[4,5-*b*]піридинів здійснили трансформацію базового гетероциклу за положенням N³. Встановили, що поєднання реакції ціанетилювання та кислотного гідролізу є ефективною методикою синтезу важкодоступної 3-(5-гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонової кислоти. Отримання цієї кислоти дало змогу одержати групу амідів як перспективних біологічно активних сполук. Структура всіх синтезованих сполук підтверджена методом ЯМР ¹H спектроскопії та даними елементного аналізу.

Висновки. У результаті структурної модифікації 5-гідрокси-7-метил-3H-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону за положенням N³ синтезовано серію нових тіазоло[4,5-*b*]піридинів. Здійснюється фармакологічний скринінг отриманих тіазоло[4,5-*b*]піридинів. Продовжується дослідження реакційної здатності, а також хімічних перетворень із перспективою вивчення біологічної активності синтезованих сполук.

Синтез некоторых новых N³ замещенных 5-гидрокси-7-метил-3H-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-онов как потенциальных биологически активных веществ

Т. И. Чабан, В. В. Огурцов, В. С. Матийчук, О. В. Гончаренко, И. Г. Чабан

Конденсированные бициклические системы с тиазолидиновым ядром, которые анелированы к пиридиновому циклу, занимают ведущее место в медицинской химии из-за их широкого спектра фармакологической активности. Исходя из этого, актуальным является синтез новых N³ замещенных тиазоло[4,5-*b*]пиридинов с перспективой изучения биологической активности полученных соединений.

Цель работы – расширение синтетического потенциала тиазоло[4,5-*b*]пиридинов, исследование их реакционной способности и синтез новых N³ замещенных 5-гидрокси-7-метил-3H-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-онов.

Материалы и методы. Методики органического синтеза, физические и физико-химические методы анализа органических соединений (ЯМР ¹H-спектроскопия, элементный анализ).

Результаты. Для получения новых тиазоло[4,5-*b*]пиридинов осуществлена трансформация базового гетероцикла по положению N³. Установлено, что сочетание реакции цианетилирования и кислотного гидролиза – эффективная методика синтеза труднодоступной 3-(5-гидрокси-7-метил-2-оксо-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-пропионовой кислоты. Получение соответствующей кислоты позволило получить группу амидов как перспективных биологически активных соединений. Структура всех синтезированных соединений подтверждена методом ЯМР ¹H спектроскопии и данными элементного анализа.

Выводы. В результате структурной модификации 5-гидрокси-7-метил-3H-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-она по положению N³ синтезирована серия новых тиазоло[4,5-*b*]пиридинов. Проводится фармакологический скрининг полученных тиазоло[4,5-*b*]пиридинов.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/170974>

УДК: 615.012.1:547.789.1
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.2.170974

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 129–134

Ключові слова: тіазоло[4,5-*b*]піридини, ціанетилювання, гідроліз, ацилювання.

*E-mail: chabantaras@ukr.net

Надійшла до редакції: 20.03.2019 // Після доопрацювання: 12.04.2019 // Прийнято до друку: 22.04.2019

Продолжаются исследования реакционной способности, а также химических превращений с перспективой изучения биологической активности синтезированных соединений.

Ключевые слова: тиазоло[4,5-*b*]пиридины, цианэтилирование, гидролиз, ацилирование.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 129–134

Synthesis of some new N³ substituted 5-hydroxy-7-methyl-3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-ones as potential biologically active compounds

T. I. Chaban, V. V. Ohurtsov, V. S. Matiichuk, O. V. Honcharenko, I. H. Chaban

Condensed bicyclic systems with thiazolidine core being annulated to pyridine one occupy prominent place in medicinal chemistry because of their broad spectrum of pharmacological activities. So, the synthesis of new N³ substitutes thiazolo[4,5-*b*]pyridines is relevant with prospect of studying biological activity of the obtained substances.

Aim. Expanding the synthetic potential of thiazolo[4,5-*b*]pyridines, the study of reactivity and synthesis of new N³ substituted 5-hydroxy-7-methyl-3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-one derivatives.

Materials and methods. Methods of organic synthesis; Physical and physical-chemical methods of analysis of organic compounds (¹H NMR spectroscopy, elemental analysis).

Results. Changes were made in the main heterocycle at position N³ in order to obtain new thiazolo[4,5-*b*]pyridines. It turned out that the combination of the reaction of cyanethylation and acid hydrolysis is an effective method of the synthesis of inaccessible 3-(5-hydroxy-7-methyl-2-oxo-thiazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-propionic acid. It helped to obtain a group of amides of this heterocyclic acid as perspective biologically active compounds. The structure of all synthesized compounds was confirmed by the ¹H NMR spectroscopy and the data of elemental analysis.

Conclusions. As a result of the structural modification of 5-hydroxy-7-methyl-3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-one at position N³, a series of new thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-ones were synthesized. Pharmacological screening of the obtained thiazolo[4,5-*b*]pyridines was carried out. We continue to research different activities and chemical transformation of these substances with the prospect of studying biological activities.

Key words: thiazolo[4,5-*b*]pyridines, cyanethylation, hydrolysis, acylation.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (2), 129–134

Розвиток хімії гетероциклічних сполук значною мірою зумовлений практичною скерованістю досліджень. Достатньо відзначити, що серед найбільш відомих і широко вживаних лікарських препаратів понад 60 % належать до гетероциклічних сполук [1], тому роботи в цьому напрямі стрімко розвиваються та є актуальними. Зокрема, зростає інтерес до нітрогеновмісних конденсованих гетероциклічних систем, оскільки багато з них виявляють біологічну активність широкого спектра дії [2,3]. Похідні піридину становлять значну частину сучасного арсеналу лікарських засобів. З півтори тисячі регулярно вживаних лікарських препаратів понад 10 % припадає на частку сполук, що мають піридинове кільце [1]. Не менш цікавими залишаються і 4-тіазолідони [4]. Отже, безумовно, синтез тіазолідинів анельованих із піридиновим циклом, а саме тіазоло[4,5-*b*]піридинів є цікавим та актуальним напрямом. Спектр фармакологічної активності цього класу сполук доволі широкий. Серед них виявлені речовини, що мають антиоксидантну [5,6], антимікробну [7], проти-запальну [8], гепатопротекторну [9] та протигрибкову [10] активності, є агоністами Н3-гістамінових рецепторів [11], антагоністами метаболічних глутаматних рецепторів 5 (mGluR5) [12], речовинами з високою інгібувальною активністю щодо рецепторів епідермального фактора росту [13] та низки інших ферментів [14].

Мета роботи

Розширення синтетичного потенціалу тіазоло[4,5-*b*]піридинів, дослідження їхньої реакційної здатності та

синтез нових N³ заміщених 5-гідрокси-7-метил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів.

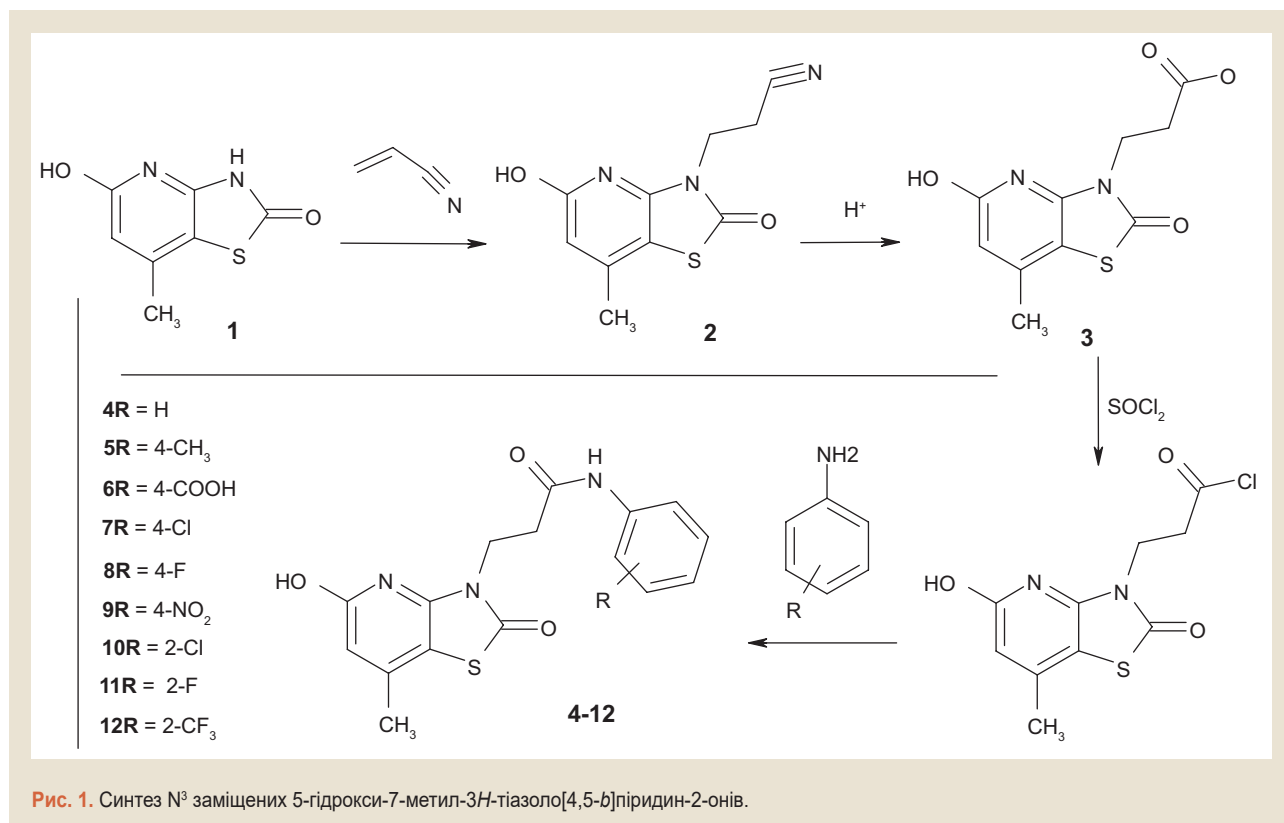
Матеріали і методи дослідження

Методики органічного синтезу, фізичні та фізико-хімічні методи аналізу органічних сполук (ЯМР ¹H-спектроскопія, елементний аналіз).

Результати

У наших попередніх дослідженнях запропоновано зручний підхід до синтезу 3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів, який ґрунтувався на здатності 4-іміно-2-тіазолідинону завдяки своїм N,С-бінуклеофільним властивостям у середовищі метанолу за наявності натрію метилату вступати в реакцію [3+3]-циклоконденсації з діелектрофільними реагентами, зокрема ацетооцетовим ефіром, з утворенням 5-гідрокси-7-метил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону (**1**) [15].

Висока електрофільність положення N³ сполуки **1** дає змогу використовувати його функціоналізацію як доволі зручний метод отримання різноманітних 3-заміщених похідних для розширення ряду тіазоло[4,5-*b*]піридинів. Зокрема, NH-центр із рухливим атомом Гідрогену в положенні N³ сполуки **1** дає можливість для синтезу на її основі 3-заміщених похідних за реакцією цианетилювання. Однією з умов проведення цього перетворення є застосування основних каталізаторів. Використання суміші піридину з водою призводить до підвищення основності,



що позитивно впливає на перебіг реакції. Оптимальними умовами для введення β-ціанетильного центру в положення N³ базового скарфолду є взаємодія еквімолярних кількостей 5-гідрокси-7-метил-3H-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону з акрилонітрилом у середовищі піридину та води у співвідношенні 5:1. Таке перетворення відбувається як спряжене нуклеофільне 1,4-приєднання. Перебіг реакції можливий і за положенням C⁵ базового скарфолду, але у спектрах ЯМР ¹H одержаної сполуки відсутній сигнал протона NH-центру, на відміну від сигналу OH групи, який представлений синглетом у тій же ділянці, як і в 5-гідрокси-7-метил-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону, що підтверджує перебіг реакції за положенням N³. Одержаний наведеною реакцією 3-(5-гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонітрил (2) піддали гідролізу, що призвело до отримання 3-(5-гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонової кислоти (3). Для трансформації за карбоксильною групою сполуки 3 одержали відповідний хлорангідрид, який належить до нестабільних високореакційноздатних реагентів, тому у наступних перетвореннях його використовували без виділення *in situ*, шляхом введення в реакції ацилювання ароматичних амінів. Це перетворення дало змогу отримати ряд відповідних пропіонамідів (4–12) (рис. 1). Це білі, сірі або кремові речовини, погано розчинні у воді й органічних розчинниках, розчинні у ДМФА і ДМСО.

Структура синтезованих сполук та їхній склад підтверджені даними елементного аналізу й методом ЯМР ¹H-спектроскопії. Метильна група піридинового циклу всіх синтезованих сполук представлена наяв-

ністю синглету в ділянці 2.25–2.36 м.ч. Спектри ЯМР ¹H сполуки 2 характеризується наявністю двох триплетів екзоциклічних метиленових груп при 3.04 м.ч. і 4.15 м.ч. і відсутністю NH групи в положенні N³, які підтверджують перебіг реакції ціанетилування. Отримання цільового 3-(5-гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонової кислоти (3) засвідчує сигнал карбоксильної групи, представлений наявністю синглету при 12.07 м.ч. NH-група амідного характеру, яка підтверджує одержання відповідних амідів, характеризується синглетом в області 9.96–10.18 м.ч. Також для цього класу сполук характерними будуть сигнал піридинового циклу при 6.38–6.54 м.ч. та ароматичні сигнали, що представлені наявністю системи дублетів і мультиплетів у ділянці 7.11–7.75 м.ч.

Експериментальна частина

ЯМР ¹H-спектри знято на спектрометрі «Varian Mercury VX-400» (США), робоча частота – 400 МГц, розчинник – диметилсульфоксид (ДМСО), внутрішній стандарт – тетраметилсілан (ТМС). Елементний аналіз виконали на приладі Elementar Vario L cube (ФРН). Дані елементного аналізу на вміст Нітрогену і Сульфуру відповідають розрахованим (±0,3 %).

3-(5-Гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонітрил (2). До 0,01 моль сполуки 1 додають суміш 50 мл піридину і 10 мл води, що містить 3 мл акрилонітрилу. Реакційну суміш нагрівають 5 годин у колбі зі зворотним холодильником. Кристалічний осад одержали осадженням за допомогою суміші петролейний ефір – вода (3:1). Після перекристалізації з етанолу – бі-

лий порошок, розчинний в етанолі, хлороформі, діоксані, ДМФА, ацетатній кислоті. Вихід – 74 %, Ттопл. – 105 °С. Знайдено, %: N 17.77, S 13.69. $C_{10}H_9N_3O_2S$. Обчислено, %: N 17.86, S 13.63. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.27 с (3H, CH_3), 3.04 т (2H, $J = 6.5$ Гц, CH_2), 4.15 т (2H, $J = 6.5$ Гц, CH_2), 6.41 с (1H, Py), 11.09 с (1H, OH).

3-(5-Гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонова кислота (3). У круглодонну колбу вносять 0,01 моль сполуки **2**, 30 мл ацетатної кислоти і 15 мл хлоридної кислоти. Реакційну суміш кип'яють зі зворотним холодильником протягом 3 год, осаджують водою. Відфільтрований через добу твердий осад обробляють толуеном. Перекристалізують з етанолу. Вихід – 66 %, Ттопл. – 111 °С. Знайдено, %: N 11.15, S 12.74. $C_{10}H_{10}N_2O_4S$. Обчислено, %: N 11.02, S 12.61. Спектр ЯМР 1H : δ , м.ч.: 2.25с (3H, CH_3), 2.68т (2H, $J = 7.5$ Гц, CH_2), 4.10 т (2H, $J = 7.6$ Гц, CH_2), 6.38с (1H, Py), 11.05с (1H, OH), 12.07с (1H, COOH).

Загальна методика синтезу амідів 3-(5-гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонової кислоти (4–12). До 0,01 моль сполуки **3** в середовищі б/в діоксану додають 0,057 моль тіонілхлориду, суміш кип'яють 30 хв, осаджують петролейним ефіром. Одержаний хлорангідрид використовують для наступних перетворень без виділення *in situ*. У плоскодонній колбі розчиняють 0,01 моль хлорангідриду сполуки **3** у 10 мл б/в діоксану. До розчину додають 0,01 моль відповідного аміну та 0,01 моль триетиламіну в 10 мл діоксану. Витримують 10 хв у сушильній шафі при температурі 100 °С і виливають на воду. Відфільтрований осад перекристалізують з ацетатної кислоти.

3-(5-Гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-*N*-фенілпропіонамід (4). Вихід – 48 %, Ттопл. – 214 °С. Знайдено, %: N 12.64, S 9.69. $C_{16}H_{15}N_3O_3S$. Обчислено, %: N 12.76, S 9.73. Спектр ЯМР 1H : δ , м.ч.: 2.28 с (3H, CH_3), 2.71 т (2H, $J = 7.1$ Гц, CH_2), 4.13 т (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 6.42 с (1H, Py), 7.21–7.26 м (2H, C_6H_5), 7.40–7.48 м (3H, C_6H_5), 9.96 с (1H, NH), 11.09 с (1H, OH).

3-(5-Гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-*N*-*n*-толилпропіонамід (5). Вихід – 44 %, Ттопл. – 218 °С. Знайдено, %: N 12.37, S 9.45. $C_{17}H_{17}N_3O_3S$. Обчислено, %: N 12.24, S 9.34. Спектр ЯМР 1H : δ , м.ч.: 2.18 с (3H, $C_6H_4-CH_3$), 2.29 с (3H, CH_3), 2.80т (2H, $J = 7.1$ Гц, CH_2), 4.13 т (2H, $J = 7.1$ Гц, CH_2), 6.49 с (1H, Py), 7.33–7.40 м (2H, C_6H_4), 7.60–7.67 м (2H, C_6H_4), 10.08 с (1H, NH), 11.14 с (1H, OH).

4[3-(5-Гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіоніламіно]-бензойна кислота (6). Вихід – 51 %, Ттопл. – 228 °С. Знайдено, %: N 11.44, S 8.52. $C_{17}H_{15}N_3O_5S$. Обчислено, %: N 11.25, S 8.59. Спектр ЯМР 1H : δ , м.ч.: 2.31 с (3H, CH_3), 2.86 т (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 4.19 т (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 6.44 с (1H, Py), 7.32–7.38 м (2H, C_6H_4), 7.52–7.59 м (2H, C_6H_4), 9.98с (1H, NH), 11.06 с (1H, OH), 13.25 с (1H, COOH).

3-(5-Гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-*N*-(4-хлоро-феніл)-пропіонамід (7). Вихід – 39 %, Ттопл. – 231 °С. Знайдено, %: N 11.59, S 8.84.

$C_{16}H_{11}ClN_3O_3S$. Обчислено, %: N 11.55, S 8.81. Спектр ЯМР 1H : δ , м.ч.: 2.28с (3H, CH_3), 2.77т (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 4.11т (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 6.39с (1H, Py), 7.28–7.34м (2H, C_6H_4), 7.49–7.55 м (2H, C_6H_4), 10.01с (1H, NH), 11.11 с (1H, OH).

3-(5-Гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-*N*-(4-фторо-феніл)-пропіонамід (8). Вихід – 42 %, Ттопл. – 219 °С. Знайдено, %: N 12.22, S 9.31. $C_{16}H_{14}FN_3O_3S$. Обчислено, %: N 12.10, S 9.23. Спектр ЯМР 1H : δ , м.ч.: 2.31с (3H, CH_3), 2.82 т (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 4.15т (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 6.44с (1H, Py), 7.31–7.37 м (2H, C_6H_4), 7.52–7.59 м (2H, C_6H_4), 10.12с (1H, NH), 10.98с (1H, OH).

3-(5-Гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-*N*-(4-нітро-феніл)-пропіонамід (9). Вихід – 53 %, Ттопл. – 202 °С. Знайдено, %: N 15.11, S 9.22. $C_{16}H_{14}N_4O_5S$. Обчислено, %: N 14.97, S 9.56. Спектр ЯМР 1H : δ , м.ч.: 2.36 с (3H, CH_3), 2.85 т (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 4.24 т (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 6.54с (1H, Py), 7.35–7.41м (2H, C_6H_4), 7.56–7.62 м (2H, C_6H_4), 10.18 с (1H, NH), 11.14 с (1H, OH).

3-(5-Гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-*N*-(2-хлор-феніл)-пропіонамід (10). Вихід – 46 %, Ттопл. – 222 °С. Знайдено, %: N 11.71, S 8.74. $C_{16}H_{14}ClN_3O_3S$. Обчислено, %: N 11.55, S 8.81. Спектр ЯМР 1H : δ , м.ч.: 2.33 с (3H, CH_3), 2.82 т (2H, $J = 7.0$ Гц, CH_2), 4.18 т (2H, $J = 7.0$ Гц, CH_2), 6.51 с (1H, Py), 7.15 д (1H, $J = 7.0$ Гц, C_6H_4), 7.27 т (1H, $J = 8.0$ Гц, C_6H_4), 7.41 д (1H, $J = 7.8$ Гц, C_6H_4), 7.72–7.75 м (1H, C_6H_4), 10.13 с (1H, NH), 11.11 с (1H, OH).

3-(5-Гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-*N*-(2-фтор-феніл)-пропіонамід (11). Вихід – 42 %, Ттопл. – 209 °С. Знайдено, %: N 12.01, S 9.16. $C_{16}H_{14}FN_3O_3S$. Обчислено, %: N 12.10, S 9.23. Спектр ЯМР 1H : δ , м.ч.: 2.28 с (3H, CH_3), 2.76 т (2H, $J = 7.0$ Гц, CH_2), 4.14 т (2H, $J = 7.0$ Гц, CH_2), 6.45 с (1H, Py), 7.11 д (1H, $J = 7.1$ Гц, C_6H_4), 7.21 т (1H, $J = 7.9$ Гц, C_6H_4), 7.38 д (1H, $J = 7.9$ Гц, C_6H_4), 7.69–7.72 м (1H, C_6H_4), 10.06 с (1H, NH), 11.06 с (1H, OH).

3-(5-Гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-*N*-(2-трифлуорометил-феніл)-пропіонамід (12). Вихід – 55 %, Ттопл. – 239 °С. Знайдено, %: N 10.51, S 8.12. $C_{17}H_{14}F_3N_3O_3S$. Обчислено, %: N 10.57, S 8.07. Спектр ЯМР 1H : δ , м.ч.: 2.31 с (3H, CH_3), 2.79 т (2H, $J = 7.0$ Гц, CH_2), 4.17 т (2H, $J = 7.0$ Гц, CH_2), 6.48 с (1H, Py), 7.13 д (1H, $J = 6.9$ Гц, C_6H_4), 7.24 т (1H, $J = 8.1$ Гц, C_6H_4), 7.37 д (1H, $J = 7.8$ Гц, C_6H_4), 7.70–7.73 м (1H, C_6H_4), 10.11 с (1H, NH), 11.08 с (1H, OH).

Висновки

1. Поєднання реакції ціанетилювання та кислотного гідролізу є ефективним методом синтезу важкодоступної 3-(5-гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонової кислоти.

2. У результаті ацилювання ароматичних амінів хлорангідридом 3-(5-гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]

піридин-3-іл)-пропіонової кислоти отримали серію відповідних амідів – перспективних біологічно активних сполук.

3. Структура синтезованих сполук підтверджена методом спектроскопії ЯМР ¹H, а їхній склад – даними елементного аналізу.

4. Здійснюється фармакологічний скринінг отриманих тіазоло[4,5-b]піридинів.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Синтез та перетворення нових фізіологічно активних речовин – похідних неконденсованих і конденсованих сульфур- та нітрогеновмісних гетероциклічних систем, з використанням методів *in silico* моделювання, вивчення фізико-хімічних властивостей та проведення фармакологічного скринінгу одержаних сполук, дослідження різних видів дикорослих і культивованих рослин західного регіону України з метою одержання нових лікарських засобів, розробка технології лікарських засобів нових складів та опрацювання сучасних методик фармацевтичного та токсикологічного аналізу» № державної реєстрації 0116U004500.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Чабан Т. І., канд. фарм. наук, доцент каф. загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Огурцов В. В., канд. фарм. наук, доцент, зав. каф. загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Матійчук В. С., д-р. хім. наук, професор каф. органічної хімії, Львівський національний університет імені Івана Франка, Україна.

Гончаренко О. В., студентка 4 курсу фармацевтичного факультету, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Чабан І. Г., канд. фарм. наук, доцент, зав. каф. фармацевтичної хімії ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Сведения об авторах:

Чабан Т. И., канд. фарм. наук, доцент каф. общей, бионеорганической, физикоколлоидной химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Огурцов В. В., канд. фарм. наук, доцент, заведующий каф. общей, бионеорганической, физикоколлоидной химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Матийчук В. С., д-р. хим. наук, профессор каф. органической химии, Львовский национальный университет имени Ивана Франко, Украина.

Гончаренко О. В., студентка 4 курса фармацевтического факультета, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Information about authors:

Chaban T. I., PhD, Associate Professor of the Department of General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Ohurtsov V. V., PhD, Associate Professor, Head of the Department of General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Matiichuk V. S., Dr.hab., Professor of the Department of Organic Chemistry, Ivan Franko National University of Lviv, Ukraine.

Honcharenko O. V., 4th year Student of the Pharmaceutical Faculty, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Chaban I. H., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry FPGE, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Mashkovskij M. D. Лекарственные средства. Москва : Новая волна, 2016. 1216 с.
- [2] Recent advances in synthesis and biological activity evaluation of condensed thiazoloquinazolines: A review / Z. Chaban, S. Harkov, T. Chaban, et al. *Pharmacia*. 2017. Vol. 64. Issue 3. P. 52–66.
- [3] Smirnova N. G., Zavarzin, I. V., Krayushkin M. M. Synthesis of condensed thiazoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2006. Vol. 42. Issue 2. P. 144–165. doi: 10.1007/s10593-006-0064-8
- [4] Thiazole: A review on chemistry, synthesis and therapeutic importance of its derivatives / M. T. Chhabria, S. Patel, P. Modi, et al. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2016. Vol. 16. Issue 26. P. 2841–2862. doi: 10.2174/1568026616666160506130731
- [5] Synthesis and antioxidant activity evaluation of novel 5,7-dimethyl-3H-thiazolo[4,5-b]pyridines / T. I. Chaban, V. V. Ogurtsov, I. G. Chaban, et al. *Phosphorus, Sulfur Silicon and the Related Elements*. 2013. Vol. 188. Issue 11. P. 1611–1620. doi: 10.1080/10426507.2013.777723
- [6] Синтез та вивчення антиоксидантної активності нових тіазоло[4,5-b]піридинів / Т. І. Чабан, В. В. Огурцов, І. Г. Чабан, О. В. Кленіна, та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. №3. С. 61–65.
- [7] Sayed H. H., Morsy, E. M. H., Kotb E. R. Facile novel synthesis and reactions of thiazolidin-4-one derivatives for antimicrobial agents. *Synthetic communications*. 2010. Vol. 40. P. 2712–2722.
- [8] Synthesis of some new N³ substituted 5,7-dimethyl-6-phenylazo-3H-thiazolo[4,5-b]pyridin-2-ones as possible anti-inflammatory agents / T. Chaban, O. Klenina, S. Harkov, et al. *Pharmacia*. 2017. Vol. 64. Issue 4. P. 16–30.
- [9] Синтез та вивчення гепатопротекторної активності деяких тіазоло[4,5-b]піридинів / Т. І. Чабан, В. В. Огурцов, І. Г. Чабан, О. В. Кленіна, та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. №1. С. 43–47.
- [10] al-Thebeiti M. S. Synthesis of some new thiazolo[3,2-a]pyridines and related heterocyclic systems. *Farmaco*. 2000. Vol. 55. Issue 22. P. 109–118. doi: 10.1016/S0014-827X(99)00130-5
- [11] Walczynski K., Zuiderveld O. P., Timmerman H. Non-imidazole histamine H₃ ligands. Part III. New 4-n-propylpiperazines as non-imidazole histamine H₃-antagonists. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2005. Vol. 40. Issue 1. P. 15–23. doi: 10.1016/j.ejmech.2004.09.010
- [12] Synthesis and structure–activity relationships of 2-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)thiazolopyridine as H₃ receptor antagonists / A. U. Rao, A. Palani, X. Chen, et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2009. Vol. 19. Issue 21. P. 6176–6180. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.09.006
- [13] Kulkarni S. S., Newman A. H. Discovery of heterobicyclic templates for novel metabotropic glutamate receptor subtype 5 antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2007. Vol. 17. Issue 11. P. 2987–2992. doi: 10.1016/j.bmcl.2007.03.066
- [14] Design, synthesis, and biological activity of novel factor Xa inhibitors: Improving metabolic stability by S1 and S4 ligand / S. Komoriya, S. Kobayashi, K. Osanai, et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2006. Vol. 14. Issue 5. P. 1309–1330. doi: 10.1016/j.bmc.2005.09.056
- [15] Synthesis, anti-inflammatory and antioxidant activities of novel 3H-thiazolo[4, 5-b]pyridines / T. I. Chaban, V. V. Ogurtsov, V. S. Matiichuk, et al. *Acta Chimica Slovenica*. 2019. Vol. 66. Issue 1. P. 103–111. doi: 10.17344/acsi.2018.4570

References

- [1] Mashkovskij, M. D. (2016). *Lekarstvennye sredstva [Medical supplies]*. Moscow: Novaya volna. [in Russian].
- [2] Chaban, Z., Harkov, S., Chaban, T., Klenina, O., Ogurtsov, V., & Chaban, I. (2017). Recent advances in synthesis and biological activity evaluation of condensed thiazoloquinazolines: A review. *Pharmacia*, 64(3), 52–66.
- [3] Smirnova, N. G., Zavarzin, I. V., & Krayushkin, M. M. (2006). Synthesis of condensed thiazoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 42(2), 144–165. doi: 10.1007/s10593-006-0064-8

- [4] Chhabria, M. T., Patel, S., Modi, P., & Brahmshatriya, P. S. (2016). Thiazole: A review on chemistry, synthesis and therapeutic importance of its derivatives. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 16(26), 2841–2862. doi: 10.2174/1568026616666160506130731
- [5] Chaban, T. I., Ogurtsov, V. V., Chaban, I. G., Klenina, O. V., & Komarytsia, J. D. (2013). Synthesis and antioxidant activity evaluation of novel 5,7-dimethyl-3H-thiazolo[4,5-b]pyridines. *Phosphorus, Sulfur Silicon and the Related Elements*, 188(11), 1611–1620. doi: 10.1080/10426507.2013.777723
- [6] Chaban, T. I., Ohurtsov, V. V., Chaban, I. H., Klenina, O. V., & Hrynevych, Kh. B. (2012). Syntez ta vyvchennia antyoksydantnoi aktyvnosti novykh thiazolo[4,5-b]pyridyniv [Synthesis and study of the antioxidant activity of new thiazolo [4,5-b] pyridines]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3, 61–65. [in Ukrainian].
- [7] Sayed, H. H., Morsy, E. M. H., & Kotb, E. R. (2010). Facile novel synthesis and reactions of thiazolidin-4-one derivatives for antimicrobial agents. *Synthetic communications*, 40, 2712–2722.
- [8] Chaban, T., Klenina, O., Harkov, S., Ogurtsov, V., Chaban, I., & Nektegayev, I. (2017). Synthesis of some new N³ substituted 6-phenylazo-3H-thiazolo[4,5-b]pyridin-2-ones as possible anti-inflammatory agents. *Pharmacia*, 64(4), 16–30.
- [9] Chaban, T. I., Ohurtsov, V. V., Chaban, I. H., Klenina, O. V., & Niektyehaiev, I. O. (2012). Syntez ta vyvchennia hepatoprotektoinoi aktyvnosti deiakykh thiazolo[4,5-b]pyridyniv [ynthesis and study of hepatoprotective activity of some thiazolo [4,5-b] pyridines]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1, 43–47. [in Ukrainian].
- [10] al-Thebeiti, M. S. (2000). Synthesis of some new thiazolo[3,2-a]pyridines and related heterocyclic systems. *Farmaco*, 55(22), 109–118. doi: 10.1016/S0014-827X(99)00130-5
- [11] Walczyn'ski, K., Zuiderveld, O.P., & Timmerman, H. (2005). Non-imidazole histamine H3 ligands. Part III. New 4-n-propylpiperazines as non-imidazole histamine H3-antagonists. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40(1), 15–23. doi: 10.1016/j.ejmech.2004.09.010
- [12] Rao, A. U., Palani, A., Chen, X., Huang, Y., Aslanian, R. G., West, R. E., et al. (2009). Synthesis and structure–activity relationships of 2-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)thiazolopyridine as H3 receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(21), 6176–6180. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.09.006
- [13] Kulkarni, S. S., & Newman, A. H. (2007). Discovery of heterobicyclic templates for novel metabotropic glutamate receptor subtype 5 antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(11), 2987–2992. doi: 10.1016/j.bmcl.2007.03.066
- [14] Komoriya, S., Kobayashi, S., Osanai, K., Yoshino, T., Nagata, T., Haginoya, N., et al. (2006). Design, synthesis, and biological activity of novel factor Xa inhibitors: Improving metabolic stability by S1 and S4 ligand. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 14(5), 1309–1330. doi: 10.1016/j.bmc.2005.09.056
- [15] Chaban, T. I., Ogurtsov, V. V., Matiychuk, V. S., Chaban, I. G., Demchuk, I. L., & Nektegayev, I. A. (2019). Synthesis, anti-inflammatory and antioxidant activities of novel 3H-thiazolo[4, 5-b]pyridines. *Acta Chimica Slovenica*, 66, 103–111. doi: 10.17344/acsi.2018.4570



Скринінг накопичення біологічно активних речовин в ірисі угорському впродовж вегетаційного періоду

А. В. Кречун¹, О. О. Михайленко¹, С. В. Ковальов¹, Т. Г. Орлова²

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна, ²Ботанічний сад Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Встановлення динаміки накопичення різних груп біологічно активних речовин (БАР) в рослинах має велике значення для отримання якісної сировини.

Мета роботи – встановлення кількісного вмісту груп БАР у сировині іриса угорського (*Iris hungarica*) протягом вегетаційного періоду, заготовленого в різних регіонах України.

Матеріали та методи. Попередній аналіз виконали за допомогою методу паперової хроматографії. Кількісний вміст основних груп біологічно активних речовин (гідроксикоричних кислот, флавоноїдів, ізофлавоноїдів, ксантонів) встановлювали методом спектрофотометрії.

Результати. У досліджуваних зразках встановили кількісний вміст гідроксикоричних кислот (2,66–7,44 %), флавоноїдів (2,12–3,04 %), ізофлавоноїдів (1,03–1,79 %), ксантонів (1,24–1,72 %). Накопичення БАВ відбувається більш інтенсивно в весняний період вегетації іриса угорського, тільки ізофлавоноїди активніше накопичуються восени, що пов'язано з особливостями синтезу і накопичення вторинних метаболітів цієї рослини. Також відзначено, що в надземній частині іриса угорського акумуляція таких груп БАР, як гідроксикоричні кислоти, флавоноїди та ксантони відбувається інтенсивніше. У підземних органів порівняно з пагоном спостерігають більший вміст ізофлавоноїдів.

Висновки. Виконали якісний і кількісний аналіз листя та кореневищ іриса угорського, що заготовлені в різні періоди вегетації в кількох регіонах України. За результатами аналізу можна зробити висновок про більш раціональну заготовку листя іриса угорського в весняний період вегетації, а кореневища (джерело ізофлавоноїдів) – восени, оскільки в цей час вміст БАР у сировині найвищий.

Скрининг накопления биологически активных веществ в ирисе венгерском в течение вегетационного периода

А. В. Кречун, О. А. Михайленко, С. В. Ковалев, Т. Г. Орлова

Установление динамики накопления различных групп биологически активных веществ (БАВ) в растениях имеет большое значение для получения качественного сырья.

Цель работы – установление количественного содержания групп БАВ в сырье ириса венгерского (*Iris hungarica*) в течение вегетационного периода, заготовленного в разных регионах Украины.

Материалы и методы. Предварительный анализ провели с помощью метода бумажной хроматографии. Количественное содержание основных групп биологически активных веществ (гидроксикоричных кислот, флавоноидов, изофлавоноидов, ксантонов) устанавливали методом спектрофотометрии.

Результаты. В исследуемых образцах установили количественное содержание гидроксикоричных кислот (2,66–7,44 %), флавоноидов (2,12–3,04 %), изофлавоноидов (1,03–1,79 %), ксантонов (1,24–1,72 %). Накопление БАВ происходит более интенсивно в весенний период вегетации ириса венгерского, только изофлавоноиды более активно накапливаются осенью, что связано с особенностями синтеза и накопления вторичных метаболитов этого растения. Также отмечено, что в надземной части ириса венгерского акумуляция таких групп БАВ, как гидроксикоричные кислоты, флавоноиды и ксантоны происходит интенсивнее. В подземных органах по сравнению с побегом наблюдали большее содержание изофлавоноидов.

Выводы. Проведен качественный и количественный анализ листьев и корневых ириса венгерского, заготовленных в разные периоды вегетации в нескольких регионах Украины. По результатам анализа можно сделать вывод о более рациональной заготовке листьев ириса венгерского в весенний период вегетации, а корневых (источник изофлавоноидов) – осенью, так как содержание БАВ в сырье в это время выше.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/170975>

УДК: 615.322:581.43:581.45:582.579.2:577.15/17:579.222
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.2.170975

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 135–140

Ключові слова: ірис, біологічно активні речовини, лікарські трави, кількісне визначення.

*E-mail: ana2017krechun@gmail.com

Надійшла до редакції: 15.03.2019 // Після доопрацювання: 11.04.2019 // Прийнято до друку: 18.04.2019

Ключевые слова: ирис, биологически активные вещества, лекарственные травы, количественное определение.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 135–140

Screening of accumulation of biologically active substances of *Iris hungarica* during vegetation period

A.V. Krechun, O. O. Mikhaïlenko, S. V. Kovalev, T. H. Orlova

Establishing of accumulation dynamics of various groups of biologically active substances (BAS) in plants has great importance for obtaining high-quality raw materials.

The aim of the work: to establish the quantitative content of biologically active substances groups in *Iris hungarica* raw materials during the growing season, harvested in different regions of Ukraine.

Materials and methods. A preliminary analysis was performed using paper chromatography. The quantitative content of the main groups of biologically active substances (hydroxycinnamic acids, flavonoids, isoflavones, xanthonenes) was determined by spectrophotometry.

Results. The quantitative content of hydroxycinnamic acids (2.66–7.44 %), flavonoids (2.12–3.04 %), isoflavonoids (1.03–1.79 %), xanthonenes (1.24–1.72 %) was established in the studied samples. The accumulation of biologically active substances occurs more intensively during the spring growing season of *Iris hungarica*, only isoflavonoids accumulate more actively in the autumn, which is associated with the peculiarities of the synthesis and accumulation of secondary metabolites of this plant. It was noted, that in the elevated part of the *Iris hungarica*, the accumulation of such BAS groups as hydroxycinnamic acids, flavonoids and xanthonenes occurs more intensively. The highest content of isoflavones is observed in underground organs in comparison with the sprout.

Conclusions. A qualitative and quantitative analysis of leaves and rhizomes of *Iris hungarica*, harvested in different vegetation periods in several regions of Ukraine, has been carried out. According to the results of the analysis, it is possible to conclude, that harvesting of *Iris hungarica* leaves is more rational in the spring vegetation period, and the rhizome – as a source of isoflavones – in the autumn, since the content of biologically active substances in the raw material is currently higher.

Key words: iris, biologically active substances, medical plants, biostatistics.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (2), 135–140

Встановлення динаміки накопичення різних груп біологічно активних речовин (БАР) у рослинах має велике значення для отримання якісної сировини. Для максимального використання цілющих ресурсів рослин необхідно знати оптимальні строки збирання та заготівлі сировини, щоб вилучити найбільшу кількість БАР. Для кожного виду рослин є індивідуальні терміни заготівлі, що залежать від накопичення певних діючих компонентів (фенольних речовин, алкалоїдів, тритерпенів тощо). Також встановлення динаміки накопичення БАР дасть змогу вивчити біохімічні процеси та роль цих речовин у фізіології рослин.

Рослини родини *Iridaceae*, рід *Iris* давно застосовуються в народній та офіційній медицині [1]. Відомо, що сировина ірисів містить флавоноїди, ізофлавоноїди, ксантони, дубильні речовини, гідроксикоричні кислоти [2]. Завдяки різноманітному складу іриса мають широкий спектр біологічної активності: застосовуються для лікування запальних процесів [3], обструкції дихальних шляхів [4], захворювань шлунково-кишкового тракту [5], дерматологічних висипань [6]. Завдяки наявності ксантонового глікозиду мангіферину сировина ірисів також має імуностимулювальну, протівірусну, протипухлинну дію [7,8]. Рослини роду *Iris* є перспективними для наукового вивчення – за останні 10 років виявлено та ідентифіковано понад 90 речовин флавоноїдної природи, серед них 38 – нові сполуки [9].

Iris hungarica Waldst et Kit. (ірис угорський, півники угорські) – багаторічна трав'яниста рослина 15–40 см заввишки, з товстим розгалуженим горизонтальним кореневищем до 2 см завтовшки, від вузлів якого відростають

2–3 переважно одноквіткові гілки. Має пряме лінійно-мечоподібне листя 5–10 мм завширшки, до 45 см завдовжки, часто серпоподібно вигнуте, на кінцях звужене. До зими листя відмирає, навесні з'являється пізніше квітконосів, через це вид має другу назву – безлистий. Тонкий квітконіс, до 50 см заввишки, розгалужений, як правило, не біля основи, а вище середини. Квітки до цвітіння пониклі. Оцвітину яскраво-синьо-фіолетова, зовнішні та внутрішні частини оцвітини майже однакові, обернено яйцевидні. Основа квіток прикрита сильно роздутими, шкірястими листочками обгортки. Оцвітину правильна, з невеликою трубкою та шестироздільним відгином. На зовнішніх злегка загнутих частках розташовані оранжево-жовті «борідки» з численних волосків. Плід – циліндрична коробочка. Тригнізна зав'язь – з борозенками з боків. Цвіте у другій половині квітня – на початку травня. Плодоносить у липні–серпні. Розмножується насінням і вегетативно. Криптофіт [10].

Мета роботи

Встановлення кількісного вмісту груп БАР у сировині іриса угорського протягом вегетаційного періоду, заготовленого в різних регіонах України.

Матеріали і методи дослідження

Рослинний матеріал. Об'єктами вивчення є листя і кореневище іриса угорського, зібрані навесні (квітень – травень) і восени (вересень) в різних місцях зростання на території України (табл. 1). Сировинумили, видаляли відмерлі частини листя та коренів, різали на сегменти

Таблиця 1. Зразки, які дослідили

Зразок	Сировина	Рік заготівлі	Місце заготівлі
1	листя	квітень 2017	м. Біла Церква, Державний дендрологічний парк «Олександрія» НАН України
2	кореневище		
3	листя	квітень 2017	м. Умань, Національний дендрологічний парк «Софіївка»
4	кореневище		
5	листя	травень 2017	м. Київ, Національний ботанічний сад імені М. М. Гришка
6	кореневище	вересень 2014	
7	кореневище	травень 2017	
8	листя	вересень 2017	м. Харків, ботанічний сад ХНУ імені В. Н. Каразіна
9	кореневище	травень 2018	

завдовжки 3–4 см, після чого сушили на повітрі при обмеженому доступі прямих сонячних променів.

Хроматографічний аналіз. Попередньо виконували якісний аналіз сировини ірисів, використовуючи метод паперової хроматографії. Використовували хроматографічний папір марки «Filtrak FN-4», система розчинників БУВ (н-бутанол – оцтова кислота – вода) (4:1:2). Висушену сировину подрібнювали до розмірів 2–3 мм, додавали екстрагент (70 % етиловий спирт) у співвідношенні 1:10, приєднували зворотний холодильник і нагрівали на водяній бані протягом 1 години. Потім екстракт із листя і кореневища досліджуваних ірисів охолоджували, фільтрували через паперовий складчастий фільтр, концентрували й наносили на лінію старту хроматографічного паперу. Після проходження хроматограму висушували, переглядали у видимому та УФ-світлі.

Кількісний аналіз сировини. Підготовлені зразки подрібнювали та спектрофотометричним методом виконували кількісне визначення груп БАР: гідроксикоричних кислот, флавоноїдів, ізофлавоноїдів, ксантонів. Для встановлення вмісту груп БАР у листі та кореневищі іриса угорського використовували спектрофотометр «Evolution 60S» (США).

Вміст гідроксикоричних кислот встановлювали за загально відомою методикою [11]. Оптичну густину вимірювали при довжині хвилі 327 ± 2 нм. Вміст суми гідроксикоричних кислот у сировині ірисів перераховували на хлорогенову кислоту, використовуючи питомий показник поглинання (531).

Для кількісного визначення флавоноїдів застосовували спектрофотометричний метод, в основі якого – реакція комплексоутворення флавоноїдів із хлоридом алюмінію ($AlCl_3$) [12].

Кількісний вміст суми ізофлавоноїдів у перерахунок на ононін встановлювали за відомою методикою [13].

Для визначення вмісту ксантонів у листі й кореневищі іриса використовували модифіковану методику [14].

Результати та їх обговорення

За результатами попереднього дослідження на хроматографічному папері, після проходження та обробки парами

аміаку виявлені плями з жовтою, жовто-помаранчевою, синьо-блакитною, блакитно-зеленою, темно-коричневою флуоресценцією, що класифіковані як речовини фенольної природи. Виходячи з цього, виконували кількісний аналіз сировини іриса угорського за основними групами БАР: гідроксикоричні кислоти, ізофлавоноїди, флавоноїди, ксантони, – використовуючи названі методики. Результати кількісного визначення цих груп БАР у досліджуваних зразках наведені в таблиці 2.

За даними, що наведені в таблиці 2, гідроксикоричні кислоти накопичуються приблизно в однаковій кількості в листі й кореневищі, переважно у весняний період заготівлі: середнє значення для листя – 4,7 %, для кореневища – 4,6 %. Однак помічено, що у зразках, які заготовлені в Національному дендропарку «Софіївка», вміст гідроксикоричних кислот набагато більший і становить 7,44 % у листі, 6,37 % у кореневищі. Мінімальний вміст гідроксикоричних кислот визначили в листі, яке заготовлене на території дендропарку «Олександрія» – 2,66 %.

Вміст ізофлавоноїдів у досліджуваних зразках становить від 1,03 % до 1,79 %, що відрізняється незначно в листі й кореневищі. Найменшу кількість виявили в листі, яке заготовлене в дендропарку «Олександрія», – 1,03 %, найбільшу – в кореневищах осінньої заготівлі (1,79 %).

Середнє значення кількісного вмісту флавоноїдів у листі іриса угорського становить 2,62 %, в кореневищі – 2,60 %. Встановили: в кореневищі осінньої заготівлі вміст флавоноїдів мінімальний – 1,21 %, що суттєво відрізняється від вмісту в листі того самого періоду вегетації – 2,95 %. У листі й кореневищі весняної заготівлі вміст флавоноїдів майже однаковий, варіюється від 2,12 % до 3,04 %.

Накопичення ксантонів інтенсивніше відбувається в листі й кореневищі іриса угорського навесні – від 1,34 % до 1,72 %. Найбільшу кількість зафіксовано в листі, яке заготовлене на території дендропарку «Софіївка».

Отже, накопичення БАР відбувається інтенсивніше у весняний період вегетації іриса угорського, тільки ізофлавоноїди активніше накопичуються восени, що пов'язано з особливостями синтезу й акумуляції вто-

Таблиця 2. Вміст БАР у сировині іриса угорського, %

Класи біологічно активних речовин	Зразки, які дослідили								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Гідроксикоричні кислоти ¹	2,66 ± 0,10	4,41 ± 0,11	7,44 ± 0,08	6,37 ± 0,14	3,92 ± 0,09	3,43 ± 0,10	4,19 ± 0,14	4,81 ± 0,15	3,15 ± 0,09
Ізофлавоноїди ²	1,03 ± 0,09	1,45 ± 0,14	1,07 ± 0,10	1,29 ± 0,11	1,33 ± 0,08	1,79 ± 0,08	1,22 ± 0,17	1,33 ± 0,13	1,24 ± 0,13
Флавоноїди ³	2,60 ± 0,12	3,04 ± 0,10	2,12 ± 0,15	2,73 ± 0,12	2,82 ± 0,11	1,21 ± 0,11	3,02 ± 0,10	2,95 ± 0,16	2,95 ± 0,12
Ксантони ⁴	1,54 ± 0,11	1,65 ± 0,12	1,72 ± 0,12	1,47 ± 0,09	1,55 ± 0,10	1,24 ± 0,09	1,34 ± 0,13	1,55 ± 0,13	1,43 ± 0,11

¹ : в перерахунку на хлорогенову кислоту; ² : в перерахунку на ононін; ³ : в перерахунку на рутин; ⁴ : в перерахунку на мангіферин.

Таблиця 3. Характеристика кліматичних особливостей ареалу іриса угорського

Місце зростання	Кліматичні показники місцевості							
	Географічні координати	Висота над рівнем моря	Середньорічна температура, °С	Кількість опадів/рік, мм	Відносна вологість	Тривалість сонячного випромінювання, кВт/м ² /день	Період заморозків, дні/рік	Ґрунт
м. Умань (Черкаська обл.)	48°44'54" п.ш. 30°13'18" с.д.	215 м	+9,2	551	75	3,11	110	чорнозем, темно-сірий опідзолений
м. Біла Церква (Київська обл.)	49°48'33" п.ш. 30°06'43" с.д.	178 м	+8,8	248	74	3,10	97	чорнозем, підзолистий, дерново-підзолистий, дерновий, болотний
м. Київ (Київська обл.)	50°27'16" п.ш. 30°31'25" с.д.	187 м	+9,4	620	72	3,10	69	чорнозем, дерново-підзолистий, болотний
м. Харків (Харківська обл.)	49°58'50" п.ш. 36°15'09" с.д.	113 м	+9,1	532	71	3,26	127	чорнозем, сірий лісовий, дерново-підзолистий, рідко – солончак

ринних метаболітів цієї рослини. Визначили також, що в надземній частині іриса угорського акумуляція таких груп БАР, як гідроксикоричні кислоти, флавоноїди та ксантони відбувається інтенсивніше. У підземних органах порівняно з пагоном виявили більший вміст ізофлавоноїдів. Ці процеси зумовлені тим, що у весняний період кореневища ірисів перебувають у підготовці до інтенсивного зростання та розвитку надземної частини, тому накопичені за період спокою поживні речовини містяться в максимальній кількості. В осінній період вегетації кореневища іриса угорського акумулюють у більшій кількості полісахариди, пектини, білки, лігнін, аскорбінову кислоту тощо. Базарнова Н. Г. і співавт. встановили, що вихід екстрактивних речовин, котрі отримані різними розчинниками, в сировині іриса сибірського весняного збору перевищує осінній [15].

Сировину іриса угорського заготовляли в різних регіонах України, що мають кліматичні особливості та структуру ґрунтового покриву (табл. 3).

Національний дендрологічний парк «Софіївка» НАН України розташований в м. Умань (Черкаська обл.) у степовій зоні з помірною кількістю опадів (551 мм/рік) і тривалим теплим періодом.

Дендрологічний парк «Олександрія» знаходиться в м. Біла Церква (Київська обл.) із переважним помірно-континентальним кліматом – з малою кількістю опадів (248 мм/рік), відносно невисокою середньорічною температурою повітря (+8,8 °С).

Національний ботанічний сад імені М. М. Гришка НАН України розташований в Києві, близький територіально з дендропарком «Олександрія». Особливість київського саду – переважання континентального та морського клімату, що характеризується вищою середньорічною температурою (+9,4 °С) і великою кількістю опадів (620 мм/рік). Днів заморозків у цьому регіоні найменша кількість.

Ботанічний сад Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (м. Харків) розташований також у помірно-континентальному кліматичному поясі, що характеризується невеликою кількістю опадів (532 мм/рік), великою кількістю сонячного випромінювання та днів із заморозками, що свідчить про спекотне літо й мінливу холодну зиму.

Також виявили, що у зразках, котрі заготовлені на території дендропарку «Софіївка», вміст гідроксикоричних кислот (у листі та кореневищі) і ксантонів

(у листі) максимальний. Це пов'язано, ймовірно, з особливостями клімату цієї місцевості – м'яка зима та тепле літо, достатнє зволоження, інтенсивність сонячної радіації. Сировина, що заготовлена восени у НБС імені М. М. Гришка та навесні в дендропарку «Олександрія», має доволі високий вміст флавоноїдів у листі й кореневищі. У зразках сировини іриса угорського, які заготовлені на території ботанічного саду імені В. Н. Каразіна, вміст усіх груп БАР – у межах середніх значень.

Отже, можна зробити висновок: на акумуляцію гідроксикоричних кислот і ксантонів в ірисі угорському впливовими факторами доквілля є помірна температура повітря, опади та сонячне випромінювання. На інтенсивніше накопичення флавоноїдів та ізофлавоноїдів впливає ступінь зволоження ґрунту. Висока температура повітря разом із великою кількістю сонячного випромінювання та недостатнім зволоженням ґрунту в літній період дещо сповільнює акумуляцію наведених груп БАР. Перебіг вторинного метаболізму в онтогенезі рослини не має загальних закономірностей і залежить від його фізіологічної ролі для рослинного організму, а також від зовнішніх факторів середовища.

Висновки

1. Виконали попередній якісний аналіз листя, кореневища іриса угорського, які заготовлені в різні періоди вегетації в кількох регіонах України.

2. Встановили кількісний вміст флавоноїдів, ізофлавоноїдів, гідроксикоричних кислот, ксантонів у досліджуваних зразках.

3. За результатами аналізу можна зробити висновок про більш раціональну заготівлю листя іриса угорського в весняний період вегетації, а кореневища (джерело ізофлавоноїдів) – восени, оскільки в цей час вміст БАР у сировині більший.

4. Результати дослідження будуть використані надалі для вивчення біохімічних процесів в ірисах.

Подяка

Колектив авторів висловлює подяку Н. М. Дойко, канд. біол. наук, ст. науковому співробітнику Державного дендрологічного парку «Олександрія» НАН України; Т. А. Швець, ст. науковому співробітнику Національного дендрологічного парку «Софіївка»; Ю. В. Буйдіну, ст. науковому співробітнику Національного ботанічного саду імені М. М. Гришка за допомогу в роботі.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Кречун А. В., аспірант каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-5545-9415

Михайленко О. О., канд. фарм. наук, асистент каф. ботаніки, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
Ковальов С. В., д-р фарм. наук, доцент каф. нутриціології та медичної броматології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Орлова Т. Г., старший науковий співробітник, зав. відділу квітково-декоративних рослин, Ботанічний сад Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Україна.

Сведения об авторах:

Кречун А. В., аспирант каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.
Михайленко О. О., канд. фарм. наук, ассистент каф. ботаники, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.
Ковальов С. В., д-р фарм. наук, доцент каф. нутрициологии и медицинской броматологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.
Орлова Т. Г., старший научный сотрудник, зав. отделом цветочно-декоративных растений, Ботанический сад Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина, Украина.

Information about authors:

Krechun A. V., Aspirant of the Pharmacognosy Department, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.
Mykhailenko O. O., PhD, Associate Professor of the Botany Department, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.
Kovalov S. V., Dr.hab., Associate Professor of the Nutritionology and Medical Bromatology Department, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.
Orlova T. H., Senior Researcher, Head of the Department of Flower and Ornamental Plants, Botanical Garden of the V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Список літератури

- Xu Z., Chang L. Iridaceae. *Identification and Control of Common Weeds*. 2017. Vol. 3. P. 905–908.
- Kaššák P. Screening of the chemical content of several Limniris group Irises. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2014. Vol. 3. Issue 2. C. 11–14.
- Phenolic, flavonoid contents, anticholinesterase and antioxidant evaluation of Iris germanica var; florentina / F. Ullah, M. Ayaz, A. Sadiq, A. Hussain, et al. *Natural product research*. 2016. Vol. 30. Issue 12. P. 1440–1444. doi: 10.1080/14786419.2015.1057585
- Mir A. H. Pharmacological and phytochemical properties of Iris kashmiriana baker as a potential medicinal plant of Kashmir Himalaya. *Global Journal of Research on Medicinal Plants & Indigenous Medicine*. 2014. Vol. 3. Issue 12. P. 460.
- Basgedik B., Ugur A., Sarac N. Antimicrobial, antioxidant, antimutagenic activities, and phenolic compounds of Iris germanica. *Industrial Crops and Products*. 2014. Vol. 61. – P. 526–530. doi: 10.1016/j.indcrop.2014.07.022
- Major secondary metabolites of Iris spp / W. Kukula-Koch, E. Sienawska, J. Widelski, O. Urjin et al. *Phytochemistry reviews*. 2015. Vol. 14. Issue 1. – P. 51–80. doi: 10.1007/s11101-013-9333-1
- Anti-inflammatory effects of 6'-O-acetyl mangiferin from Iris rossii Baker via NF-kb signal blocking in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells / J. H. Jang, K. H. Lee, H. K. Jung, M. O. Sim, et al. *Chemico – biological interactions*. 2016. Vol. 257. P. 54–60. doi: 10.1016/j.cbi.2016.07.029
- Isolation of isoflavones from Iris kashmiriana Baker as potential anti proliferative agents targeting NF-kappa B / A. Alam, V. Jaiswal, S. Akhtar, B. S. Jayashree, et al. *Phytochemistry*. 2017. Vol. 136. P. 70–80. doi: 10.1016/j.phytochem.2017.01.002
- Wang H., Cui Y., Zhao C. Flavonoids of the genus Iris (Iridaceae). *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2010. Vol. 10. Issue 7. P. 643–661. doi: 10.2174/138955710791384027
- Marinescu V. M., Alexiu V. Iris aphylla L. ssp. hungarica critically endangered taxon in Europa. *Current Trends in Natural Sciences*. 2013. Vol. 2. Issue 3. P. 96–99.
- Державна Фармакопея України. Харків: Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. 620 с.
- Беликов В. В., Шрайбер М. С. Методы анализа флавоноидных соединений. *Фармация*. 1970. Т. 19. №1. С. 66–72.
- Державна Фармакопея України. Харків: Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. 385 с.
- Аслануков А. К., Айрапетова А. Ю., Серебряная Ф. К. Идентификация и количественное определение суммы ксантонов в пересчете на мангиферин в траве колеечника кавказского (Hedysarum

causasicum Bieb.) *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции* : сб. науч. тр. / под ред. М. В. Гаврилина. Пятигорск, 2009. Вып. 64. 854 с.

- [15] Скрининг химического состава и биологической активности *Iris sibirica* L. сорт Cambridge / Н. Г. Базарнова, Т. Н. Ильичёва, Л. И. Тихомирова, А. А. Синицина. *Химия растительного сырья*. 2016. № 3. С. 49–57. doi: <https://doi.org/10.14258/jcprm.2016031227>

References

- [1] Xu, Z. & Chang, L. (2017). Iridaceae. In *Identification and Control of Common Weeds*. Springer, 3, 905–908. doi: https://doi.org/10.1007/978-981-10-5403-7_37
- [2] Kaššák, P. (2014). Screening of the chemical content of several Limniris group Irises. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 3(2), 11–14.
- [3] Ullah, F., Ayaz, M., Sadiq, A., Hussain, A., Ahmad, S., Imran, M., & Zeb, A. (2016). Phenolic, flavonoid contents, anticholinesterase and antioxidant evaluation of *Iris germanica* var; florentina. *Natural product research*, 30(12), 1440–1444. doi: 10.1080/14786419.2015.1057585
- [4] Mir, A. H. (2014). Pharmacological and phytochemical properties of *Iris kashmiriana baker* as a potential medicinal plant of Kashmir Himalaya. *Global Journal of Research on Medicinal Plants & Indigenous Medicine*, 3(12), 460.
- [5] Basgedik, B., Ugur, A., & Sarac, N. (2014). Antimicrobial, antioxidant, antimutagenic activities, and phenolic compounds of *Iris germanica*. *Industrial Crops and Products*, 61, 526–530. doi: 10.1016/j.indcrop.2014.07.022
- [6] Kukula-Koch, W., Sieniawska, E., Widelski, J., Urjin, O., Głowniak, P., & Skalicka-Woźniak, K. (2015). Major secondary metabolites of *Iris* spp. *Phytochemistry reviews*, 14(1), 51–80. doi: 10.1007/s11101-013-9333-1
- [7] Jang, J. H., Lee, K. H., Jung, H. K., Sim, M. O., Kim, T. M., Woo, K. W., et al. (2016). Anti-inflammatory effects of 6'-O-acetyl mangiferin from *Iris rossii Baker* via NF- κ B signal blocking in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. *Chemico-biological interactions*, 257, 54–60. doi: 10.1016/j.cbi.2016.07.029
- [8] Alam, A., Jaiswal, V., Akhtar, S., Jayashree, B. S., & Dhar, K. L. (2017). Isolation of isoflavones from *Iris kashmiriana Baker* as potential anti proliferative agents targeting NF- κ B. *Phytochemistry*, 136, 70–80. doi: 10.1016/j.phytochem.2017.01.002
- [9] Wang, H., Cui, Y., & Zhao, C. (2010). Flavonoids of the genus *Iris* (Iridaceae). *Mini reviews in medicinal chemistry*, 10(7), 643–661. doi: 10.2174/138955710791384027
- [10] Marinescu, V. M. & Alexiu, V. (2013). *Iris aphylla* L. ssp. *hungarica* critically endangered taxon in Europa. *Current Trends in Natural Sciences*, 2(3), 96–99.
- [11] (2008) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine, State Enterprise: Scientific and Expert Pharmacopoeial Centre]*. Kharkiv. [in Ukrainian].
- [12] Belikov, V. V., & Schreiber, M. S. (1970). Metody analiza flavonoidnykh soedinenij [Methods of analysis of flavonoid compounds]. *Farmaciya*, 19(1), 66–72. [in Russian].
- [13] (2008) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine, State Enterprise: Scientific and Expert Pharmacopoeial Centre]*. Kharkiv. [in Ukrainian].
- [14] Aslanukov, A. K., Airapetova, A. Yu., & Serebryannaya, F. K. (2009) Identifikaciya i kolichestvennoe opredelenie summy ksantonov v perezschete na mangiferin v trave kopechnika kavkazskogo (*Hedysarum caucasicum* Bieb.) [Identification and quantitative determination of the amount of xanthones in terms of mangiferin in the herb of *Hedysarum caucasicum* Bieb.] *Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmacevticheskoj produkcii*, 64. Pyatigorsk. [in Russian].
- [15] Bazarnova, N. G., Il'ichyova, T. N., Tikhomirova, L. I., & Sinicina, A. A. (2016). Skrininng khimicheskogo sostava i biologicheskoy aktivnosti *Iris sibirica* L. sort Cambridge. [Screening of the chemical composition and biological activity of *Iris sibirica* L., Cambridge variety]. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 3, 49–57. [in Russian]. doi: <https://doi.org/10.14258/jcprm.2016031227>



Дослідження фотосинтезувальних пігментів трави канни садової деяких сортів

О. А. Кисличенко^{A-D}, В. В. Процька^{*C,D}, І. О. Журавель^{A,E,F}

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Представники родини каннові (*Cannaceae* Juss.) – популярні декоративно-листові рослини з яскравими квітками та великим листям. За даними фахової літератури, вони містять амінокислоти, вільні карбонові кислоти, флавоноїди, антоціани, терпенові та стероїдні сполуки, кардіоглікозиди та алкалоїди. Завдяки цьому вони проявляють широкий спектр біологічної активності: антиоксидантну, протимікробну, протизапальну, кардіопротекторну, гемостатичну, гіпотензивну та антиішемічну активності.

Мета роботи – дослідження якісного складу та визначення кількісного вмісту хлорофілів і каротиноїдів у траві канни садової сортів Суевія, Ліберті, Лівадія, Артек і Темна ніч.

Матеріали та методи. Методом тонкошарової хроматографії встановили, що якісний склад фотосинтезувальних пігментів у траві канни садової сортів Суевія, Ліберті, Лівадія, Артек і Темна ніч не відрізнявся суттєво. Методом абсорбційної спектрофотометрії в аналізованих об'єктах визначено вміст хлорофілу а, хлорофілу b, каротиноїдів і лікопіну.

Результати. На хроматограмах досліджуваних зразків проявлялось не менше ніж 10 сполук, не менше ніж 4 з них класифікували як каротиноїди, не менше ніж 6 – як хлорофіли. Встановили, що вміст суми хлорофілів у траві канни садової сортів Ліберті, Артек і Темна ніч переважав вміст суми каротиноїдів майже в'ятеро, у траві канни садової сорту Суевія та Лівадія – майже ввосьмеро. Майже 65 % від сумарного вмісту хлорофілів припадало на хлорофіл а, 35 % – на хлорофіл b, що було характерно для трави канни садової сортів Суевія, Ліберті, Артек і Темна ніч. У траві канни садової сорту Лівадія спостерігали протилежну ситуацію, де вміст хлорофілу b у 2,3 раза перевищував вміст хлорофілу а. Найбільший вміст хлорофілу а ($1661,76 \pm 41,54$ мг/кг), хлорофілу b ($943,79 \pm 23,60$ мг/кг) та лікопіну ($62,37 \pm 1,56$ мг/кг) встановили у траві канни садової сорту Суевія. У траві канни садової сортів Суевія, Ліберті та Артек спостерігали однаково високий вміст суми каротиноїдів – $373,75 \pm 9,34$ мг/кг, $381,84 \pm 9,55$ мг/кг і $386,05 \pm 9,65$ мг/кг відповідно.

Висновки. Результати дослідження будуть використані під час розробки методів контролю якості на траву канни садової та лікарських рослинних засобів на їхній основі.

Исследование фотосинтезирующих пигментов травы канны садовой некоторых сортов

А. А. Кисличенко, В. В. Процкая, И. А. Журавель

Представители семейства канновые (*Cannaceae* Juss.) – популярные декоративно-лиственные растения с яркими цветками и крупными листьями. По данным научной литературы, они содержат аминокислоты, свободные карбоновые кислоты, флавоноиды, антоцианы, терпеновые и стероидные соединения, кардиогликозиды и алкалоиды. За счет этого они проявляют широкий спектр биологической активности, в том числе антиоксидантное, противомикробное, противовоспалительное, кардиопротекторное, гемостатическое, гипотензивное и антиишемическое действие.

Цель работы – исследование качественного состава и определение количественного содержания хлорофиллов и каротиноидов в траве канны садовой сортов Суевия, Либерти, Ливадия, Артек и Темная ночь.

Материалы и методы. Методом тонкослойной хроматографии установлено, что качественный состав фотосинтезирующих пигментов в траве канны садовой сортов Суевия, Либерти, Ливадия, Артек и Темная ночь отличался незначительно. Методом абсорбционной спектрофотометрии в анализируемых объектах определено содержание хлорофилла а, хлорофилла b, каротиноидов и ликопина.

Результаты. На хроматограммах исследуемых образцов проявлялось не менее 10 соединений, не менее 4 из которых отнесены к каротиноидам, не менее 6 – к хлорофиллам. Установлено, что содержание суммы хлорофиллов в траве канны садовой сортов Либерти, Артек и Темная ночь преобладало над содержанием суммы каротиноидов примерно в 5 раз, в траве канны садовой сорта Суевия и Ливадия – почти в 8 раз. Около 65 % от суммарного содержания хлорофиллов приходилось на хлорофилл а, 35 % – на

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/170976>

УДК: 615.32:582.548.25:54.061/.062:543.42

DOI: 10.14739/2409-2932.2019.2.170976

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 141–147

*E-mail: vvpotskaya@gmail.com

Ключові слова: канна садова, хлорофіли, каротиноїди, лікопін, спектрофотометрія.

Надійшла до редакції: 25.03.2019 // Після доопрацювання / Revised: 05.04.2019 // Прийнято до друку: 16.04.2019

хлорофилл b, что характерно для травы канны садовой сортов Суевия, Либерти, Артек и Темная ночь. В траве канны садовой сорта Ливадия наблюдали противоположную ситуацию – содержание хлорофилла b в 2,3 раза превышало содержание хлорофилла a. Высокое содержание хлорофилла a ($1661,76 \pm 41,54$ мг/кг), хлорофилла b ($943,79 \pm 23,60$ мг/кг) и ликопина ($62,37 \pm 1,56$ мг/кг) отмечали в траве канны садовой сорта Суевия. В траве канны садовой сортов Суевия, Либерти и Артек наблюдали одинаково высокое содержание суммы каротиноидов – $373,75 \pm 9,34$ мг/кг, $381,84 \pm 9,55$ мг/кг и $386,05 \pm 9,65$ мг/кг соответственно.

Выводы. Полученные результаты будут использованы при разработке методов контроля качества на траву канны садовой и лекарственные растительные средства на их основе.

Ключевые слова: канна садовая, хлорофиллы, каротиноиды, ликопин, спектрофотометрия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 141–147

The study of photosynthesis pigments of canna hybrida herb of some varieties

O. A. Kyslychenko, V. V. Protska, I. O. Zhuravel

Plants of Cannaceae family is a popular decorative and leafy plant with bright flowers and large leaves. According to the literature they contain amino acids, free carboxylic acids, flavonoids, anthocyanins, terpene and steroid compounds, cardioglycosides and alkaloids. They exhibit a wide range of biological activity, including antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory, cardioprotective, hemostatic, antihypertensive and anti-ischemic activity.

The aim of the research was to study the qualitative composition and to determine the quantitative content of chlorophylls and carotenoids in herb of the *Canna hybrida* Suevia, Liberty, Livadia, Artek and Dark Night varieties.

Materials and methods. The qualitative composition of photosynthetic pigments of herb of the *Canna hybrida* varieties Suevia, Liberty, Livadia, Artek and Dark Night differed not significantly by thin-layer chromatography method. In the analyzed objects the content of chlorophyll a, chlorophyll b, carotenoids and lycopene was determined by absorption spectrophotometry method.

Results. At least 10 compounds appeared on the chromatograms of the studied samples, at least 4 of which were attributed to carotenoids and not less than 6 – to chlorophylls. It was established that the content of the total of chlorophylls in herb of the *Canna hybrida* Liberty, Artek, and Dark Night varieties exceeded the content of the carotenoids by approximately 5 times, in herb of the *Canna hybrida* Suevia and Livadia variety – almost 8 times. Approximately 65 % of the total content of chlorophyll was chlorophyll a, 35 % was chlorophyll b, which was characteristic of herb of the *Canna hybrida* Suevia, Liberty, Artek and Dark Night varieties. In herb of the *Canna hybrida* Livadia variety a fundamentally opposite situation was observed. The total content of chlorophyll b was in 2.3 times higher than the content of chlorophyll a. The highest content of chlorophyll a (1661.76 ± 41.54 mg/kg), chlorophyll b (943.79 ± 23.60 mg/kg) and lycopene (62.37 ± 1.56 mg/kg) was observe in herb of the *Canna hybrida* Suevia variety. The equally high content of carotenoids – 373.75 ± 9.34 mg/kg, 381.84 ± 9.55 mg/kg and 386.05 ± 9.65 mg/kg, was watched in herb of *Canna hybrida* Sueviya, Liberty and Artek varieties respectively.

Conclusions. The obtained results will be used in the development of quality control methods for herb of *Canna hybrida* and medicinal plant products on their basis.

Key words: *Canna hybrida*, chlorophylls, carotenoids, lycopene, spectrophotometry.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (2), 141–147

Родина каннові (*Cannaceae* Juss.) налічує від 10 до 20 видів, батьківщиною яких вважають регіони тропічної та субтропічної частини Південної Америки [1–4]. З кельтської «canna» перекладається як «тростина, трубка». Назва рослини походить з давньої легенди про спалений індійським вождем мирний договір, що ознаменувало початок кривавої війни. Яскраво-червоні та жовтогарячі квіти канни, які виростили на місці боїв, немов нагадували про війну [2,4].

Протягом чотирьох тисячоліть канни обмежено культивували в Індії, Китаї, Венесуелі, Аргентині та Перу як їстівні рослини [4]. З насіння канн, яке в простонародді називали «індійський простріл», виготовляли різноманітні прикраси, розарії для молитви та брязкальця, використовували замість куль на полюванні [2,4]. В Європу перші канни завезли у XVI столітті з Індії, але майже три століття ці рослини не мали особливого попиту в садівників [4]. Нині канни – популярні, декоративно-листові культури з барвистими квітками та великим листям, що культивуються по всій земній кулі і вражають різноманітністю сортів, гібридних форм [1–4].

У нечисленних публікаціях закордонних дослідників відзначено, що надземна частина цієї рослини містить сахарозу, крохмаль, амінокислоти (аспарагінову та глутамінову кислоти, глутамін, аланін), карбонові кислоти (яблучну, лимонну, бурштинову, молочну кислоти), флавоноїди (рутин, ізорамнетин, кверцетин), антоціани (переважно глікозиди ціанідину), каротиноїди (лютеїн, β -каротин, лікопін, віолаксантин, зеаксантин, β -криптоксантин), тритерпенові (1,8-цинеол, β -пінен, α -терпінолен, цис-сабінеолгідрат, β -ліналоол, фенхол, транс-пінокарвеол тощо) та стероїдні (стигмастерол, β -ситостерол, кампестерол) сполуки, серцеві глікозиди, алкалоїди, таніни [1,2,4–6].

Є відомості про застосування канн із лікувальною метою. Зокрема, відвари кореневищ і квіток канни на Філіппінах вживали для посилення діурезу, зниження температури тіла, припинення носових кровотеч. У Таїланді кореневища канни використовували в терапії ракових захворювань. У Коста-Ріці з кореневищ канни виготовляли емолієнт, а з листя готували настої з діуретичною дією [4]. В Нігерії листя канни вважали ефективним засобом

під час малярії. У Бангладеш із канни виготовляли пасту для лікування тонзиліту [4].

В Індії 50 % етанольний екстракт надземних частин канни використовували як гіпотензивний засіб, сік рослини – для полегшення болю, а насіння використовували при захворюваннях серцево-судинної системи [2,4].

Поряд з тим у фаховій літературі описано серію експериментальних досліджень, результати яких підтверджують антиоксидантну, протимікробну, протівірусну, протизапальну, імуномодулювальну, знеболювальну, кардіо- та гепатопротекторну, гемостатичну, антиішемічну та антисклеротичну активності [1,2,4].

До основних фотосинтезувальних пігментів належать хлорофіли та каротиноїди. Вони локалізуються у пластидах рослинних клітин (хлоропластах і хромопластах) і безпосередньо беруть участь у перетворенні енергії світла в енергію хімічних зв'язків [7]. На організм людини ці сполуки також мають істотний вплив. За даними турецьких науковців, хлорофіли проявляють протизапальну, протимікробну, ранозагоювальну, антиканцерогенну, фотосенсибілізуювальну дію. Крім того, препарати на основі хлорофілів сприяють виведенню токсинів, запобігають утворенню конгломератів у нирках, нормалізують артеріальний тиск та ефективні при лікуванні анемії [8]. Результати епідеміологічних протоколів італійських вчених вказують на обернено пропорційну залежність між кількістю спожитої багатої не каротиноїди їжі та частотою виникнення серцево-судинних захворювань [9]. Завдяки хімічній структурі каротиноїди здатні зупиняти вільнорадикальні процеси в організмі, поліпшують ліпідний профіль, мають протизапальну, антисклеротичну дію, сприяють регенерації шкірних покривів та ендотелію судин [9,10]. В окремих наукових публікаціях стверджується, що деякі каротиноїди модулюють вміст нітроген оксиду кардіоміоцитів, завдяки чому проявляється їхня антиішемічна дія [10]. До того ж у досліджах на щурах підтверджено здатність цих сполук знижувати артеріальний тиск і відновлювати серцевий ритм [9,10].

Лікопін – сполука, що надає червоного забарвлення органам у рослин і за хімічною будовою є ізомером β-каротину з 13 ненасиченими зв'язками, тільки 2 з них не кон'юговані [11,12]. Італійські дослідники в досліджах *in vivo* встановили, що лікопін є потужним антиоксидантом, має антиатерогенну дію, яка зумовлена протизапальною активністю цієї БАР, її здатністю інгібувати адгезію тромбоцитів і впливати на синтез холестерину та ЛПНЩ у сироватці крові, а отже поліпшувати ліпідний гомеостаз [9–11]. Результати цих досліджень показали: лікопін підвищував біодоступність нітроген оксиду, знижував систолічний артеріальний тиск і збільшував просвіт сонної артерії [9,11,12].

Мета роботи

Дослідження якісного складу та визначення кількісного вмісту хлорофілів і каротиноїдів у траві канни садової сортів Суевія, Ліберті, Лівадія, Артек і Темна ніч.

Матеріали і методи дослідження

Для аналізу використовували повітряно-суху, подрібнену траву канни садової сортів Суевія, Ліберті, Лівадія, Артек і Темна ніч, яку заготовляли в період цвітіння рослини на території Харківської області.

Якісний склад хлорофілів і каротиноїдів у сировині, що досліджували, виконали методом тонкошарової хроматографії, використовуючи системи розчинників гексан-ацетон (6:4), петролейний етер-етанол (16:1), гексан-ацетон-бензол-етанол (2:1:1:2). На хроматограмах хлорофіли ідентифікували за зеленим і синьо-зеленим забарвленням зон, а каротиноїди – за жовтим та оранжевим забарвленням у денному світлі, а також за червоною флуоресценцією в УФ-світлі.

Кількісний вміст хлорофілів і каротиноїдів визначали методом абсорбційної спектрофотометрії [13].

Для аналізу до 0,5 г (точна наважка) трави канни садової додавали невелику кількість магнію карбонату для нейтралізації кислот, що містилися у клітинах рослинної сировини, та запобігання руйнуванню фотосинтезувальних рослинних пігментів. Суміш, що одержали, ретельно розтирали протягом 5 хв у ступці із 5 мл охолодженого 96 % етанолу. Розчин зливали та фільтрували через скляний фільтр. Операцію повторювали ще декілька разів до знебарвлення розчинника. Фільтрати об'єднували в мірну колбу на 25 мл і доводили до мітки 96 % етанолом [13].

Абсорбцію розчину порівняно з 96 % етанолом вимірювали при довжині хвилі 665 нм, 649 нм і 441 нм, оскільки за таких значень спостерігали максимум поглинання хлорофілу а, хлорофілу b і каротиноїдів відповідно [13].

Концентрацію хлорофілів (Схл.а, мг/л) і b (Схл.б, мг/л) та каротиноїдів (Скар, мг/л) обчислювали за формулами:

$$C_{\text{хл.а}} = 13,70 \cdot A_{665} - 5,76 \cdot A_{649},$$

$$C_{\text{хл.б}} = 25,80 \cdot A_{649} - 7,60 \cdot A_{665},$$

$$C_{\text{кар.}} = 4,695 \cdot A_{441} - 0,268(C_{\text{хл.а}} + C_{\text{хл.б}}),$$

A665: абсорбція витяжки при довжині хвилі 665 нм;

A649: абсорбція витяжки при довжині хвилі 649 нм.

A441: абсорбція витяжки при довжині хвилі 441 нм;

(Схл.а + Схл.б): сумарний вміст хлорофілів а і b у розчині, мг/л [13].

Після встановлення концентрації фотосинтезувальних пігментів у витяжках досліджуваних зразків сировини обчислювали їхній кількісний вміст (X, мг/кг) за формулою:

$$X = \frac{V \cdot C \cdot 100}{m \cdot (100 - W)},$$

V: об'єм спиртової витяжки, мл;

C: концентрація пігменту у спиртовому розчині, мг/л;

m: наважка сировини, г;

W: втрата в масі при висушуванні сировини, % [13].

Для кількісного визначення лікопіну у траві канни садової досліджуваних сортів до 0,3 г (точна наважка) додавали 10 мл суміші розчинників гексан – 96 % етанол –

ацетон (2:1:1) та одразу ховали в темне місце на 10 хв. Потім додавали 2 мл дистильованої води, збовтували та знову залишали в темному місці на 10 хв для розподілу фаз. Органічну фазу обережно зливали. Абсорбцію органічного шару вимірювали за довжини хвилі 503 нм [14].

Розрахунок кількісного вмісту лікопіну (X , мг/кг) у траві канни садової виконали за формулою:

$$X = \frac{1,717 \cdot A_{503} \cdot V}{m_n},$$

A_{503} : абсорбція органічного шару при довжині хвилі 503 нм;
 V : об'єм, взятої для аналізу суміші розчинників гексан – 96 % етанол – ацетон (2:1:1), мл;
 m_n : маса наважки, г [14].

Результати та їх обговорення

Результати хроматографічного дослідження витяжок трави канни садової показали, що за якісним складом хлорофілів і каротиноїдів зразки, що досліджували, майже не відрізнялись. На хроматограмах витяжок канни садової сортів Суевія, Ліберті, Артек і Темна ніч проявлялось не менше ніж 10 сполук, з них не менше ніж 6 класифікували як хлорофіли, не менше ніж 4 – як каротиноїди. На хроматограмах витяжок канни садової сорту Лівадія проявлялось не менше ніж 5 речовин, що за зеленим забарвленням класифіковані як хлорофіли, не менше ніж 3 – як каротиноїди.

Експериментальні дані вказують, що найбільша кількість хлорофілів і суми каротиноїдів, зокрема лікопіну, накопичувалась у траві канни садової сорту Суевія. Майже однакова кількість суми каротиноїдів містилася у траві канни садової сортів Ліберті та Артек. Характерною особливістю для трави канни садової сорту Суевія було те, що майже 65 % від вмісту суми хлорофілів (2605,55 ± 65,14 мг/кг) припадало на хлорофіл а майже 35 % – на хлорофіл b. Подібним чином розподілялись хлорофіли у траві канни садової сортів Ліберті, Артек і Темна ніч. Протилежну ситуацію спостерігали у траві канни садової сорту Лівадія, де домінував хлорофіл b (804,72 ± 20,12 мг/кг), якого накопичувалося у 2,3 раза більше, ніж хлорофілу а. Кількісний вміст хлорофілу а, хлорофілу b, каротиноїдів і лікопіну у траві канни садової сортів Суевія, Ліберті, Лівадія, Артек і Темна ніч наведений у таблиці 1.

Порівнюючи вміст суми хлорофілів і суми каротиноїдів у траві канни садової сорту Суевія, встановили: у цьому виді сировини каротиноїдів накопичувалося в 7,7 раза менше – 373,75 ± 9,34 мг/кг. Більше ніж у 5,5 раза вміст суми хлорофілів перевищував вміст суми каротиноїдів у траві канни садової сортів Ліберті та Артек. Вміст суми каротиноїдів у цих сортах був майже однаковим і становив 381,84 ± 9,55 мг/кг та 386,05 ± 9,65 мг/кг для трави канни садової сорту Ліберті та сорту Артек відповідно. Вміст суми хлорофілів у цих об'єктах не відрізнявся суттєво. Числове значення вмісту суми хлорофілів для трави канни садової сорту Ліберті та сорту Артек стано-

вило 2235,12 ± 55,88 мг/кг та 2152,38 ± 53,81 мг/кг відповідно. Досліджуваних груп БАР у траві канни садової сортів Лівадія та Темна ніч накопичувалося найменше. Співвідношення вмісту суми хлорофілів (1155,79 ± 28,89 мг/кг) і суми каротиноїдів (141,01 ± 3,53 мг/кг) у траві канни садової сорту Лівадія становило 8:1. Показники вмісту суми хлорофілів у траві канни садової сорту Лівадія були понад вдвічі, а суми каротиноїдів – майже втричі нижчими порівняно з відповідними показниками у траві канни садової сорту Суевія, де встановлено їхній найбільший вміст.

У траві канни садової сорту Темна ніч суми каротиноїдів (249,96 ± 6,25 мг/кг), містилося майже в п'ятеро менше, ніж суми хлорофілів. Вміст суми хлорофілів (1217,55 ± 30,44 мг/кг) у траві канни садової цього сорту був майже вдвічі нижчим, а суми каротиноїдів – у 1,5 раза нижчим порівняно з максимальним вмістом цих сполук у траві канни садової сорту Суевія. Співвідношення вмісту суми хлорофілів і суми каротиноїдів у траві канни садової сортів Суевія, Ліберті, Лівадія, Артек і Темна ніч наведені на рис. 1.

Вміст хлорофілу а у траві канни садової сортів Суевія, Ліберті та Артек становив 1661,76 ± 41,54 мг/кг, 1450,84 ± 36,27 мг/кг і 1394,03 ± 34,85 мг/кг відповідно. Хлорофілу b у цих об'єктах містилося майже в 1,8 раза менше, ніж хлорофілу а. Вміст хлорофілу b у траві канни садової сорту Суевія становив 943,79 ± 23,60 мг/кг, для сортів Ліберті та Артек – 784,28 ± 19,61 мг/кг та 758,35 ± 18,96 мг/кг відповідно. Вміст хлорофілу а та хлорофілу b у траві канни садової сорту Темна ніч був удвічі меншим порівняно з вмістом цих речовин у траві канни садової сорту Суевія та становив 765,07 ± 19,13 мг/кг та 452,48 ± 11,31 мг/кг відповідно. Співвідношення хлорофілу а (351,07 ± 8,78 мг/кг) і хлорофілу b (804,72 ± 20,12 мг/кг) у траві канни садової сорту Лівадія істотно різнилось від інших зразків сировини канни садової, оскільки в цьому об'єкті за вмістом хлорофіл b майже вдвічі переважавав хлорофіл а.

Вміст лікопіну в досліджуваних зразках сировини канни садової коливався в межах 16,87–62,37 мг/кг. Максимальний вміст цієї сполуки спостерігали у траві канни садової сорту Суевія – 62,37 ± 1,56 мг/кг, що становило понад 16 % від загального вмісту каротиноїдів у цьому виді сировини. У траві канни садової сорту Ліберті лікопіну накопичувалося дещо менше. На 53,47 ± 1,34 мг/кг цієї БАР припадало 14 % від вмісту суми каротиноїдів у названій сировині. Вміст лікопіну у траві канни садової сорту Артек (34,87 ± 0,87 мг/кг) був майже в 40 разів і майже у 22 рази нижчим порівняно з вмістом хлорофілу а та хлорофілу b у цьому виді сировини. У траві канни садової сорту Лівадія містилося удвічі менше лікопіну, ніж у траві канни садової сорту Суевія, становлячи 30,50 ± 0,76 мг/кг. Вміст лікопіну у траві канни садової сорту Лівадія становив п'яту частину від вмісту суми каротиноїдів у цьому зразку сировини. Співвідношення вмісту хлорофілу а, хлорофілу b та лікопіну у траві канни садової сортів, які досліджували, графічно наведено на рис. 2.

Таблиця 1. Кількісний вміст хлорофілу а, хлорофілу b, каротиноїдів і лікопіну у траві канни садової сортів Суевія, Ліберті, Лівадія, Артек і Темна ніч

Об'єкт дослідження	Кількісний вміст БАР, мг/кг				
	Хлорофіл а	Хлорофіл b	Сума хлорофілів	Сума каротиноїдів	Лікопін
Канни садової трава сорту Суевія	1661,76 ± 41,54	943,79 ± 23,60	2605,55 ± 65,14	373,75 ± 9,34	62,37 ± 1,56
Канни садової трава сорту Ліберті	1450,84 ± 36,27	784,28 ± 19,61	2235,12 ± 55,88	381,84 ± 9,55	53,47 ± 1,34
Канни садової трава сорту Лівадія	351,07 ± 8,78	804,72 ± 20,12	1155,79 ± 28,89	141,01 ± 3,53	30,50 ± 0,76
Канни садової трава сорту Артек	1394,03 ± 34,85	758,35 ± 18,96	2152,38 ± 53,81	386,05 ± 9,65	34,87 ± 0,87
Канни садової трава сорту Темна ніч	765,07 ± 19,13	452,48 ± 11,31	1217,55 ± 30,44	249,96 ± 6,25	16,87 ± 0,42

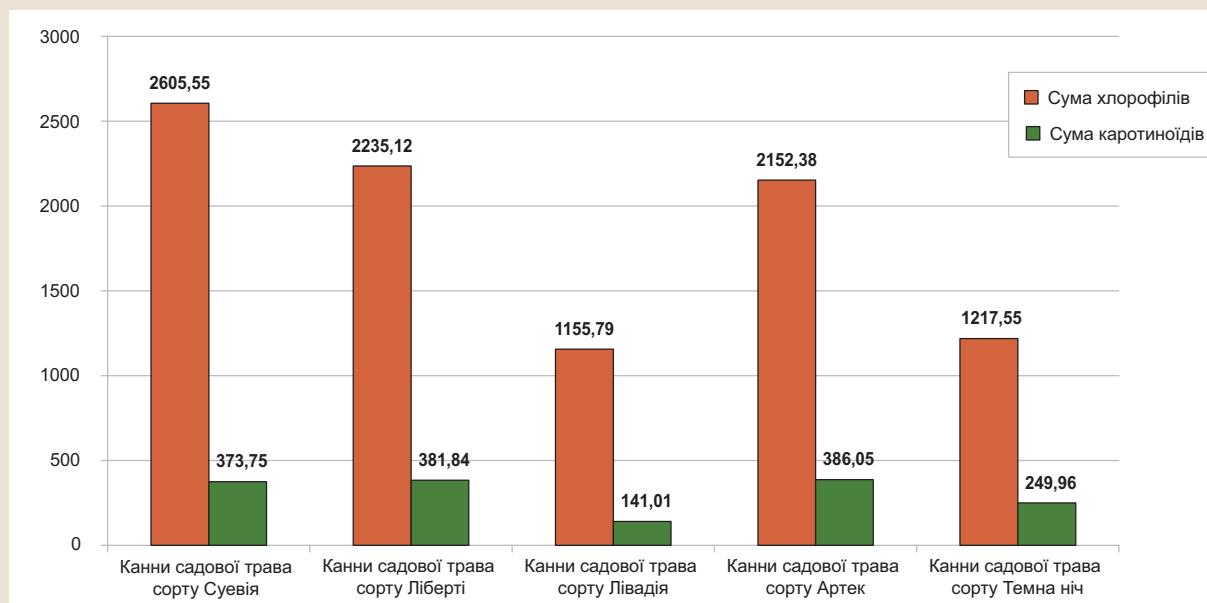


Рис. 1. Співвідношення вмісту суми хлорофілів і суми каротиноїдів у траві канни садової сортів Суевія, Ліберті, Лівадія, Артек і Темна ніч.

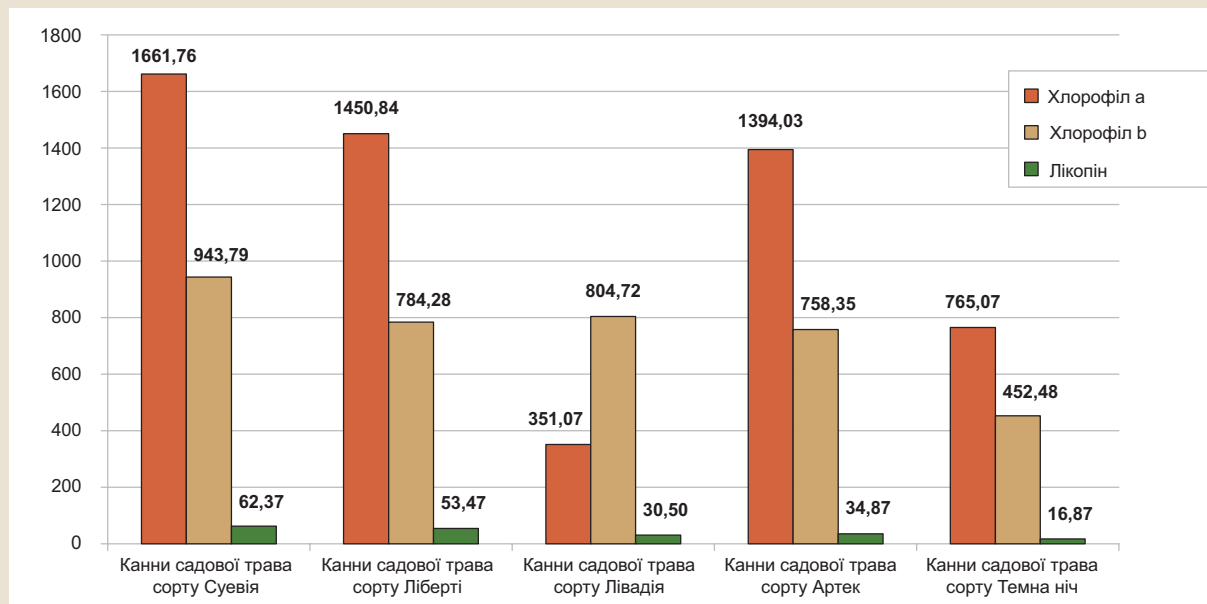


Рис. 2. Кількісний вміст хлорофілу а, хлорофілу b і лікопіну у траві канни садової сортів Суевія, Ліберті, Лівадія, Артек і Темна ніч.

Найменший вміст суми хлорофілів спостерігали у траві канни садової сортів Лівадія ($1155,79 \pm 28,89$ мг/кг) і Темна ніч ($1217,55 \pm 30,44$ мг/кг). Хлорофіл а в мінімальних кількостях накопичувався у траві канни садової сорту Лівадія ($351,07 \pm 8,78$ мг/кг), а хлорофіл b – в траві канни садової сорту Темна ніч ($452,48 \pm 11,31$ мг/кг). Найменше суми каротиноїдів містилося у траві канни садової сорту Лівадія, не перевищуючи $141,01 \pm 3,53$ мг/кг. Мінімальний вміст лікопіну спостерігали у траві канни садової сорту Темна ніч – $16,87 \pm 0,42$ мг/кг, що у 3,7 рази менше, ніж у траві канни садової сорту Суевія (максимальне значення показника).

Висновки

1. Методом тонкошарової хроматографії встановили, що за якісним складом фотосинтезувальних пігментів досліджувані сорти канни садової не відрізнялись суттєво. На хроматограмах витяжок усіх зразків, що дослідили, проявлялось не менше ніж 10 зон, 4 з них класифікували як каротиноїди, 6 – як хлорофіли.

2. Методом абсорбційної спектрофотометрії у траві канни садової сортів Суевія, Ліберті, Лівадія, Артек і Темна ніч визначили вміст хлорофілу а, хлорофілу b, суми каротиноїдів і лікопіну. За результатами експерименту, на вміст хлорофілу а припадало майже 65 %, на хлорофіл b – майже 35 % від сумарного вмісту хлорофілів у траві канни садової сортів Суевія, Ліберті, Артек і Темна ніч. У траві канни садової сорту Лівадія спостерігали протилежну ситуацію – дві третини вмісту хлорофілів припадало на хлорофіл b.

3. Найбільший вміст хлорофілу а ($1661,76 \pm 41,54$ мг/кг), хлорофілу b ($943,79 \pm 23,60$ мг/кг) і лікопіну ($62,37 \pm 1,56$ мг/кг) встановили у траві канни садової сорту Суевія. Вміст суми каротиноїдів у траві канни садової сортів Суевія, Ліберті та Артек був однаково високим і становив $373,75 \pm 9,34$ мг/кг, $381,84 \pm 9,55$ мг/кг та $386,05 \pm 9,65$ мг/кг відповідно.

4. Вміст лікопіну в досліджуваних зразках сировини коливався від $16,87 \pm 0,42$ мг/кг до $62,37 \pm 1,56$ мг/кг, що становило 7–17 % від суми каротиноїдів у траві канни садової аналізованих сортів.

Перспективи подальших досліджень. Результати будуть використані під час розробки методів контролю якості на траву канни садової та нових лікарських засобів на її основі.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Кисличенко О. А., канд. фарм. наук, доцент, здобувач каф. хімії природних сполук, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-9667-2535

Процька В. В., канд. фарм. наук, асистент каф. хімії природних сполук, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2439-138X

Журавель І. О., д-р фарм. наук, професор кафедри хімії природних сполук, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5305-5406

Сведения об авторах:

Кисличенко А. А., канд. фарм. наук, доцент, соискатель каф. химии природных соединений, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Процькая В. В., канд. фарм. наук, ассистент каф. химии природных соединений, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Журавель И. А., д-р фарм. наук, профессор каф. химии природных соединений, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Information about authors:

Iosypenko O. O., Postgraduate Student of the Department of Chemistry of Natural Compounds, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Kyslychenko V. S., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Chemistry of Natural Compounds, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Omelchenko Z. I., PhD, Associate Professor of the Department of Chemistry of Natural Compounds, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Список літератури

- [1] Al-Snafi A. E. Bioactive components and pharmacological effects of *Canna indica* – an overview. *International Journal of Pharmacology & Toxicology*. 2015. Vol. 5. Issue 2. P. 71–75.
- [2] Darsini A. I. P., Shamshad, S., John M. P. *Canna indica* (L.): a plant with potential healing powers: a review. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 2015. Vol. 6. Issue 2. P. 1–8.
- [3] Gray J., Grant M. *Canna*. Royal Horticultural Society. RHS Plant. Trials and Awards RHS Plant Trials and Awards. 2003. 12 p.
- [4] Sanchalika M., Ashutosh, Y., Sandeep K. S. A review on *Canna indica* linn: pharmacognostic and pharmacological profile. *Journal Of Harmonized Research in Pharmacy*. 2013. №2(2). P. 131–144.
- [5] Zaghoul M. Flavonoids from the flowers of *Canna indica* L. Mans. *J. Pharm. Sci*. 2007. Vol. 23. P. 53–60.
- [6] Srivastava J., Vankar P. S. *Canna indica* flower: New source of anthocyanins. *Plant physiology and biochemistry*. 2010. Vol. 48. Issue 12. P. 1015–1019. doi: 10.1016/j.plaphy.2010.08.011
- [7] Comparative study of photosynthetic pigments and phenolic content in three *Barleria* species / N. B. Salunkhe, A. P. Kadam, V. T. Aparadh, J. J. Chavan. *World Journal of Pharmaceutical research*. 2013. Vol. 2. Issue 3. P. 1–11.
- [8] İnanç A. L. Chlorophyll: Structural Properties, Health Benefits and Its Occurrence in Virgin Olive Oils. *Academic Food Journal*. 2011. Vol. 9. Issue 2. P. 26–32.
- [9] Di Pietro N., Di Tomo P., Pandolfi A. Carotenoids in cardiovascular disease prevention. *JSM Atheroscler*. 2016. Vol. 1. Issue 1. P. 1002–1015.
- [10] Gammone M. A., Riccioni, G., D'Orazio N. Carotenoids: potential allies of cardiovascular health? *Food Nutr Res*. 2015. Vol. 59. P. 1–11. doi: 10.3402/fnr.v59.26762
- [11] Lycopene and cardiovascular diseases: an update / A. Mordente, B. Guantario, E. Meucci, et al. *Journal Name: Current Medicinal Chemistry*. 2011. Vol. 18. Issue 8. P. 1146–1163.
- [12] Protective effect of lycopene in cardiovascular disease / G. Riccioni, B. Mancini, E. Di Ilio et al. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2008. Vol. 12. Issue 3. P. 183–190.
- [13] Гриненко У. В., Журавель І. О. Визначення вмісту хлорофілів та каротиноїдів в листі шпинату городнього (*Spinacia oleracea* L.). *Зб. наук. прац. співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2017. Т. 28. С. 29–33.
- [14] Gordon A., Barret D. M. Standardization of a Rapid spectrophotometric method of lycopene analysis. *Acta Hort*. 2007. Vol. 758. P. 111–128. doi: 10.17660/ActaHortic.2007.758.12

References

- [1] Al-Snafi A. E. (2015). Bioactive components and pharmacological effects of *Canna indica* – an overview. *International Journal of Pharmacology & Toxicology*, 5(2), 71–75.

- [2] Darsini, A. I. P., Shamshad, S., & John, M. P. (2015). *Canna indica* (L.): a plant with potential healing powers: a review. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 6(2), 1–8.
- [3] Gray, J., & Grant, M. (2003). *Canna*. Royal Horticultural Society. RHS Plant. Trials and Awards RHS Plant Trials and Awards.
- [4] Sanchalika, M. A., Ashutosh, Y., & Sandeep, K. S. (2013). A review on *Canna indica* linn: pharmacognostic and pharmacological profile. *Journal Of Harmonized Research in Pharmacy*, 2(2), 131–144.
- [5] Zaghoul, M. (2007). Flavonoids from the flowers of *Canna indica* L. Mans. *J. Pharm. Sci.*, 23, 53–60.
- [6] Srivastava, J., & Vankar, P. S. (2010) *Canna indica* flower: New source of anthocyanins. *Plant physiology and biochemistry*, 48(12), 1015–1019. doi: 10.1016/j.plaphy.2010.08.011
- [7] Salunkhe, N. B., Kadam, A. P., Aparadh, V. T., & Chavan, J. J. (2013). Comparative study of photosynthetic pigments and phenolic content in three *Barleria* species. *World Journal of Pharmaceutical research*, 2(3), 1–11.
- [8] İnanç, A. L. (2011). Chlorophyll: Structural Properties, Health Benefits and Its Occurrence in Virgin Olive Oils. *Academic Food Journal*, 9(2), 26–32.
- [9] Di Pietro, N., Di Tomo, P., Pandolfi, A. (2016). Carotenoids in cardiovascular disease prevention. *JSM Atheroscle.*, 1(1), 1002–1015.
- [10] Gammone, M. A., Riccioni, G., & D'Orazio, N. (2015) Carotenoids: potential allies of cardiovascular health? *Food Nutr Res.*, 59, 1–11. doi: 10.3402/fnr.v59.26762
- [11] Mordente, A., Guantario, B., Meucci, E., Silvestrini, A., Lombardi, E., Martorana, G. E., et al. (2011). Lycopene and cardiovascular diseases: an update. *Journal Name: Current Medicinal Chemistry*, 18(8), 1146–1163. doi: 10.2174/092986711795029717
- [12] Riccioni, G., Mancini, B., Di Ilio, E., Bucciarelli, T., & D'Orazio, N. (2008). Protective effect of lycopene in cardiovascular disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 12(3), 183–190.
- [13] Grynenko, U. V., & Zhuravel, I. O. (2017). Vyznachennia vmistu khlorofiliv ta karotynoidiv v lysti shpynatu horodnoho (*Spinacia oleracea* L.) [Determination of the chlorophylls and carotenoids content in spinach leaves (*Spinacia oleracea* L.)]. *Zb. nauk. prats. spivrobot. NMAPO imeni P. L. Shupyka*, 28, 29–33. [in Ukrainian].
- [14] Gordon, A., & Barret, D. M. (2007). Standartization of a Rapid spectrophotometric method of lycopene analysis. *Acta Hort*, 758, 111–128. doi: 10.17660/ActaHortic.2007.758.12



Мінеральний склад листя кабачків

О. О. Іосипенко^{*B,C,D}, В. С. Кисличенко^{A,E,F}, З. І. Омельченко^{C,E}

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – порівняльне дослідження якісного складу та кількісного вмісту мінеральних речовин листя кабачків трьох сортів: біло-, жовто- та зеленоплідних.

Матеріали та методи. Об'єкти дослідження – листя кабачків трьох сортів, які заготовляли в Харківській області в серпні 2018 року. Для визначення якісного складу та кількісного вмісту мінеральних речовин використовували метод атомно-емісійної спектроскопії з фотографічною реєстрацією на приладі ДФС-8.

Результати. У досліджуваних видах сировини встановили наявність не менше ніж 19 елементів. У листі кабачків у великих кількостях накопичувалися такі елементи (мг/100 г): калій (4080,0–8150,0), кальцій (1830,0–2630,0), силіцій (510,0–2000,0), магній (610,0–1050,0), фосфор (245,0–750,0), натрій (75,0–122,0), ферум (10,0–92,0), алюміній (25,0–105,0), цинк (21,0–30,6) і манган (6,6–7,9).

Висновки. Методом атомно-емісійної спектроскопії з фотографічною реєстрацією досліджено елементний склад листя кабачків трьох сортів. Встановлена наявність 19 елементів, із них у всіх досліджуваних видах сировини домінують за вмістом калій, кальцій, силіцій, магній і натрій. Результати свідчать про перспективність вивчення листя кабачків як джерел макро- та мікроелементів, а також як доступних видів лікарської рослинної сировини із достатньою сировинною базою для створення нових лікарських засобів на їхній основі.

Минеральный состав листьев кабачков

Е. А. Иосипенко, В. С. Кисличенко, З. И. Омельченко

Цель работы – сравнительное исследование качественного состава и количественного содержания минеральных веществ в листьях кабачков трех сортов: бело-, желто- и зеленоплодных.

Материалы и методы. Объекты исследования – листья кабачков трех сортов, заготовленных в Харьковской области в августе 2018 года. Для определения качественного состава и количественного содержания минеральных веществ использовали метод атомно-эмиссионной спектроскопии с фотографической регистрацией на приборе ДФС-8.

Результаты. В исследуемых видах сырья установлено наличие не менее 19 элементов. В листьях кабачков в значительных количествах накапливались следующие элементы (мг/100 г): калий (4080,0–8150,0), кальций (1830,0–2630,0), кремний (510,0–2000,0), магний (610,0–1050,0), фосфор (245,0–750,0), натрий (75,0–122,0), железо (10,0–92,0), алюминий (25,0–105,0), цинк (21,0–30,6) и марганец (6,6–7,9).

Выводы. Методом атомно-эмиссионной спектроскопии с фотографической регистрацией исследован элементный состав листьев кабачков трех сортов. Установлено наличие 19 элементов, из которых во всех исследуемых видах сырья доминируют по содержанию калий, кальций, кремний, магний и натрий. Результаты свидетельствуют о перспективности изучения листьев кабачков как источника макро- и микроэлементов, а также как доступного вида лекарственного растительного сырья с достаточной сырьевой базой для создания новых лекарственных средств на их основе.

Ключевые слова: кабачки, листья, макроэлементы, микроэлементы, атомно-эмиссионная спектроскопия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 148–152

Mineral composition of vegetable marrows leaves

O. O. Iosypenko, V. S. Kyslychenko, Z. I. Omelchenko

The aim of the research was to conduct a comparative study of the qualitative composition and quantitative content of macro- and microelements in the leaves of vegetable marrows of three varieties – with white, yellow and green fruits.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/170978>

УДК: 582.681.71:615.32:577.118:543.423
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.2.170978

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 148–152

Ключові слова: кабачки, листя, макроелементи, мікроелементи, атомно-емісійна спектроскопія.

***E-mail:** josya2005@gmail.com

Надійшла до редакції: 12.04.2019 // Після доопрацювання: 11.05.2019 // Прийнято до друку: 24.05.2019

Materials and methods. The objects of study – the leaves of vegetable marrows of three varieties – were harvested in Kharkov region in August 2018. To determine the qualitative composition and quantitative content of macro- and microelements, the atomic-emission spectroscopy method with photographic registration on the DFS-8 device was used.

Results. It is established that the studied raw materials have at least 19 elements. The following elements accumulated in the vegetable marrows leaves in the largest amounts (mg/100g): potassium (4080.0–8150.0), calcium (1830.0–2630.0), silicon (510.0–2000.0), magnesium (610.0–1050.0), phosphorus (245.0–750.0), sodium (75.0–122.0), iron (10.0–92.0), aluminum (25.0–105.0), zinc (21.0–30.6) and manganese (6.6–7.9).

Conclusions. As a result of atomic-emission spectroscopy with photographic registration, the element composition has been established in the vegetable marrows leaves of three varieties. 19 elements have been detected, of which the content of potassium, calcium, silicon, magnesium and sodium dominated in studied raw materials. The results indicate the prospects of studying the leaves of vegetable marrows as a source of macro- and microelements, as well as an available type of medicinal plant raw materials with a sufficient raw material base for creating new medicines on their basis.

Key words: vegetable marrows, leaves, macroelements, microelements, atomic-emission spectroscopy.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (2), 148–152

Вивчення мінерального складу рослин – один із напрямів фітохімічного дослідження лікарських рослин для розширення сировинної бази та виявлення нових можливостей використання. Дані щодо елементного складу рослин можуть бути використані під час розроблення лікарських і профілактичних засобів у комплексній терапії багатьох захворювань [3–7,9–15,17]. Мінеральні речовини рослин накопичуються в найбільш сприятливому для організму людини співвідношенні та переважно в комплексах із різними біополімерами (білками, амінокислотами, вітамінами тощо), тобто в доступній та добре засвоюваній формі [11–15]. Лікарські рослини акумулюють велику кількість мінеральних речовин у певних співвідношеннях, їхнє застосування супроводжується мінімальними побічними ефектами, запобігаючи появі можливого дисбалансу елементів, який виникає шляхом взаємодії окремих хімічних елементів зі своїми біологічними антагоністами та синергістами [4,5,10]. Основними функціями макроелементів в організмі є побудова тканин, що підтримують постійний кислотно-основний та осмотичний баланс [3–7,9–15,17]. Мікроелементи здатні збільшити резистентність організму до різного впливу довілля, що допомагає у профілактиці та лікуванні різних захворювань. Крім того, вони впливають на активність ферментів і спрямованість їхньої дії [5,11–15].

Для використання рослин з метою корекції дисбалансу життєво важливих мінеральних елементів в організмі необхідна повна інформація про хімічний склад рослин, а також і про вміст у них макро- та мікроелементів [4,5,10]. Це пов'язано з їхньою біологічною активністю та кількісною характеристикою, від яких залежить очікуваний терапевтичний ефект, і призводить до необхідності ввести дозу життєво важливих хімічних елементів для організму не в абсолютній кількості, що міститься в цій рослині, а в кількості відносно добової потреби організму в конкретному макро- чи мікроелементі, що характеризує фармакотерапевтичний потенціал елемента [3].

Кабачок (*Cucurbita pepo* ssp. *pepo* L.) родини Гарбузові (лат. *Cucurbitaceae*) – широко відома рослина, плоди якої здавна використовують в їжу. Вони містять вуглеводи, вітаміни, амінокислоти, мінеральні речовини тощо.

Завдяки унікальному поєднанню цих біологічно активних сполук плоди кабачка застосовують у дієтичному харчуванні, при профілактиці атеросклерозу, ожиріння та багатьох шлунково-кишкових захворювань [18].

Останнім часом публікуються роботи вітчизняних та іноземних науковців, що спрямовані на вивчення хімічного складу плодів кабачків, однак у доступній фаховій літературі не виявили дані щодо вивчення елементного складу листя цієї рослини.

Мета роботи

Виконати порівняльне дослідження якісного складу та кількісного вмісту мінеральних сполук листя кабачків трьох сортів: біло-, жовто- та зеленоплідних.

Матеріали і методи дослідження

Для вивчення якісного складу та кількісного вмісту мінеральних речовин використовували повітряно-висушене та подрібнене листя кабачків, що заготовлене в серпні 2018 р. у Харківській області.

Дослідження елементного складу методом атомно-емісійної спектроскопії з фотографічною реєстрацією на приладі ДФС-8 (свідоцтво про повірку №80973/1 від 10.07.2017 р.) виконали на базі НДУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України (м. Харків) у відділі аналітичної хімії функціональних матеріалів та об'єктів навколишнього середовища [16].

Метод заснований на випаровуванні зразків із кратерів графітових електродів і збудженні спектрів у дузі змінного струму та реєстрації отриманих спектрів на фотопластинки ПФС-02 за допомогою мікрофотометра МФ-1. Умови експерименту: сила струму дуги (джерело збудження спектрів типу ІВС–28) – 16А, експозиція – 60 с, фаза підпалювання – 60 °С, частота підпалювальних імпульсів – 100 розрядів на секунду, аналітичний проміжок – 2 мм, ширина щілини спектрографа – 0,015 мм, інтервал реєстрації ліній спектрів – 230–330 нм. Проявляли, висушували фотопластинки, фотометрували лінії (у нм) спектрів проб, градуювальних зразків, а також фон біля них. Потім будували градуювальний графік у

координатах: середнє значення різниці почорніння лінії та фону – логарифм вмісту елемента в градувальних зразках, за яким знаходили відсотковий вміст елемента в золі та розраховували його кількісний вміст у досліджуваній сировині [16].

Узбецькими вченими П. К. Ігамбердієвою, М. К. Карабаєвим [3] у 2018 р. запропонована методика визначення фармакотерапевтичного потенціалу мінеральних елементів (ФТП) рослин, який обчислюють за формулою:

$$ФТП_i = \frac{ДП_i}{M_i}$$

ФТП_i: фармакотерапевтичний потенціал і-го елемента у рослині; M_i: кількість і-го елемента в рослині, мг; ДП_i: норма добової потреби організму в і-му елементі, мг.

У розрахунках ФТП використовували середні значення норм добових потреб організму в мінеральних речовинах на основі робіт [9,11–15].

Також запропонована 10-бальна шкала та критерії для визначення ФТП лікарських рослин щодо певних мікроелементів, які в них містяться:

– якщо добова потреба організму в елементі міститься в 51 г і більше сухої маси лікарської рослини, то його ФТП оцінюють як 1 бал – незначний;

– якщо добова потреба елемента міститься в 31–50 г сухої маси лікарської рослини, то його ФТП оцінюють у 2 бали – низький;

– якщо добова потреба елемента міститься в 21–30 г сухої маси лікарської рослини, то його ФТП оцінюють у 4 бали – помірний;

– якщо добова потреба елемента міститься в 11–20 г сухої маси лікарської рослини, то його ФТП оцінюють як 6 балів – оптимальний;

– якщо добова потреба елемента міститься в 6–10 г сухої маси рослини, то його ФТП оцінюють у 8 балів – високий;

– у разі отримання добової потреби мікроелемента в 1–5 г сухої маси лікарської рослини, його ФТП оцінюють як ризиковано високий, що відповідає 10 балам [3].

Результати та їх обговорення

Дані визначення елементного складу листя сортів кабачків, що вивчали, наведені в таблиці 1.

Експериментальні дані щодо мінерального складу досліджуваної сировини свідчили про наявність не менше ніж 19 елементів (6 макро-, 9 мікро- та 4 ультрамікроелементів). Порівняльний аналіз елементного складу зразків листя кабачків показав, що ці види сировини мають однаковий елементний склад, який відрізняється тільки кількісно. Кількісний вміст елементів у листях кабачків жовтоплідних незначно відрізняється від вмісту у листях кабачків зеленоплідних, але істотно (в 1,5–9,0 раза) відрізняється від вмісту в листях кабачків білоплідних.

У всіх зразках досліджуваної сировини в найбільших кількостях акумулювались (мг/100 г):

Таблиця 1. Елементний склад листя кабачків

Елемент	Норма добової потреби організму в елементі, мг/добу	Вміст елемента, мг/100 г		
		листя кабачків білоплідних	листя кабачків жовтоплідних	листя кабачків зеленоплідних
Макроелементи				
Калій (K)	2500	4080,0	8000,0	8150,0
Силіцій (Si)	–	510,0	2000,0	1840,0
Кальцій (Ca)	800	1830,0	2500,0	2630,0
Магній (Mg)	400	610,0	1000,0	1050,0
Натрій (Na)	1000	122,0	75,0	105,0
Фосфор (P)	–	245,0	750,0	740,0
Мікроелементи				
Ферум (Fe)	15	10,0	75,0	92,0
Алюміній (Al)	–	25,0	50,0	105,0
Цинк (Zn)	12	30,6	30,0	21,0
Манган (Mn)	2	6,6	6,0	7,9
Стронцій (Sr)	–	6,1	6,2	10,5
Купрум (Cu)	2	0,41	0,37	0,39
Нікол (Ni)	–	0,41	0,25	<0,03
Молібден (Mo)	0,045	0,20	0,37	0,52
Плюмбум (Pb)	–	<0,03	<0,03	<0,03
Ультрамікроелементи				
Кобальт (Co)	–	<0,01	<0,01	<0,01
Кадмій (Cd)	–	<0,01	<0,01	<0,01
Арсен (As)	–	<0,01	<0,01	<0,01
Меркурій (Hg)	0,004	<0,01	<0,01	<0,01

–: дані відсутні.

– макроелементи: калій (4080,0–8150,0), кальцій (1830,0–2630,0), силіцій (510,0–2000,0), магній (610,0–1050,0) та фосфор (245,0–750,0),

– мікроелементи: ферум (10,0–92,0), алюміній (25,0–105,0), цинк (21,0–30,6), манган (6,6–7,9).

Для листя кабачків білоплідних елементи за зменшенням їх вмісту можна розташувати в такій послідовності: K > Ca > Mg > Si > P > Na > Zn > Al > Fe > Mn > Sr > Cu = Ni > Mo > Pb > Co = Cd = As = Hg; для листя кабачків жовтоплідних: K > Ca > Si > Mg > P > Na > Fe > Al > Zn > Sr > Mn > Cu = Mo > Ni > Pb > Co = Cd = As = Hg; для листя кабачків зеленоплідних: K > Ca > Si > Mg > P > Na > Al > Fe > Zn > Sr > Mn > Mo > Cu > Ni = Pb > Co = Cd = As = Hg.

Для нормалізації роботи серцево-судинної системи необхідні солі калію та натрію. Кальцій входить до складу кісткової тканини, його нестача може призвести до остеопорозу, а магній є антистресовим макроелементом, знижує рівень холестерину в організмі; фосфор входить

Таблиця 2. Фармакотерапевтичний потенціал основних мінеральних елементів листя кабачків

Елемент	ФТП, бали		
	листя кабачків білоплідних	листя кабачків жовтоплідних	листя кабачків зеленоплідних
Калій (K)	0,61	0,31	0,31
Кальцій (Ca)	0,44	0,32	0,30
Магній (Mg)	0,66	0,40	0,38
Натрій (Na)	8,20	13,33	9,52
Ферум (Fe)	1,50	0,20	0,16
Цинк (Zn)	0,39	0,40	0,57
Манган (Mn)	0,30	0,33	0,25
Купрум (Cu)	4,88	5,41	5,13
Молібден (Mo)	0,23	0,12	0,09

до складу АТФ, що має велике значення в процесах обміну речовин і в енергетичному обміні [1,4].

У рослинах визначають співвідношення концентрацій феруму та мангану. Це значення показує величину окисно-відновного потенціалу, і його підвищення шляхом збільшення рівня мангану розширює можливість участі металів у біохімічних реакціях рослин. Ферум і манган тісно пов'язані в метаболічних процесах; для нормального розвитку рослини їхнє співвідношення має бути в межах 1,5–2,5 [1,5]. Співвідношення цих елементів у листі кабачків досліджуваних сортів становить 1,5–12,5–11,6 відповідно, що для листя кабачків жовто- та зеленоплідних істотно перевищує норму. Цей факт указує, що названі сорти кабачків малостійкі до залізистої токсичності, схильні до захворюваності на хлороз. Водночас можна відзначити, що листя кабачків досліджуваних сортів є перспективним джерелом феруму – есенціального елемента, який є компонентом гемоглобіну крові та ферментів каталази, пероксидази, триптофаноксидази, цитохромоксидази, головних катализаторів окислювально-відновних процесів [5].

За даними фахової літератури, нормальна концентрація цинку в рослинах перебуває в межах 15–150 мг/100 г [5]. Основні функції цинку в рослинах пов'язані з метаболізмом вуглеводів, протеїнів і фосфатів, а також з утворенням ауксину, ДНК і рибосом. Цинк впливає на проникність мембран. Вміст цинку в листі кабачків сортів, що досліджували, становив 30,6, 30,0 і 21,0 мг/100 г відповідно.

З позиції оцінювання екологічної чистоти лікарської рослинної сировини насамперед необхідно визначити концентрації елементів, що мають токсикологічне значення (Pb, Co, Cd, As, Hg). Ці елементи є пріоритетними забруднювачами біосфери та потребують обов'язкового контролю. У листі кабачків досліджуваних сортів вміст токсичних елементів не перевищує гранично допустимі концентрації, які встановлені ДФУ (2 видання) та са-

нітарними стандартами [2,8], та становлять (мг/100 г): плумбум < 0,03; кобальт, кадмій, арсен, ртуть < 0,01.

Фармакотерапевтичний потенціал основних мінеральних елементів сировини наведений у таблиці 2.

У результаті досліджень виявили, що ФТП натрію оцінюють у всіх видах сировини в понад 8 балів, що відповідає високому рівню, тобто листя кабачків є мінералокоректорами за вмістом натрію.

Висновки

1. Методом атомно-емісійної спектроскопії з фотографічною реєстрацією дослідили елементний склад листя кабачків трьох сортів.

2. Встановили наявність 19 елементів, з них у всіх досліджуваних видах сировини домінують за вмістом калій, кальцій, силіцій, магній і натрій.

3. Фармакотерапевтичний потенціал життєво важливих мінеральних речовин у лікарській рослинній сировині доцільно використовувати як критерій і показник для створення лікарських засобів рослинного походження. За цим показником листя кабачків є мінералокоректорами за вмістом натрію.

4. Результати свідчать про перспективність вивчення листя кабачків як доступних видів лікарської рослинної сировини із достатньою сировинною базою для створення нових лікарських засобів на їхній основі.

Перспективи подальших досліджень. Результати можна враховувати для розробки нових лікарських препаратів рослинного походження, що містять певний комплекс макро- та мікроелементів, для профілактики та лікування дефіцитних на мінеральні речовини станів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Іосипенко О. О., аспірант каф. хімії природних сполук, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1613-2828

Кисличенко В. С., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. хімії природних сполук, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0851-209X

Омельченко З. І., канд. фарм. наук, доцент каф. хімії природних сполук, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2961-5653

Сведения об авторах:

Иосипенко Е. А., аспирант каф. химии природных соединений, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Кисличенко В. С., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. химии природных соединений, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Омельченко З. И., канд. фарм. наук, доцент каф. химии природных соединений, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Information about authors:

Iosypenko O. O., Postgraduate Student of the Department of Chemistry of Natural Compounds, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Kyslychenko V. S., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Chemistry of Natural Compounds, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.
 Omelchenko Z. I., PhD, Associate Professor of the Department of Chemistry of Natural Compounds, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Список літератури

- [1] Анализ аминокислотного и элементного состава листьев малины обыкновенной, заготовленных в Воронежской области / А. А. Мальцева, И. М. Коренская, А. Ю. Шевцова, и др. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2017. №3. С. 100–105.
- [2] Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. С. 45–48.
- [3] Игамбердиева П. К., Карабаев М. К. Оценка фармакотерапевтического потенциала жизненно важных химических элементов некоторых лекарственных растений южной Ферганы в свете проблемы коррекции микроэлементозов. *Микроэлементы в медицине*. 2017. №18(3). С. 49–56. doi: 10.19112/2413-6174-2017-18-3-49-56
- [4] Ильин В. Б. Элементный химический состав растений. Новосибирск : Наука, 1985. 129 с.
- [5] Кабата-Пендиас А. Микроэлементы в почвах и растениях. Харьков : Пендиас ; Москва : Мир, 1989. 439 с.
- [6] Лифляндский В. Г. Витамины и минералы. Москва : ОЛМА Медиа Групп, 2010. 640 с.
- [7] Макро– та мікроелементи (обмін, патологія та методи визначення) : монографія / М. В. Погорелов, В. І. Бумейстер, Г. Ф. Ткач та ін. Суми : Вид-во СумДУ, 2010. 147 с.
- [8] Медико-биологические требования и санитарные нормы качества продовольственного сырья и пищевых продуктов. Москва, 1990. 155 с.
- [9] Морозова Л.М. Химические элементы в организме человека: справочные материалы. Архангельск : ПГУ, 2001. 45 с.
- [10] О возможности использования лекарственных растений для лечения и профилактики микроэлементозов и патологических состояний / М.Я. Ловкова, Г.Н. Бузук, С.М. Соколова и др. *Микроэлементы в медицине*. 2005. Т. 6. №4. С. 3–10.
- [11] Oberlis D., Kharland B., Skal'nyj, A. (2008). *Biologicheskaya rol' makro– i mikroelementov u cheloveka i zhivotnykh* [The biological role of macro– and microelements in humans and animals]. Saint Petersburg: Nauka. [in Russian].
- [12] Skal'nyj, A. V., & Rudakov, I. A. (2004). *Bioelementy v medicine* [Chemical elements in human physiology and ecology]. Moscow: Oniks 21 vek : Mir. [in Russian].
- [13] Skal'nyj, A. V. (2001). *Mikroelementozy cheloveka (diagnostika i lechenie)* [Human microelementoses (diagnostics and treatment)]. Moscow. [in Russian].
- [14] Skal'nyj, A. V. (2010). *Mikroelementy: bodrost', zdorov'e, dolgoletie* [Trace elements: cheerfulness, health, longevity]. Moscow: E'ksmo-Press. [in Russian].
- [15] Skal'nyj, A. V. (2004). *Khimicheskie e'lementy v fiziologii i e'kologii cheloveka* [Chemical elements in human physiology and ecology]. Moscow: Oniks 21 vek : Mir. [in Russian].
- [16] Skrebtsova, K. S., Fedchenkova, Yu. A., & Khvorost, O. P. (2019). Elementnyi sklad lystia perspektivnykh vydiv dekorativnykh roslyn [The elemental composition of leaves of promising species of decorative plants]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12, 1(29), 21–24. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2019.1.158955
- [17] Tytarenko, A. V. & Hryshyna, E. O. (2011). Vplyv vitaminiv ta mineraliv na orhanizm liudyny [Influence of vitamins and minerals on the human body]. *Naukovi zapysky KNTU*, 11(3). 240–246. [in Ukrainian].
- [18] Lim, T. K. (2012). *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants*. Vol. 2. Fruits. Springer.
- [19] sition of the leaves *rubus idaeus*, harvested in the Voronezh region]. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmaciya*, 3, 100–105. [in Russian].
- [20] DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» (2018) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy* [Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. State Pharmacopoeia of Ukraine]. Kharkiv. [in Ukrainian].
- [21] Igamberdieva, P. K., & Karabaev, M. K. (2017). Ocenka farmakoterapevticheskogo potentsiala zhiznenno vaznykh khimicheskikh e'lementov nekotorykh lekarstvennykh rastenij yuzhnoj Fergany v svete problemy korrekcii mikroelementozov [Assessment of pharmacotherapeutic potential of essential chemical elements in some herbs from south Fergana and an overview of issues related to the correction of microelementoses]. *Mikroelementy v medicine*, 18(3), 49–56. [in Russian]. doi: 10.19112/2413-6174-2017-18-3-49-56
- [22] Il'in, V. B. (1985). *E'lementnyj khimicheskij sostav rastenij* [Element chemical composition of plants]. Novosibirsk: Nauka. [in Russian].
- [23] Kabata-Pendias, A. & Pendias, H. (1989). *Mikroelementy v pochvakh i rasteniyakh* [Trace elements in soils and plants]. Moscow: Mir. [in Russian].
- [24] Lifyandskij, V. G. (2010). *Vitaminy i mineraly* [Vitamins and minerals]. Moscow: OLMA Media Grupp. [in Russian].
- [25] Pohorielov, M. V., Bumeister, V. I., Tkach, H. F., Bonchev, S. D., Sikora, V. Z., Sukhodub, L. F. & Danilchenko, S. M. (2010). *Makro– ta mikroelementy (obmin, patolohiia ta metody vyznachennia)* [Macro– and trace elements (metabolism, pathology and methods of determination)]. Sumy: Vyd-vo SumDU. [in Ukrainian].
- [26] (1990) *Mediko-biologicheskie trebovaniya i sanitarnye normy kachestva prodovol'stvennogo syrya i pischevykh produktov* [Medical and biological requirements and sanitary norms of quality of food raw materials and food products]. Moscow. [in Russian].
- [27] Morozova, L. M. (2001). *Khimicheskie e'lementy v organizme cheloveka: spravochnye materialy* [Chemical elements in the human body. Reference materials]. Arkhangel'sk. [in Russian].
- [28] Lovkova, M. Ya., Buzuk, G. N., Sokolova, S. M., & Derevyago L. N. (2005). O vozmozhnosti ispol'zovaniya lekarstvennykh rastenij dlya lecheniya i profilaktiki mikroelementozov i patologicheskikh sostoyanij [On possibility of medical plants use for treatment and prophylaxis of microelementoses and pathological states]. *Mikroelementy v medicine*, 6(4), 3–10. [in Russian].

References

- [1] Maltseva, A. A., Korenskaya, I. M., Slivkin, A. I., Shevtsova, A. Y., Chistyakova, A. S., & Karacosova, S. A. (2017). Analiz aminokislotojnogo i e'lementnogo sostava listyev maliny obyknovЕННОj, zagotovlennykh v Voronezhskoj oblasti [Analysis of amino acid and elemental composition of the leaves *rubus idaeus*, harvested in the Voronezh region].



Розробка методики визначення та дослідження піперидиний 2-((5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату у молоці корів через 12 годин після введення

Б. О. Варинський^{1,A-E}, Є. О. Карпун^{1,B,E}, В. В. Парченко^{1,A,C,E,F}, О. І. Панасенко^{1,A,F},
Б. П. Киричко^{2,A,F}, І. В. Гиренко^{2,B}

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²Полтавська державна аграрна академія, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – розробити ВЕРХ-МС методику визначення піперидиний 2-((5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату у молоці та дослідити наявність залишкових кількостей піперидиний 2-((5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату у молоці корів через 12 годин після ін'єкції.

Матеріали та методи. Рідинно-хроматографічна система Agilent 1260 Infinity (дегазатор, бінарний насос, автосамплер, термостат колонки, діодно-матричний детектор, одноквадрупольний мас-спектрометр Agilent 6120).

Результати. Розробили методику визначення піперидиний 2-((5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату у молоці корів і визначили залишковий вміст 2-((5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату в молоці корови через 12 годин після ін'єкції.

Висновки. Запропонували умови пробопідготовки зразків молока для визначення піперидиний 2-((5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату.

Встановили, що найбільш сприятливим осаджувачем білків є 0,5 % метанова кислота. Визначили вміст лікарської речовини у зразку молока корів через 12 годин після ін'єкції 1 % розчину.

Разработка методики определения и исследование пиперидиний 2-((5-(фуран-2-ил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетата в молоке коров через 12 часов после введения

Б. А. Варинский, Е. А. Карпун, В. В. Парченко, А. И. Панасенко,
Б. П. Киричко, И. В. Гиренко

Цель работы – разработать ВЭЖХ-МС методику определения пиперидиний 2-((5-(фуран-2-ил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетата и исследовать наличие остаточных количеств пиперидиний 2-((5-(фуран-2-ил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетата в молоке коров через 12 часов после инъекции.

Материалы и методы. Жидкостно-хроматографическая система Agilent 1260 Infinity (дегазатор, бинарный насос, автосамплер, термостат колонки, диодно-матричный детектор, одноквадрупольный масс-спектрометр Agilent 6120).

Результаты. Разработана методика определения пиперидиний 2-((5-(фуран-2-ил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетата в молоке коров и определено остаточное количество 2-((5-(фуран-2-ил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетата в молоке коровы через 12 часов после инъекции.

Выводы. Предложены условия пробоподготовки образцов молока для определения пиперидиний 2-((5-(фуран-2-ил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетата.

Установлено, что наиболее благоприятным осадителем белков является 0,5 % метановая кислота. Определено содержание лекарственного вещества в образце молока коров через 12 часов после инъекции 1 % раствора.

Ключевые слова: жидкостная хромато-масс-спектрометрия, 1,2,4-триазол, Трифузол-нео, молоко коровы.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 153–159

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/171265>

УДК: 543.5.544.5.068.7;547.792'822]: 637.12
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.2.171265

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 153–159

Ключові слова: рідинна хромато-мас-спектрометрія, 1,2,4-тріазол, Трифузол-нео, молоко корови.

*E-mail: varinsky@zsmu.zp.ua

Надійшла до редакції: 25.03.2019 // Після доопрацювання: 20.04.2019 // Прийнято до друку: 26.04.2019

Development of determination method and study of piperidinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetate in milk of cows in 12 hours after administration

B. O. Varynskyi, Ye. O. Karpun, V. V. Parchenko, O. I. Panasenko, B. P. Kyrychko, I. V. Hyrenko

The purpose of our work was developing the HPLC-MS method for determining piperidinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetate and researching the presence of residual amounts of piperidinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetate in cow's milk in 12 hours after injection.

Materials and methods. Agilent 1260 Infinity Liquid Chromatography System (degasser, binary pump, autosampler, column thermostat, diode array detector, single quadrupole mass spectrometer Agilent 6120).

Results. The method of determination of piperidinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetate in cow's milk was developed and the residual amounts of piperidinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetate in cow's milk in 12 hours after injection was determined.

Conclusions. The conditions for sample preparation of milk samples for the determination of piperidinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate have been proposed. It was found that 0.5 % methanoic acid is the most favorable protein precipitation agent. The content of the medicinal substance in the cow's milk sample was measured in 12 hours after the injection of the 1 % solution.

Key words: liquid chromatography-mass spectrometry, 1,2,4-triazole, Trifuzol-neo, cow's milk.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (2), 153–159

Гетероциклічна система 1,2,4-тріазолу та, відповідно, похідні цього гетероциклу протягом багатьох років залишаються об'єктом уваги науковців різних галузей. Джерела фахової літератури свідчать, що ці речовини дуже популярні як перспективні біологічно активні сполуки, мають антикорозійні, фотосенсибілізаційні властивості, деякі з них можуть бути перспективними регуляторами росту рослин тощо.

В останні роки серед ветеринарних фахівців набуває популярності новий вітчизняний ветеринарний препарат «Трифузол-нео», діюча речовина якого належить до водорозчинних похідних 1,2,4-тріазолу. Протягом 5 років опубліковано чимало статей у різних виданнях щодо дослідження властивостей цієї субстанції та ін'єкційної лікарської форми препарату. Відомо, що піперидиній 2-((5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) препарату «Трифузол-нео», – майже нетоксична сполука, яка характеризується імуномодельовальною, антиоксидантною, гепатопротекторною, панкреопротекторною та противірусною активністю. Нині є інформація щодо залишкових кількостей цієї речовини в деяких продуктах тваринного походження (курячі яйця та м'ясо, а також м'ясо свиней). За результатами дослідження видано науково обґрунтовані рекомендації щодо застосування препарату «Трифузол-нео» для профілактики та лікування хвороб продуктивних тварин.

Відомо багато методик визначення лікарських речовин у молоці за допомогою високоефективної рідинної хроматографії [1–10].

Раніше розробили методики визначення піперидиній 2-((5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату в м'ясі птиці [11]. Використали рідинну екстракцію (сумішшю метанової кислоти та ацетонітрилу) з очищенням надалі твердофазною екстракцією.

Також запропонували методику визначення АФІ в яйцях птиці [12]. Застосували мас-спектрометричний детектор з іонізацією в електроспреї в SIM режимі. Екстракцію АФІ проведено диметилсульфоксидом. Ви-

користували високоефективну рідинну хроматографію з діодно-матричною детекцією для визначення АФІ в 1 % розчині для ін'єкцій [13].

Мета роботи

Розробити ВЕРХ МС методику та дослідити наявність залишкових кількостей піперидиній 2-((5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату в молоці корів через 12 годин після ін'єкції.

Матеріали і методи дослідження

Обладнання. Рідинно-хроматографічна система Agilent 1260 Infinity (дегазатор, бінарний насос, автосамплер, термостат колонки, діодно-матричний детектор, одноквадрупольний мас-спектрометр Agilent 6120 з іонізацією в електроспреї (ESI), OpenLAB CDS Software. Колонка Zorbax SB-C18; 30 мм × 4,6 мм; 1,8 мкм.

Хроматографічні умови. Температура колонки дорівнювала 40 °С. Рухома фаза складалась із 0,1 % HCOOH (в H₂O) та 0,1 % HCOOH (в CH₃CN) (70:30), швидкість потоку – 400 мкл/хв, ізократичний режим елюювання, об'єм інжекції – 10 мкл.

Мас-спектрометричні умови. Напруга на фрагменторі становила 149 В. Швидкість газу осушувача – 10 л/хв, тиск на небулайзері – 46 psig, температура газу осушувача – 247 °С.

Реактиви. Ацетонітрил «HPLC Super gradient» (Avantor performance materials inc, Poland), мурашина кислота для аналізу 98 % (AppliChem GmbH, Darmstadt), вода високоочищена (18 MΩat 25 °С), яка була отримана за допомогою DirectQ 3UV Millipore (Molsheim, France). Речовину піперидиній 2-((5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат синтезовано на кафедрі природничих дисциплін для іноземних студентів і токсикологічної хімії Запорізького державного медичного університету.

Приготування розчину робочого стандартного зразка. Майже 50 мг (точна наважка) робочого стандартного

зразка АФІ вносять у мірну колбу місткістю 1000,0 мл, розчиняють у 100 мл води високоочищеної, доводять об'єм розчину до позначки водою високоочищеною, ретельно перемішують.

Підготовка проб молока. Зразки молока взяли через 12 годин після останнього введення 20 мл 1 % ін'єкційного розчину АФІ. Зразки заморожували негайно після взяття та зберігали при температурі $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$. Після розморожування проби молока перемішують шляхом перевертання ємності з пробями не менше ніж тричі. Проби нагрівають до температури $20 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, обережно перемішують. У поліпропіленовий флакон (віалу) місткістю 15 мл поміщають 10 г (точна наважка) молока. Потім додають 50 мкл мурашиної кислоти, закривають кришкою та інтенсивно перемішують на струшувачі протягом 3 хв. Залишають на 15 хв у горизонтальному положенні. Далі віалу зі зразком розміщують у центрифугу, попередньо охолоджену до температури $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, і центрифугують при швидкості обертання 6000 об/хв протягом 20 хв. Отриману надосадову рідину фільтрують через нейлоновий фільтр (13 мм, 0,2 мкм), переносять у віалу для ВЕРХ аналізу.

Побудова калібрувальної кривої. Для побудови градувального графіка готують серію градувальних зразків – 6 проб із масовими концентраціями АФІ в діапазоні від 0,5 мкг/г до 0,01 мкг/г шляхом розбавлення водою високоочищеною основного градувального розчину АФІ. У 6 пробірок додавали по 10 мл молока, потім у кожен пробірок додавали розчин із відповідною концентрацією. Пробопідготовку здійснювали як описано в розділі *Підготовка проб молока*.

Визначення чутливості. Виконували дослідження калібрувального зразка з концентрацією 0,01 мкг/г. За допомогою програмного комплексу OpenLAB CDS Software отримали звіт із відповідним значенням відношення сигнал/шум. Потім розраховали, яка концентрація відповідає 10-кратному значенню сигнал/шум (LOQ).

Результати та їх обговорення

Хромато-мас-спектрометричні умови визначення активного фармацевтичного інгредієнта «Трифузол-нео» досліджені раніше [12,14,15].

Пробопідготовку здійснювали осадженням білків. Перевірили 3 різні системи для осадження білків:

1) 50 мкл HCOOH на 10 г молока, 2) 50 мкл HCOOH та 3 г NaCl на 10 г молока, 3) 10 мл CH_3CN на 10 г молока (рис. 1). Найбільшу площу піку спостерігали для третього осаджувача, але в цьому випадку на хроматограмі спостерігали компоненти, які заважали визначенню. Тому пробопідготовку здійснили за допомогою метанової кислоти без натрію хлориду.

Селективність методики підтверджено за допомогою дослідження зразків «бланк матриці» молока згідно з вимогами керівництв [16,17]. Зразки обробили за обраними умовами пробопідготовки (рис. 2). На хроматограмі в межах відповідних до піку АФІ немає компонентів, що заважають.

Калібрувальний графік побудували, використовуючи 6 розчинів (рис. 3, 4). Рівняння калібрувального графіка розраховано методом найменших квадратів.

Значення площ піків наведено в таблиці 1.

Мінімальна концентрація стандарту калібрувального графіка – 0,01 мкг/г. Хроматограма цього розчину наведена на рис. 5.

Хроматограма розчину із максимальним значенням концентрації стандарту калібрувальної кривої (0,5 мкг/г) наведена на рис. 6.

Значення часу утримання піку відповідного АФІ було в межах $3,56 \pm 0,15$ хв.

Розрахунок чутливості методики

Отримали значення сигнал/шум для розчину з 0,01 мкг/г (0,000001 %) (хроматограма наведена на рис. 3): $S/N = 6,9$.

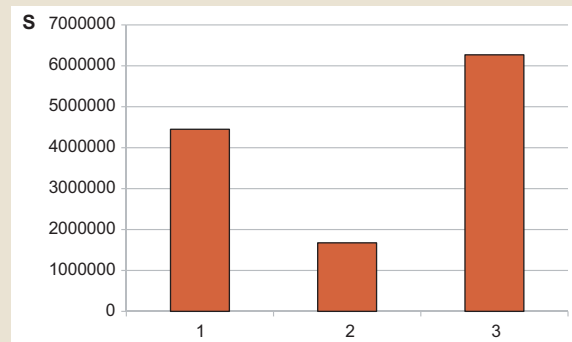


Рис. 1. Гістограма площі піку для різних методик осадження білків.

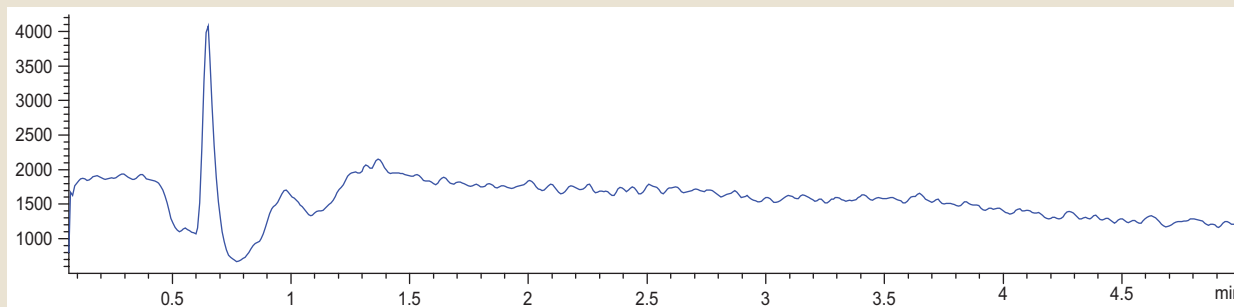


Рис. 2. Хроматограма зразка молока без АФІ («бланк матриці»).

Таблиця 1. Значення площ піків для побудови калібрувальної кривої

мкг/г	%	Площа піка	Середня площа піка
0,01	0,000001	57411,8	45225,9
0,05	0,000005	230880	217743
0,08	0,000008	309411	288035
0,15	0,000015	470955	484783
0,3	0,00003	986791	898446
0,5	0,00005	1469770	1394730

Таблиця 2. Відтворюваність результатів при повторному інжектванні зразка

№	Площа піків	Вміст АФІ в зразку, мкг/г	Метрологічні характеристики
1	468371	0,1345	$\bar{X} = 0,1289$ $S = 0,004971$ $RSD\% = 3,855\%$ $\Delta\bar{X} = 0,005216$ $\epsilon = 0,04045$
2	453758	0,1297	
3	439709	0,1250	
4	441107	0,1254	
5	470154	0,1351	
6	436422	0,1239	

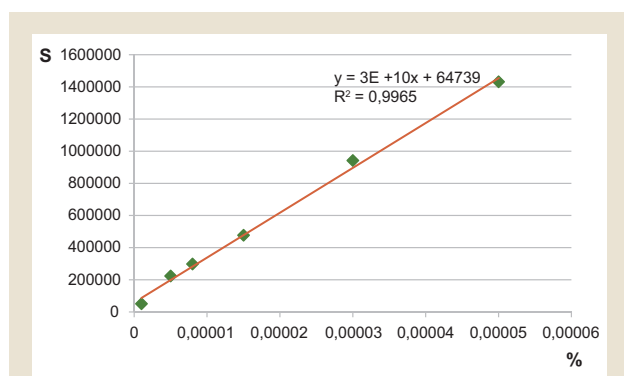


Рис. 3. Калібрувальна крива для визначення вмісту АФІ (у відсотках) у молоці.

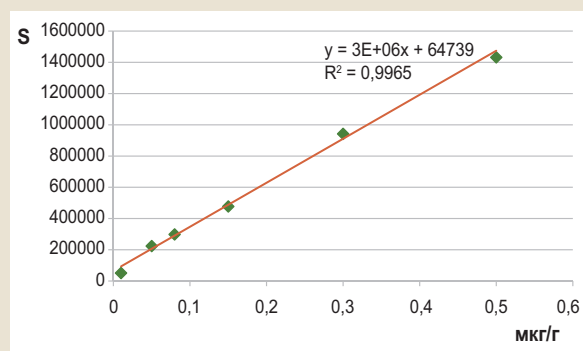


Рис. 4. Калібрувальна крива для визначення вмісту АФІ (в мкг/г) у молоці.

Тому межа кількісного визначення (LOQ) дорівнювала 0,014 мкг/г (0,0000014 %).

Визначення вмісту АФІ в зразку молока корови, яка отримувала ін'єкційний розчин

Хроматограма, що отримана із досліджуваного зразка молока, наведена на рис. 7.

Вміст АФІ у зразку молока корови розраховали на підставі рівняння калібрувального графіка. Відтворюваність результатів при повторному інжектванні зразка наведена в таблиці 2.

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

$$RSD\% = \frac{S}{\bar{X}} \times 100$$

$$\Delta\bar{X} = t \times \frac{S}{\sqrt{n}}, \text{ } t\text{-коефіцієнт Стьюдента}$$

$$\epsilon = \frac{\Delta\bar{X}}{\bar{X}} \times 100$$

Вміст АФІ в молоці дорівнював 0,00001289 % або 0,1289 мкг/г.

Висновки

1. Запропонували умови пробопідготовки зразків молока для визначення піперидиній 2-((5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату, які оптимально підходять до рідинно-хроматографічної системи.

2. Встановили, що найбільш сприятливим осаджувачем білків є 0,5 % метанова кислота.

3. Визначили вміст АФІ у зразку молока корів через 12 годин після ін'єкції 1 % розчину.

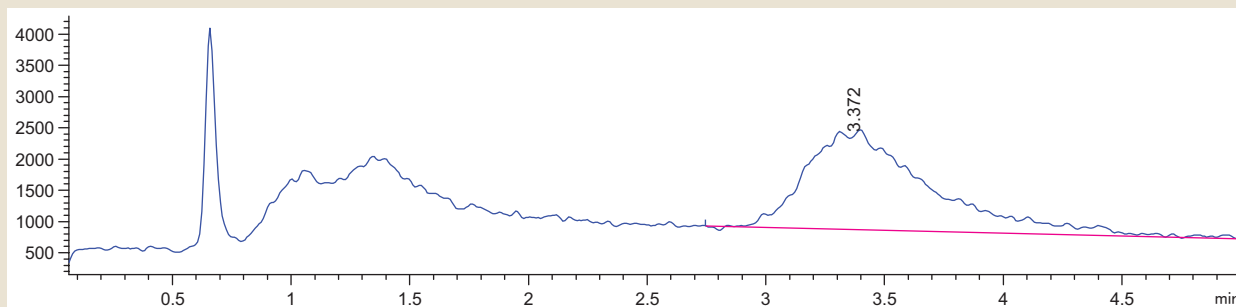


Рис. 5. Хроматограма із мінімальною концентрацією калібрувальної кривої.

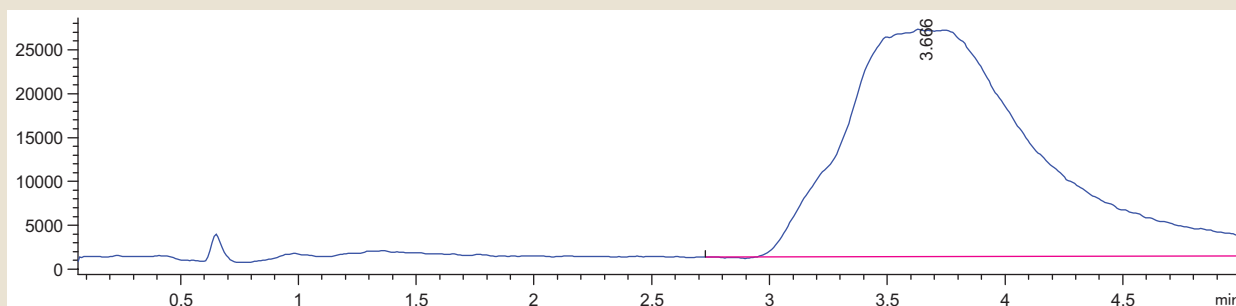


Рис. 6. Хроматограма із максимальною концентрацією калібрувальної кривої.

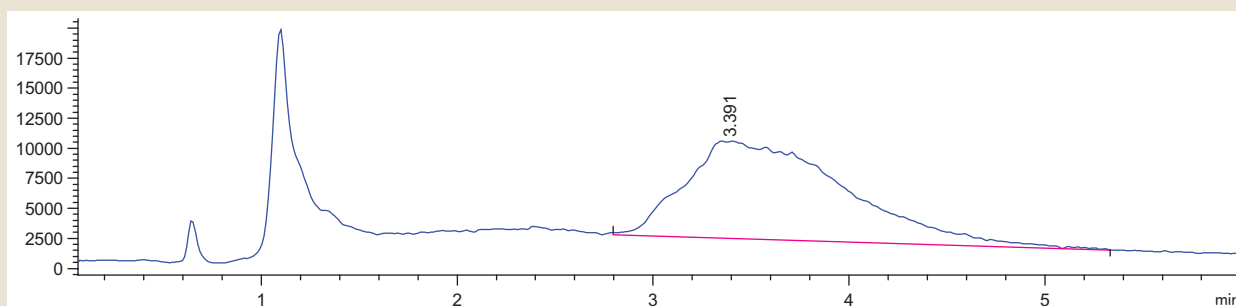


Рис. 7. Хроматограма екстрагованого зразка молока, який досліджували.

Перспективи подальших досліджень. Наступні дослідження можуть бути присвячені використанню розробленої методики для визначення АФІ через 24 години, 48 годин після введення препарату.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Варинський Б. О., канд. фарм. наук, доцент каф. фізіології хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Карпун Є. О., асистент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Парченко В. В., д-р фарм. наук, професор каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Киричко Б. П., д-р вет. наук, професор, зав. каф. хірургії та акушерства, Полтавська державна аграрна академія, Україна.
Гиренко І. В., аспірант каф. хірургії та акушерства, Полтавська державна аграрна академія, Україна.

Сведения об авторах:

Варинский Б. А., канд. фарм. наук, доцент каф. физколлоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Карпун Е. А., ассистент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Парченко В. В., д-р фарм. наук, профессор каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Панасенко А. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Киричко Б. П., д-р вет. наук, профессор, зав. каф. хирургии и акушерства, Полтавская государственная аграрная академия, Украина.

Гиренко И. В., аспирант каф. хирургии и акушерства, Полтавская государственная аграрная академия, Украина.

Information about authors:

Varynskyi B. O., PhD, Associate Professor of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Karpun Ye. O., Teaching Assistant of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Parchenko V. V., Dr.hab., Associate Professor of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Panasenko O. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kyrychko B. P., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Surgery and Obstetrics, Poltava State Agrarian Academy, Ukraine.

Hyrenko I. V., Postgraduate Student of the Department of Surgery and Obstetrics, Poltava State Agrarian Academy, Ukraine.

Список літератури

[1] Determination of clavulanic acid residue in milk by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry / G. Yang, X. Huang, C. Guo, et al. *Chinese Journal Of Chromatography*. 2013. Vol. 30. Issue 6. P. 568–571. doi: 10.3724/sp.j.1123.2012.02003

[2] Determination of benzimidazole residues and their metabolites in raw milk using high performance liquid chromatography-diode array detection / M. Denžić Lugomer, D. Pavliček, N. Bilandžić, D. Majnarić. *Mljekarstvo*. 2017. Vol. 31. Issue 3. P. 231–238. doi: 10.15567/mljekarstvo.2017.0308

[3] Determination of phenolic and salicylanilide anthelmintics in liquid milk by high performance liquid chromatography / W. Wang, X. Huang, H. Wang, et al. *Chinese Journal Of Chromatography*. 2013. Vol. 31. Issue 10. P. 1028. doi: 10.3724/sp.j.1123.2013.03006

[4] Development and validation of an ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry method for determination of 10 cephalosporins and desacetylcefapirin in milk / X. Hou, Y. Wu, Y. Lv, et al. *Journal Of Chromatography B*. 2013. Vol. 931. P. 6–11. doi: 10.1016/j.jchromb.2013.05.006

[5] Determination of ten aminoglycoside residues in milk and dairy products using high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry / Q. Gong, L. Ding, S. Zhu, et al. *Chinese Journal Of Chromatography*. 2013. Vol. 30. Issue 11. P. 1143–1147. doi: 10.3724/sp.j.1123.2012.06024

[6] Validation of HPLC Multi-residue Method for Determination of Fluoroquinolones, Tetracycline, Sulphonamides and Chloramphenicol Residues in Bovine Milk / P. Moudgil, J. Bedi, R. Aulakh, et al. *Food Analytical Methods*. 2018. Vol. 12. Issue 2. P. 338–346. doi: 10.1007/s12161-018-1365-0

[7] Determination of three tetracyclines in bovine milk using magnetic solid phase extraction in tandem with dispersive liquid-liquid microextraction coupled with HPLC / N. Al-Afy, H. Sereshti, A. Hijazi, et al. *Journal Of Chromatography B*. 2015. Vol. 1092. P. 480–488. doi: 10.1016/j.jchromb.2018.06.049

[8] Sagirli O., Demirci S., Önal A. A very simple high-performance liquid chromatographic method with fluorescence detection for the determination of gemifloxacin in human breast milk. *Luminescence*. 2015. Vol. 30. Issue 8. P. 1326–1329. doi: 10.1002/bio.2901

[9] Rapid method for quantification of nine sulfonamides in bovine milk using HPLC/MS/MS and without using SPE / C. Nebot, P. Regal, J. Miranda, et al. *Food Chemistry*. 2013. Vol. 141. Issue 3. P. 2294–2299. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.04.099

[10] Mesoporous graphitic carbon nitride as an efficient sorbent for extraction of sulfonamides prior to HPLC analysis / J. Wenqi, W. Li, W. Zhu, et al. *Microchimica Acta*. 2019. Vol. 186. Issue 5. P. 279. doi: 10.1007/s00604-019-3394-9

[11] Quantitative analysis of piperidin-1-ium {[5-(2-furyl)-4-phenyl-4h-1,2,4-triazol-3-yl]thio}acetate, substance of the veterinary drug "tryfuzol", in poultry meat by LC–DAD–MS / Б. О. Варинський, Є. Г. Книш, В. В. Парченко та ін. *Актуальні питання фармації та медицини: наука і практика*. 2015. №2. С. 25–31. doi: 10.14739/2409-2932.2015.2.45242

[12] Development and validation of a LC-ESI-MS method for detection of piperidin-1-ium {[5-(2-furyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}acetate residues in poultry eggs / Б. О. Варинський, Є. Г. Книш, В. В. Парченко та

ін. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 2016. Vol. 40. Issue 3. P. 29–40. doi: 10.1501/eczfak_0000000586

[13] Varynskyi B. O., Parchenko V. V., Kaplaushenko A. G. Development and validation of HPLC-DAD method of determination piperidinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate in 1% solution. *Запорожський медичний журнал*. 2017. Т. 19. №6(105). С. 827–832. doi: 10.14739/2310-1210.2017.6.115313

[14] Варинський Б. О. Оптимізація умов детектування ряду 1,2,4-тріазол-3-іл-тіоацетатних кислот та їх солей методом ВЕРХ-ЕСІ-МС. *Одеський медичний журнал*. 2015. №4. С. 17–21.

[15] Вивчення закономірностей утримування потенційних лікарських субстанцій ряду 1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетатних кислот та їх солей методом ВЕРХ / ДМД-МС / Б. О. Варинський, Є. Г. Книш, В. В. Парченко та ін. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2015. Т. 13. Вип. 4. С. 68–72.

[16] Guideline on bioanalytical method validation. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). London, 2009. 22 p.

[17] Валидація біоаналитического метода : методические рекомендации / МОЗ України. ДП «Державний експертний центр». Київ, 2013. 35 с.

References

[1] Yang, G., Huang, X., Guo, C., Fang, Q., & He, L. (2013). Determination of clavulanic acid residue in milk by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Chinese Journal Of Chromatography*, 30(6), 568–571. doi: 10.3724/sp.j.1123.2012.02003

[2] Denžić Lugomer, M., Pavliček, D., Bilandžić, N., & Majnarić, D. (2017). Determination of benzimidazole residues and their metabolites in raw milk using high performance liquid chromatography-diode array detection. *Mljekarstvo*, 31(3), 231–238. doi: 10.15567/mljekarstvo.2017.0308

[3] Wang, W., Huang, X., Wang, H., Yan, C., & Kong, X. (2013). Determination of phenolic and salicylanilide anthelmintics in liquid milk by high performance liquid chromatography. *Chinese Journal Of Chromatography*, 31(10), 1028. doi: 10.3724/sp.j.1123.2013.03006

[4] Hou, X., Wu, Y., Lv, Y., Xu, X., Zhao, J., & Yang, T. (2013). Development and validation of an ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry method for determination of 10 cephalosporins and desacetylcefapirin in milk. *Journal Of Chromatography B*, 931, 6–11. doi: 10.1016/j.jchromb.2013.05.006

[5] Gong, Q., Ding, L., Zhu, S., Jiao, Y., Cheng, J., Fu, S., & Wang, L. (2013). Determination of ten aminoglycoside residues in milk and dairy products using high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Chinese Journal Of Chromatography*, 30(11), 1143–1147. doi: 10.3724/sp.j.1123.2012.06024

[6] Moudgil, P., Bedi, J., Aulakh, R., Gill, J., & Kumar, A. (2018). Validation of HPLC Multi-residue Method for Determination of Fluoroquinolones, Tetracycline, Sulphonamides and Chloramphenicol Residues in Bovine Milk. *Food Analytical Methods*, 12(2), 338–346. doi: 10.1007/s12161-018-1365-0

[7] Al-Afy, N., Sereshti, H., Hijazi, A., & RashidiNodeh, H. (2018). Determination of three tetracyclines in bovine milk using magnetic solid phase extraction in tandem with dispersive liquid-liquid microextraction coupled with HPLC. *Journal Of Chromatography B*, 1092, 480–488. doi: 10.1016/j.jchromb.2018.06.049

[8] Sagirli, O., Demirci, S., & Önal, A. (2015). A very simple high-performance liquid chromatographic method with fluorescence detection for the determination of gemifloxacin in human breast milk. *Luminescence*, 30(8), 1326–1329. doi: 10.1002/bio.2901

[9] Nebot, C., Regal, P., Miranda, J., Fente, C., & Cepeda, A. (2013). Rapid method for quantification of nine sulfonamides in bovine milk using HPLC/MS/MS and without using SPE. *Food Chemistry*, 141(3), 2294–2299. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.04.099

[10] Zhang, J., Li, W., Zhu, W., Yang, Y., Qin, P., Zhou, Q., et al. (2019). Mesoporous graphitic carbon nitride as an efficient sorbent for extraction of sulfonamides prior to HPLC analysis. *Mikrochim Acta*, 186(5), 279. doi: 10.1007/s00604-019-3394-9

[11] Varynskyi, B., Knysch, Y., Parchenko, V., Panasenko, O., & Kaplaushenko, A. (2015). Quantitative analysis of piperidin-1-ium {[5-(2-furyl)-4-phenyl-4h-1,2,4-triazol-3-yl]thio}acetate, substance of the veterinary drug "tryfuzol", in poultry meat by LC–DAD–MS. *Current issues in pharmacy*

- and medicine: science and practice, 2, 25–31. doi: 10.14739/2409-2932.2015.2.45242
- [12] Varynskyi, B., Knysh, Y., Parchenko, V., Panasenko, O., & Kaplaushenko, A. (2016). Development and validation of a LC-ESI-MS method for detection of piperidin-1-ium [[5-(2-furyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]acetate residues in poultry eggs. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 40(3), 29–40. doi: 10.1501/eczfak_0000000586
- [13] Varynskyi, B. O., Parchenko, V. V., & Kaplaushenko, A. G. (2017). Development and validation of HPLC-DAD method of determination piperidinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate in 1 % solution. *Zaporozhye medical journal*, 19, 6(105), 827–832. doi: 10.14739/2310-1210.2017.6.115313
- [14] Varynskyi, B. O. (2015). Optymizatsiia umov detektuvannia riadu 1,2,4-triazol-3-il-tioatsetatnykh kyslot ta yikh solei metodom VERH-ESI-MS [Optimization of the detection conditions 1,2,4-triazol-3-yl-thioacetate acids series and their salts by HPLC-ESI-MS]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, 4, 17–21. [in Ukrainian].
- [15] Varynskyi, B. O., Knysh, Ye. G., Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., & Kaplaushenko, A. G. (2015). Vychennia zakonornosti utrymuvannia potentsiinykh likarskykh substansii riadu 1,2,4-triazol-3-iltioatsetatnykh kyslot ta yikh solei metodom VERH /DMD-MS/ [The study of retention regularities for the potential drug substances of 1,2,4-triazol-3-ylthioacetic acids and their salts series by the method of HPLC/DAD-MS]. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii*, 13(4), C. 68–72. [in Ukrainian].
- [16] (2009) *Guideline on bioanalytical method validation*. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). London.
- [17] MOZ Ukraine (2013) *Validaciya bioanaliticheskogo metoda*. [Validation of the bioanalytical method]. Kyiv. [in Russian].



Обґрунтування підходу до розроблення технології виготовлення таблеток ізосорбиду динітрату з модифікованим вивільненням

Д. С. Олійников^{B,C,D}, А. Г. Каплаушенко^{*A,C,E,F}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ізосорбиду динітрат належить до групи органічних нітратів, найдавніших представників антиангінальних засобів, які й нині є препаратами першого вибору для усунення та профілактики нападів стенокардії. Необхідно відзначити високу профілактичну ефективність пролонгованих форм нітратів. Створені на основі ізосорбиду динітрату лікарські препарати з модифікованим вивільненням можуть поєднувати в собі високу фармакологічну активність, тривалий період терапевтичної дії та відсутність серйозних побічних ефектів, що характерні для всіх препаратів нітратної групи. Потреба в сучасних кардіологічних препаратах із високим рівнем ефективності та безпеки зумовлює необхідність розроблення лікарських засобів із модифікованим вивільненням, передусім для перорального приймання.

Мета роботи – вибір концепції сучасної твердої пероральної лікарської форми ізосорбиду динітрату та технологічного підходу для її реалізації.

Матеріали та методи. Аналіз даних вітчизняної та зарубіжної наукової літератури.

Результати. Проаналізували переваги та недоліки пероральних лікарських форм із традиційним негайним і модифікованим вивільненням. Препарати з модифікованим вивільненням складніші технологічно, але забезпечують високий рівень безпеки, ефективності та зручності застосування для пацієнта.

Висновки. Протягом дослідження для розроблення таблеток ізосорбиду динітрату з модифікованим вивільненням обрана концепція мультидозованої пелетної лікарської форми. Для отримання пелет, що містять ізосорбиду динітрат, оптимальним технологічним рішенням є метод екструзії-сферонізації.

Обоснование подхода к разработке технологии изготовления таблеток изосорбида динитрата с модифицированным высвобождением

Д. С. Олійников, А. Г. Каплаушенко

Изосорбида динитрат относится к группе органических нитратов, древнейших представителей антиангинальных средств, которые остаются препаратами первого выбора для купирования и профилактики приступов стенокардии. Необходимо отметить высокую профилактическую эффективность пролонгированных форм нитратов. Созданные на основе изосорбида динитрата лекарственные препараты с модифицированным высвобождением могут сочетать в себе высокую фармакологическую активность, длительный период терапевтического действия и отсутствие серьезных побочных эффектов, характерных для всех препаратов нитратной группы. Потребность в современных кардиологических препаратах с высоким уровнем эффективности и безопасности создает необходимость дальнейшей разработки лекарственных средств с модифицированным высвобождением, прежде всего для перорального приема.

Цель работы – выбор концепции современной твердой пероральной лекарственной формы изосорбида динитрата и технологического подхода для ее реализации.

Материалы и методы. Анализ данных отечественной и зарубежной научной литературы.

Результаты. Проведен анализ преимуществ и недостатков пероральных лекарственных форм с традиционным немедленным и модифицированным высвобождением. Препараты с модифицированным высвобождением более сложные технологически, однако обеспечивают высокий уровень безопасности, эффективности и удобства применения для пациента.

Выводы. В ходе исследования для разработки таблеток изосорбида динитрата с модифицированным высвобождением выбрана концепция мультидозированной пеллетной лекарственной формы. Для получения пеллет, содержащих изосорбида динитрат, оптимальным технологическим решением является метод экструзии-сферонизации.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/170982>

УДК: 615.224:615.453.6].012/.014-029:544.77
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.2.170982

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 160–165

Ключові слова: модифіковане вивільнення, таблетки, лікарські форми, ізосорбиду динітрат, судинорозширювальні засоби.

*E-mail: kaplaushenko@ukr.net

Надійшла до редакції : 03.04.2019 // Після доопрацювання : 23.04.2019 // Прийнято до друку : 08.05.2019

Ключевые слова: модифицированное высвобождение, таблетки, лекарственные формы, изосорбида динитрат, пеллеты, судорасширяющие средства.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 160–165

Substantiation of manufacture technology development for the tablets of isosorbide dinitrate with modified release

D. S. Oliinykov, A. H. Kaplaushenko

Isosorbide dinitrate belongs to the group of organic nitrates, the oldest representatives of antianginal drugs, and today is the first-choice drug for purchase and prevention of strokes. High prophylactic efficacy of prolonged forms of nitrates should be noted. The modified-release drugs based on isosorbide dinitrate can combine high pharmacological activity, a long period of therapeutic action, and the absence of serious side effects typical of all nitrate group drugs. The need for modern cardiological preparations with a high level of efficacy and safety creates the need for further development of drugs with modified release, especially for oral administration.

The purpose of the work is to choose the concept of a modern solid oral dosage form of isosorbide dinitrate and the technological approach for its implementation.

Materials and methods. Data analysis of domestic and foreign scientific literature.

Results. The analysis of the advantages and disadvantages of oral dosage forms with traditional immediate and modified release. Modified-release preparations are more technologically sophisticated, but provide a high level of safety, efficacy and convenience for the patient.

Conclusion. In the course of the study, the concept of a multidose pellet dosage form was selected to develop modified release isosorbide dinitrate tablets. To obtain pellets containing isosorbide dinitrate, the optimal technological solution is the method of extrusion-spheronization.

Key words: modified release, tablets, dosage forms, isosorbide dinitrate, pellets, vasodilators.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (2), 160–165

Ізосорбиду динітрат належить до групи органічних нітратів, найдавніших представників антиангінальних засобів, які і нині є препаратами першого вибору для усунення та профілактики нападів стенокардії [1]. Необхідно відзначити високу профілактичну ефективність пролонгованих форм нітратів. Створені на основі ізосорбиду динітрату лікарські препарати з модифікованим вивільненням можуть поєднувати в собі високу фармакологічну активність, тривалий період терапевтичної дії та відсутність серйозних побічних ефектів, характерних для всіх препаратів нітратної групи [2]. Потреба в сучасних кардіологічних препаратах із високим рівнем ефективності та безпеки зумовлює необхідність розроблення лікарських засобів із модифікованим вивільненням, передусім для перорального приймання [3].

На протипагу традиційним є лікарські форми з модифікованим вивільненням, що характеризуються зміною механізму та характеру доставки активного компонента. Створення нових систем вивільнення лікарських засобів спрямоване на підвищення терапевтичної ефективності, переносності та безпеки медикаментозної терапії. Контролюючи процес доставки діючої речовини, можна керувати терапевтичним ефектом, уникнути передозування або недостатньої ефективності, збільшити тривалість дії та водночас зменшити кратність приймання препарату [4].

Пероральне приймання тривалий час є основним шляхом введення лікарських засобів. Такий спосіб введення ліків найбільш популярний, оскільки фізіологія шлунково-кишкового тракту забезпечує більші можливості під час розроблення лікарських форм, ніж інші шляхи введення [5,6]. Пероральний спосіб введення також за-

безпечує максимальну простоту та зручність приймання для пацієнта [7].

Основне завдання фармацевтичної розробки полягає в отриманні безпечних та ефективних препаратів, тому властивості лікарських форм і способи їхньої доставки повинні бути максимально оптимізовані.

Головні недоліки лікарських форм із традиційним негайним вивільненням [8]:

- багаторазове приймання препарату протягом доби;
- можливе недотримання пацієнтами режиму приймання, ризик пропустити дозу ліків;
- коливання концентрації діючої речовини в крові призводять до непостійності терапевтичної дії лікарського засобу;
- коливання рівня концентрації діючої речовини можуть призводити до передозування та посилення побічних ефектів лікарського засобу.

Мета роботи

Вибір концепції сучасної твердої пероральної лікарської форми ізосорбиду динітрату та технологічного підходу для її реалізації.

Матеріали і методи дослідження

Аналіз даних вітчизняної та зарубіжної наукової літератури.

Результати та їх обговорення

Лікарський препарат із контрольованим вивільненням доставляє активну речовину місцево або системно з заданою швидкістю протягом певного часу [5,9,10]. Завдан-

ням таких препаратів є забезпечення бажаних профілів вивільнення, які здатні підтримувати терапевтичні рівні концентрації діючих речовин у крові протягом тривалого часу [5]. Вивільнення лікарського засобу залежить від властивостей використовуваного полімеру, що модифікує вивільнення, тому правильне використання цих властивостей дає змогу отримати якісні й відтворювані лікарські форми [11].

Переваги пероральних форм із контрольованим вивільненням [6,12–15]:

- зниження частоти приймання внаслідок вивільнення лікарської речовини протягом більш тривалого періоду часу порівняно зі звичайними таблетками або капсулами;
- мінімізація накопичення лікарської речовини при тривалому застосуванні;
- відсутність або зниження побічних ефектів, що можуть бути викликані високими концентраціями активного компонента у крові;
- високий рівень дотримання пацієнтом режиму застосування препарату внаслідок зниження кратності приймання протягом доби;
- можливість контролювати й управляти концентрацією діючої речовини у крові, підвищення ефективності лікування;
- економічно ефективніше фармацевтичне виробництво внаслідок зниження загальної кількості дозованих одиниць, що необхідні для пацієнта, порівняно зі звичайними лікарськими формами.

Створення лікарських форм із модифікованим вивільненням зумовлює необхідність вирішення багатьох проблемних завдань для фармацевтів-технологів. Щоб керувати вивільненням лікарського засобу та забезпечити якість продукту, під час розроблення таких систем треба брати до уваги багато чинників. Основні з них:

1. Необхідно враховувати розчинність активних фармацевтичних субстанцій. Від розчинності діючої речовини залежить вибір технологічного підходу для модифікації вивільнення, вибір використовуваних допоміжних речовин, механізм вивільнення активного компонента (дифузія або ерозія лікарської форми) [16,17].

2. Лікарська речовина повинна мати невеликий період напіввиведення. Якщо період напіввиведення тривалий, є ризик накопичення активного компонента, бо швидкість його елімінації буде нижче, ніж швидкість надходження в системний кровотік [12,18].

3. Для досягнення можливості контролю та управління характеристиками розчинення лікарської форми необхідний ретельний підбір полімерів відповідно до їхніх фізичних, механічних і фармакокінетичних властивостей [19].

4. Лікарський засіб при тестуванні *in vitro* має забезпечувати подібні характеристики вивільнення порівняно з реальними фізіологічними умовами *in vivo*. Пряма кореляція даних *in vitro* з даними *in vivo* неможлива без детального аналізу. Наприклад, є різниця за кількістю води в різних частинах шлунково-кишкового тракту. Такі фактори необхідно враховувати під час розроблення пролонгованих пероральних форм [15,19].

Найпоширенішими лікарськими формами з модифікованим вивільненням є матричні таблетки. Такі форми виробляють шляхом включення активних фармацевтичних інгредієнтів у гідрофобні й/або гідрофільні полімерні матриці для досягнення контрольованого вивільнення ліків [20–22].

Гідрофобні матричні системи отримують в основному з використанням восків. Вони підходять для лікарських речовин, що мають високу розчинність. Незважаючи на те, що гідрофобна матриця здатна модифікувати вивільнення лікарського засобу, тривалі трудомісткі процеси, котрі використовують під час їхнього виробництва (гаряче плавлення та термічна обробка), є потенційними стримувальними факторами для фармацевтичних компаній, які шукають економічніші підходи до виробництва лікарських форм із модифікованим вивільненням [17,23].

Гідрофільні матричні системи популярніші у виробництві таблеток із контрольованим вивільненням через їхню низьку вартість виготовлення. Найчастіше технологія таких таблеток не потребує навіть попередньої грануляції компонентів, їх отримують прямим пресуванням порошкової суміші з активним компонентом і матрицеутворювальним полімером. Контактуючи з водою, гідрофільна матриця шляхом набухання полімеру збільшується в розмірах, утворюючи на поверхні гелевий бар'єр для розчинення лікарської речовини. Активний компонент потім вивільняється через шар гелю за допомогою дифузії або розчиняється після ерозії гелю, що врешті призводить до вивільнення лікарської речовини. Гідрофільні матричні системи, механізми вивільнення та фактори, що впливають на швидкість вивільнення речовин із гідрофільних матриць, детально вивчені й досліджуються нині [6,14,16,21,23–29].

Однак матричні таблетки мають і суттєві недоліки:

- містять більшу дозу лікарської речовини, і будь-яка втрата цілісності таблетки може призвести до передозування;
- на характер вивільнення істотно впливають приймання їжі та швидкість транзиту через кишечник;
- профіль вивільнення між окремими таблетками може мати певні відмінності.

Міцність матричної таблетки та профіль її розчинення залежить від тиску пресування таблеткової маси. Недопресована таблетка може мати швидке вивільнення діючої речовини і викликати передозування. Дуже високий тиск пресування часто призводить до запізнення вивільнення і ризику неефективності препарату. Це особливо критично для лікарських речовин із вузьким терапевтичним діапазоном.

Дорожчими для виробництва, але надійнішими за біофармацевтичною дією є мультидозовані лікарські форми.

Лікарські форми, що складаються з багатьох частинок, набувають усе більшої популярності порівняно з одиничними монолітними лікарськими формами. Серед потенційних переваг мультидозованих форм можна відзначити передбачуваний транзит у шлунково-кишко-

вому тракту, надійність доставки лікарського речовини, гнучкість у моделюванні вивільнення та поліпшену біодоступність із меншою внутрішньосуб'єктною варіабельністю [30,31].

Пелети – один із найпопулярніших мультидозованих лікарських форм. Пелетами називають дрібні сипучі сферичні або напівсферичні частки, котрі одержують гранулюванням (агломерацією) дрібних порошків або гранул лікарських і допоміжних речовин. Їхній розмір, як правило, становить 0,5–1,5 мм [32].

Для отримання готової лікарської форми пелетами зазвичай заповнюють тверді желатинові капсули, але пелети також можуть бути спресовані в таблетки. Комерційно доступні рецептури пелет в основному покриті полімерною оболонкою, що модифікує вивільнення активного компонента. Товщина та склад оболонки впливають на профіль вивільнення, тому, змішуючи різні типи пелет, можна досягти бажаного профілю вивільнення [33].

Розроблення таблеток ізосорбиду динітрату з модифікованим вивільненням може бути здійснене як отриманням матричної таблетки, так і створенням мультидозованої лікарської форми.

Незважаючи на те, що останній підхід витратніший і трудомісткий, на перше місце виходить безпечність та ефективність лікарського засобу.

Оскільки ізосорбиду динітрат – речовина з вузьким терапевтичним діапазоном, реалізація концепції мультидозованої форми особливо важлива для мінімізації впливу технологічних і фізіологічних факторів на вивільнення.

Такий підхід дає змогу включати в лікарську форму частинки з різною кінетикою розчинення. Змінюючи їхнє співвідношення, можна управляти сумарним профілем розчинення діючої речовини: комбінація різних пелет дає змогу відтворювати майже будь-який цільовий профіль розчинення.

Є декілька способів отримання пелет. Залежно від типу обладнання та вибраних процесів, можна виділити:

Скочування. При інтенсивному обертальному перемішуванні після додавання відповідних кількостей зв'язувальної рідини дрібнодисперсні порошки під впливом відцентрових сил агломеруються у сферичні частинки [34].

Компактування – процес, коли частинки порошку ущільнюються під тиском для отримання укрупнених агломератів. Формування порошку під час пресування відбувається в результаті руху частинок, їхньої деформації та злипання [35].

Нашарування. Гранулювання шляхом нашарування передбачає нанесення послідовних шарів лікарської речовини з розчину, суспензії або сухого порошку на попередньо сформовані ядра, які можуть бути кристалами або гранулами з того самого продукту або будь-яким інертним стартовим матеріалом. Такий підхід може бути використаний для отримання гранул із кишковорозчинною оболонкою [36].

Розпилювальне сушіння – процес, коли рідкі напівпродукти (розчини, розплави або суспензії) розпилюють для створення сферичних частинок. Під час розпилювального сушіння краплі рідини контактують із потоком нагрітого газу, що призводить до випаровування розчинника. Під час роботи з розплавами розпорошені краплі охолоджують до температури, яка нижча, ніж температура плавлення [34].

Екструзія-сферонізація. Технологія екструзії-сферонізації – найбільш популярний спосіб виробництва пелет. Процес передбачає 4 основні етапи [33]:

- 1) приготування вологої маси (грануляція);
- 2) продавлювання маси через екран із певним розміром отворів (екструзія);
- 3) руйнування екструдату та скруглення отриманих частинок у сфери (сферонізація);
- 4) сушіння отриманих сферичних гранул.

Переваги екструзії-сферонізації порівняно з іншими методами [37]:

- можливість досягнення вищого вмісту активного компонента;
- в пелетах можуть бути скомбіновані в будь-якому співвідношенні кілька діючих речовин;
- можливість нівелювання небажаних фізичних характеристик активних інгредієнтів (низька насипна щільність, гігроскопічність) завдяки використанню різних інертних наповнювачів;
- висока щільність отриманих пелет і вузький розподіл за розмірами;
- більш гладка поверхня пелет порівняно з іншими технологіями.

Для отримання таблеток ізосорбиду динітрату з модифікованим вивільненням обрана концепція мультидозованої лікарської форми. Оскільки суміш пелет і допоміжних компонентів необхідно буде спресовувати, важливо забезпечити збереження форми та цілісності пелет після таблетування. Для цього процес отримання пелет має відповідати таким вимогам:

- максимально можлива концентрація діючої речовини в пелетах, бо до них у таблетковій масі необхідно буде додавати інертні розріджувачі, що вплине на загальну масу, розмір таблетки;
- максимальна щільність і гладка поверхня пелет, що мінімізує їхню деформацію та руйнування у процесі пресування;
- у технологічному процесі отримання пелет для підвищення безпеки бажано відмовитися від використання органічних розчинників (ізосорбиду динітрат майже не розчиняється у воді).

Отже, для виготовлення пелет ізосорбиду динітрату доцільно використовувати метод екструзії-сферонізації. Такий підхід дає змогу отримати щільні гладкі гранули з високим вмістом лікарської речовини й не потребує розчинення активного компонента, тому як зволожувач може бути використана вода.

Висновки

1. Проаналізували переваги та недоліки пероральних лікарських форм із традиційним негайним і модифікованим вивільненням.

2. Препарати з модифікованим вивільненням складніші технологічно, але забезпечують високий рівень безпеки, ефективності та зручності застосування для пацієнта.

3. Для розроблення таблеток ізосорбиду динітрату з модифікованим вивільненням обрана концепція мультидозованої пелетної лікарської форми.

4. Для отримання пелет, що містять ізосорбиду динітрат, оптимальним технологічним рішенням є метод екструзії-сферонізації.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Олійников Д. С., заочний аспірант, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Олейников Д. С., заочный аспирант, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. физикоколлоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Oliinykov D. S., Extramural Postgraduate Student, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kaplaushenko A. H., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Коваленко В. М. Настанова з кардіології. Київ: Моріон, 2009. 1368 с.
- [2] Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств. Москва.: Бином; СПб. : Невский диалект, 2002. 926 с.
- [3] Pavlov S. V., Levchenko K. V., Gorbachova S. V. Cardioprotective effects of the estrogen receptors modulators in the conditions of experimental acute myocardial infarction. *Запорожский медицинский журнал*. 2017. Т. 19. №6. Р. 731–736. doi: 10.14739/2310-1210.2017.6.114689
- [4] Современные направления в технологии твердых лекарственных средств : учеб. пособ. для студ. высш. фармац. учеб. учрежд. / Е. А. Рубан, Л. Н. Хохлова, Л. А. Бобрицкая и др. Харьков : НФаУ, 2016. 88 с.
- [5] Chen X., Wen H., Park K. Challenges and new technologies of oral controlled release. *Oral controlled release formulation design and drug delivery: Theory to Practice*. 2010. Vol. 16. P. 257–277. <https://doi.org/10.1002/9780470640487.ch16>
- [6] Maderuelo C., Zarzuelo A., Lanao J. M. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *J. Control. Release*. 2011. Vol. 154. Issue 1. P. 2–19. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.04.002
- [7] Jantzen G. M., Robinson J. R. Sustained and controlled-release drug delivery systems. *Modern Pharmaceutics*. 1995. Vol. 121. Issue 4. P. 501–502.
- [8] Wani M. S. Controlled Release System. *Pharmaceutical Reviews*. 2008. Vol. 6. Issue 1. P. 41–46.
- [9] Nair A. B., Vyas H., Kumar A. Controlled release matrix uncoated tablets of enalapril maleate using HPMC alone. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*. 2010. Vol. 1. Issue 2. P. 71–75.
- [10] Stomach specific mucoadhesive microsphere as a controlled drug delivery system / G. C. Rajput, F. D. Majmudar, J. K. Patel, et al. *International Journal on Pharmaceutical and Biological Research*. 2010. Vol. 1(1). P. 30–41. doi: 10.4103/0975-8453.59515
- [11] Levina M., Rajabi-Siahboomi A. R. The influence of excipients on drug release from Hydroxypropylmethylcellulose matrices. *J. Pharm. Sci.* 2004. Vol. 93. Issue 11. P. 2746–2754. doi: 10.1002/jps.20181
- [12] Aulton M. E. The Design and Manufacture of Medicines. Philadelphia. Churchill Livingstone Elsevier, 2008. P. 99–102.
- [13] Formulation, study and drug release mechanism of a new Theophylline sustained release preparation / T. Hayashi, H. Kanbe, M. Okada, et al. *Int. J. Pharm.* 2005. Vol. 304. Issue 1–2. P. 91–101. doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.07.022
- [14] Изучение влияния различных факторов на высвобождение лекарственных веществ из матричных таблеток / В. А. Быков, Н. Б. Демина, В. А. Кеменова, и др. *Химико-фармацевтический журнал*. 2005. Т. 39. №5. С. 40–45.
- [15] Extended release of a large amount of highly water-soluble diltiazem hydrochloride by utilizing counter polymer in polyethylene oxides (PEO)/polyethylene glycol (PEG) matrix tablets / H. Kojima, K. Yoshihara, T. Sawada, et al. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008. Vol. 70. Issue 2. P. 556–562. doi: 10.1016/j.ejpb.2008.05.032
- [16] Design and evaluation of 1– and 3-layer matrices of verapamil hydrochloride for sustaining its release / M. R. Siah, M. B. Jalali, F. Monajjemzadeh, et al. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2005. Vol. 6. Issue 4. P. 626–632. doi: 10.1208/pt060477
- [17] Sudha B. S., Sridhar B. K., Srinatha A. Modulation of Tramadol Release from a Hydrophobic Matrix: Implications of Formulations and Processing Variables. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2010. Vol. 11. P. 433–440. doi: 10.1208/s12249-010-9400-5
- [18] Kim C. Controlled release dosage form design. Florida. USA: CRC Press, 2000. 310 p.
- [19] Simulation of gastric lipolysis and prediction of felodipine release from a matrix tablet in the fed stomach / A. Diakidou, M. Vertzon, B. Abrahamsson, et al. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2009. Vol. 37. Issue 2. P. 133–140. doi: 10.1016/j.ejps.2009.02.003
- [20] Controlled-release matrix tablets of ibuprofen using cellulose ethers and carrageenans: effect of formulation factors on dissolution rates / J. Nerurkar, H. W. Jun, J. C. Price, et al. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2005. Vol. 61. Issue 1–2. P. 56–68. doi: 10.1016/j.ejpb.2005.03.003
- [21] Thawatchai P. Variables Influencing Drug Release from Layered Matrix System Comprising Hydroxypropyl Methylcellulose. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2008. Vol. 9. Issue 2. P. 668–674. doi: 10.1208/s12249-008-9085-1
- [22] Varshosaz J., Tavakoli N., Kheirolah F. Use of Hydrophilic Natural Gums in Formulation of Sustained-release Matrix Tablets of Tramadol Hydrochloride. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2006. Vol. 7. Issue 1. P. 168–174. doi: 10.1208/pt070124
- [23] Controlled release formulation of tramadol hydrochloride using hydrophilic and hydrophobic matrix system / S. B. Tiwari, T. K. Murthy, M. R. Pai, et al. *Pharm. Sci. Tech.* 2003. Vol. 4. Issue 3. P. 1–6. doi: 10.1208/pt040331
- [24] Dissolution behaviour of hydrophilic matrix tablets containing two different polyethylene oxides (PEOs) for controlled release of a water-soluble drug / L. Maggi, L. Segale, M. L. Torre, et al. *Dimensionality study. Biomaterials*. 2002. Vol. 23. Issue 4. P. 1113–1119.
- [25] Matrices containing NaCMC and HPMC 1. Dissolution performance characterization / S. Conti, L. Maggi, L. Segale, et al. *Int. J. Pharm.* 2007. Vol. 333. Issue 1–2. P. 136–142. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.11.059
- [26] Prajapati G. B., Patel R. K. Design and in vitro evaluation of novel nicorandil sustained release matrix tablets based on combination of hydrophilic and hydrophobic matrix systems. *International Journal of Pharmaceutical Sciences review and research*. 2010. Vol. 1. Issue 1. P. 33–35.
- [27] Gross R. M., Kao C. I. The Dow Chemical Company – A Leader in Advanced Materials Technology. *Advanced materials*. 2000. Vol. 12. Issue 23. P. 1717–1723.
- [28] Siepmann J., Peppas N. A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv Drug Deliv Rev*. 2001. Vol. 48. Issue 2–3. P. 139–157. doi: 10.1016/S0169-409X(01)00112-0
- [29] Tiwari S. B., Rajabi-Siahboomi A. R. Modulation of drug release from hydrophilic matrices. *Pharmaceutical Technology*. 2008. Vol. 20. Issue 9. P. 24–32.

- [30] Roy P., Shahiwala A. Multiparticulate formulation approach to pulsatile drug delivery: current perspectives. *J Control Release*. 2009. Vol. 134. Issue 2. P. 74–80. doi: 10.1016/j.jconrel.2008.11.011
- [31] Могилюк В. Мультипартикулярные таблетки. *Фармацевтическая отрасль*. 2014. Т. 2. №43. С. 36–39.
- [32] Ghebre-Sellassie Pellets I., Ghebre-Sellassie I. *Pharmaceutical pelletization technology*. New York. 1989. pp. 1–15.
- [33] Vervaet C., Baert L., Remon J. P. Extrusion–spheronisation a literature review. *Int J Pharm*. 1995. Vol. 116. Issue 2. P. 131–146. doi: 10.1016/0378-5173(94)00311-R
- [34] Lavanya K. Pelletization technology: a quick review. *Int J Pharm Sci Res*. 2011. Vol. 2. P. 1337–1355.
- [35] Борисенко А. Компактирование порошков – альтернатива гранулированию в псевдоожиженном слое. *Промышленное обозрение*. 2008. №5. С. 58.
- [36] Evaluation of powder, solution and suspension layering for the preparation of enteric coated pellets / J. Kovacevic, A. Mladenovic, J. Djuris, et al. *Eur J Pharm Sci*. 2016. Vol. 85. P. 84–93. doi: 10.1016/j.ejps.2016.01.018
- [37] Sahoo G. P., Parashar B. Pharmaceutical processing – a review on spheronization technology. *J Pharm Res Opin*. 2013. Vol. 9. P. 65–68.
- References**
- [1] Kovalenko, V. M. (2009) *Nastanova z kardiologii [Instruction on cardiology]*. Kyiv: Morion. [in Ukrainian].
- [2] Metelica, V. I. (2002) *Spravochnik po klinicheskoy farmakologii serdechno-sosudistyykh sredstv [Handbook of Clinical Pharmacology of Cardiovascular Agents]*. Moscow: Binom; Saint Petersburg. [in Russian].
- [3] Pavlov, S. V., Levchenko, K. V., & Gorbachova, S. V. (2017) Cardioprotective effects of the estrogen receptors modulators in the conditions of experimental acute myocardial infarction. *Zaporozhye medical journal*, 19(6), 731–736. doi: 10.14739/2310-1210.2017.6.114689
- [4] Ruban, E. A., Khokhlova, L. N., Bobrickaya, L. A., & Spiridonov, S. V. (2016) *Sovremennye napravleniya v tehnologii tverdykh lekarstvennykh sredstv [Modern trends in the technology of solid drugs]*. Kharkiv: NFAU. [in Russian].
- [5] Chen, X., Wen, H., & Park, K. (2010) Challenges and new technologies of oral controlled release. *Oral controlled release formulation design and drug delivery: Theory to Practice*, 16, 257–277. <https://doi.org/10.1002/9780470640487.ch16>
- [6] Maderuelo, C., Zarzuelo, A., & Lanao, J. M. (2011) Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *J. Control. Release*, 154(1), 2–19. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.04.002
- [7] Jantzen, G. M., & Robinson, J. R. (1995) Sustained and controlled-release drug delivery systems. *Modern Pharmaceutics*, 121(4), 501–502.
- [8] Wani, M. S. (2008) Controlled Release System. *Pharmaceutical Reviews*, 6(1), 41–46.
- [9] Nair, A. B., Vyas, H., & Kumar, A. (2010) Controlled release matrix uncoated tablets of enalapril maleate using HPMC alone. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 1(2), 71–75.
- [10] Rajput, G. C., Majmudar, F. D., Patel J. K., Thakor, R., & Rajgor, N. B. (2010) Stomach specific mucoadhesive microsphere as a controlled drug delivery system. *International Journal on Pharmaceutical and Biological Research*, 1(1), 30–41. doi: 10.4103/0975-8453.59515
- [11] Levina, M., & Rajabi-Siahboomi, A. R. (2004) The influence of excipients on drug release from Hydroxypropylmethylcellulose matrices. *J. Pharm. Sci*, 93(11), 2746–2754. doi: 10.1002/jps.20181
- [12] Aulton, M. E. (2008) *The Design and Manufacture of Medicines*. Philadelphia. Churchill Livingstone Elsevier.
- [13] Hayashi, T., Kanbe, H., Okada, M., Suzuki, M., Ikeda, Y., Onuki, Y., et al. (2005) Formulation, study and drug release mechanism of a new Theophylline sustained release preparation. *Int. J Pharm*, 304(1–2), 91–101. doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.07.022
- [14] Bykov, V. A., Demina, N. B., Velikaya, E. V., Kemenova, V. A., & Chulyukov, O. G. (2005) Izuchenie vliyaniya razlichnykh faktorov na vysvobozhdenie lekarstvennykh veshchestv iz matrichnykh tabletok [Influence of various pharmaceutical factors on drug release from matrix tablets]. *Khimiko-farmaceuticheskij zhurnal*, 39(5), 40–45. [in Russian].
- [15] Kojima, H., Yoshihara, K., Sawada, T., Kondo, H., & Sako, K. (2008) Extended release of a large amount of highly water-soluble diltiazem hydrochloride by utilizing counter polymer in polyethylene oxides (PEO)/polyethylene glycol (PEG) matrix tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm*, 70(2), 556–562. doi: 10.1016/j.ejpb.2008.05.032
- [16] Siah, M. R., Jalali, M. B., Monajjemzadeh, F., Ghaffari, F., & Azarmi, S. (2005) Design and evaluation of 1- and 3-layer matrices of verapamil hydrochloride for sustaining its release. *AAPS Pharm. Sci. Tech*, 6(4), 626–632. doi: 10.1208/pt060477
- [17] Sudha, B. S., Sridhar, B. K., & Srinatha, A. (2010) Modulation of Tramadol Release from a Hydrophobic Matrix: Implications of Formulations and Processing Variables. *AAPS Pharm. Sci. Tech*, 11(1), 433–440. doi: 10.1208/s12249-010-9400-5
- [18] Kim, C. (2000) *Controlled release dosage form design*. Florida. USA: CRC Press.
- [19] Diakidou, A., Vertzonis, M., Abrahamsson, B., & Dressman, J., Reppas, C. (2009) Simulation of gastric lipolysis and prediction of felodipine release from a matrix tablet in the fed stomach. *Eur. J. Pharm Sci*, 37(2), 133–40. doi: 10.1016/j.ejps.2009.02.003
- [20] Nerurkar, J., Jun, H. W., Price, J. C., & Park, M. O. (2005) Controlled-release matrix tablets of ibuprofen using cellulose ethers and carrageenans: effect of formulation factors on dissolution rates. *Eur. J. Pharm Biopharm*, 61(1–2), 56–68. doi: 10.1016/j.ejpb.2005.03.003
- [21] Thawatchai, P. (2008) Variables Influencing Drug Release from Layered Matrix System Comprising Hydroxypropyl Methylcellulose. *AAPS Pharm. Sci. Tech*, 9(2), 668–674. doi: 10.1208/s12249-008-9085-1
- [22] Varshosaz, J., Tavakoli, N., & Kheirollahi, F. (2006) Use of Hydrophilic Natural Gums in Formulation of Sustained-release Matrix Tablets of Tramadol Hydrochloride. *AAPS Pharm. Sci. Tech*, 7(1), 168–174. doi: 10.1208/pt070124
- [23] Tiwari, S. B., Murthy, T. K., Pai, M. R., Mehta, P. R., & Chowdary, P. B. (2003) Controlled release formulation of tramadol hydrochloride using hydrophilic and hydrophobic matrix system. *Pharm. Sci. Tech*, 4(3), 1–6. doi: 10.1208/pt040331
- [24] Maggi, L., Segale, L., Torre, M. L., Ochoa, M. E., & Conte, U. (2002) Dissolution behaviour of hydrophilic matrix tablets containing two different polyethylene oxides (PEOs) for controlled release of a water-soluble drug. *Dimensionality study. Biomaterials*, 23(4), 1113–1119. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(01\)00223-X](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(01)00223-X)
- [25] Conti, S., Maggi, L., Segale, L., Ochoa Machiste, E., Conte, U., Grenier, P., & Vergnault, G. (2007) Matrices containing NaCMC and HPMC 1. Dissolution performance characterization. *Int. J. Pharm*, 333(1–2), 136–142. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.11.059
- [26] Prajapati, G. B., & Patel, R. K. (2010) Design and in vitro evaluation of novel nicorandil sustained release matrix tablets based on combination of hydrophilic and hydrophobic matrix systems. *International Journal of Pharmaceutical Sciences review and research*, 1(1), 33–35.
- [27] Gross, R. M., & Kao, C. I. (2000) The Dow Chemical Company – A Leader in Advanced Materials Technology. *Advanced materials*, 12(23), 1717–1723.
- [28] Siepmann, J., & Peppas, N. A. (2001) Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv Drug Deliv Rev*, 48(2–3), 139–157. doi: 10.1016/S0169-409X(01)00112-0
- [29] Tiwari, S. B., & Rajabi-Siahboomi, A. R. (2008) Modulation of drug release from hydrophilic matrices. *Pharmaceutical Technology*, 20(9), 24–32.
- [30] Roy, P., & Shahiwala, A. (2009) Multiparticulate formulation approach to pulsatile drug delivery: current perspectives. *J Control Release*, 134(2), 74–80. doi: 10.1016/j.jconrel.2008.11.011
- [31] Mohylyuk, V. (2014) Multipartikulyarnye tabletki [Multiparticulate Pills]. *Farmaceuticheskaya otrasl'*, 2(43), 36–39. [in Russian].
- [32] Ghebre-Sellassie Pellets, I., & Ghebre-Sellassie, I. (1989) *Pharmaceutical pelletization technology*. New York.
- [33] Vervaet, C., Baert, L., & Remon, J. P. (1995) Extrusion–spheronisation a literature review. *Int J Pharm*, 116(2), 131–146. doi: 10.1016/0378-5173(94)00311-R
- [34] Lavanya, K. (2011) Pelletization technology: a quick review. *Int J Pharm Sci Res*, 2, 1337–1355.
- [35] Borisenko, A. (2008) Kompaktirovanie poroshkov – alternativa granulirovaniyu v psevdoozhizhennom sloe [Compaction of powders is an alternative to granulation in a fluidized bed]. *Promyshlennoe obozrenie*, 5, 58. [in Russian].
- [36] Kovacevic, J., Mladenovic, A., Djuris, J., & Ibric, S. (2016) Evaluation of powder, solution and suspension layering for the preparation of enteric coated pellets. *Eur J Pharm Sci*, 85, 84–93. doi: 10.1016/j.ejps.2016.01.018
- [37] Sahoo, G. P., & Parashar, B. (2013) Pharmaceutical processing – a review on spheronization technology. *J Pharm Res Opin*, 9, 65–68.



Разработка состава таблеток Кардиостен с использованием метода математического планирования эксперимента

А. С. Кухтенко^{A-D}, Е. В. Гладух^{*E,F}

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Цель работы – обоснование выбора вспомогательных веществ при разработке таблеток Кардиостен с сухим экстрактом из смеси лекарственного растительного сырья кардиологического действия с применением метода математического планирования эксперимента.

Материалы и методы. Используя метод математического планирования эксперимента (МПЭ), исследовали влияние вспомогательных веществ на технологические свойства гранул с сухим экстрактом Кардиостен и полученных из этих гранул таблеток. В качестве вспомогательных веществ использовали наполнители, сорбенты (регуляторы влаги), структурообразующие вещества (разрыхлители), связывающие вещества и кальция стеарат в качестве опудривающего агента (антифрикционное вещество). Все группы вспомогательных веществ (кроме кальция стеарата) разделены на уровни факторов, которые исследовали методом четырехфакторного эксперимента на основе греко-латинского квадрата. В качестве откликов выступали следующие показатели гранулята и таблеток на основе сухого экстракта Кардиостен: насыпная плотность, г/см³; текучесть массы для таблетирования, с/100 г; потеря в массе при увлажнении и грануляции, %; распадаемость таблеток, мин; истираемость таблеток, %; устойчивость к раздавливанию, Н.

Результаты. Определена зависимость всех откликов от приведенных факторов по технологическим параметрам таблеточной массы и готовых таблеток. В качестве дальнейших объектов исследования на основании анализа наиболее эффективных уровней факторов, оказывавших максимальный эффект по откликам, выбраны вещества: Prosolv HD 90 (наполнитель), неосорб-100 (сорбент), полиплаздон XL10 (структурообразователь), связывающее вещество – раствор ГПМЦ.

Выводы. Используя метод МПЭ, подобраны оптимальные вспомогательные вещества для производства таблеток с содержанием сухого экстракта Кардиостен. На основании показателей таблеточной програнулированной массы (насыпная плотность, сыпучесть массы, потеря в массе) и таблеток (время распадаения, истираемость, стойкость к раздавливанию) определен качественный состав вспомогательных веществ для получения таблеток методом влажной грануляции: Prosolv HD 90 (наполнитель), неосорб-100 (сорбент), полиплаздон XL10 (структурообразователь), раствор ГПМЦ (связывающее вещество).

Розробка складу таблеток Кардіостен, використовуючи метод математичного планування експерименту

О. С. Кухтенко, Е. В. Гладух

Мета роботи – обґрунтування вибору допоміжних речовин під час розроблення таблеток Кардіостен із сухим екстрактом із суміші лікарської рослинної сировини кардіологічної дії з застосуванням методу математичного планування експерименту.

Матеріали та методи. Використовуючи метод математичного планування експерименту (МПЕ), дослідили вплив допоміжних речовин на технологічні властивості гранул із сухим екстрактом Кардіостен і таблеток, що отримали з цих гранул. Як допоміжні речовини використовували наповнювачі, сорбенти (регулятори вологи), структуроутворювальні речовини (розпушувачі), речовини, що зв'язують, і кальцію стеарат як обпудрювальний агент. Усі групи допоміжних речовин (крім кальцію стеарату) розділені на рівні факторів, які досліджували методом чотирифакторного експерименту на основі греко-латинського квадрата. Як відгуки використовували такі показники гранулята та таблеток на основі сухого екстракту Кардіостен: насипна щільність, г/см³; плинність маси для таблетування, с/100 г; втрата в масі при зволоженні та грануляції, %; розпаданість таблеток, хв; стираність таблеток, %; стійкість до роздавлювання, Н.

Результати. У процесі досліджень визначили залежність усіх відгуків від наведених факторів за технологічними параметрами таблеткової маси та готових таблеток. На основі аналізу найбільш ефективних рівнів факторів, які чинили максимальний ефект з відгуків, як об'єкти дослідження обрали такі речовини: Prosolv HD 90 (наповнювач), неосорб-100 (сорбент), поліплаздон XL10 (структуроутворювач), зв'язувальна речовина – розчин ГПМЦ.

СВЕДЕНИЯ О СТАТЬЕ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/170988>

УДК: 615.012/014.21:615.22:615.322
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.2.170988

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 166–171

Ключевые слова: таблетки, растительный экстракт, математическое планирование эксперимента, вспомогательные вещества.

*E-mail: glad_e@i.ua

Надійшла до редакції: 23.04.2019 // Після доопрацювання: 02.05.2019 // Прийнято до друку: 07.05.2019

Висновки. Використовуючи метод МПЕ, визначили оптимальні допоміжні речовини для виробництва таблеток із вмістом сухого екстракту Кардіостен. На підставі показників таблеток програнульованої маси (насіпна щільність, силючість маси, втрата в масі) та таблеток (час розпадання, стираність, стійкість до роздавлювання) визначили якісний склад допоміжних речовин для отримання таблеток методом вологої грануляції: Prosolv HD 90 (наповнювач), неосорб-100 (сорбент), поліплаздон XL10 (структуруючий), розчин ГПМЦ (зв'язувальна речовина).

Ключові слова: таблетки, рослинний екстракт, математичне планування експерименту, допоміжні речовини.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 166–171

Development of the composition of the tablets “Cardiosten” using the method of mathematical planning of the experiment

O. S. Kukhtenko, Ye. V. Hladukh

The aim of the work is devoted to the substantiation of the choice of excipients while the development of Cardiosten tablets with a dry extract from a mixture of medicinal plant materials of cardiological action, taking into account the application of the mathematical planning of the experiment.

Materials and methods. Using the method of mathematical planning of the experiment (MPE), the influence of auxiliary substances on the technological properties of the granules with dry extract “Cardiosten” and tablets obtained from these granules was investigated. Fillers, sorbents (moisture regulators), structure-forming substances (disintegrating agents), binding substances and calcium stearate as a powdering agent (antifriction substance) were used as excipients. All groups of excipients (except calcium stearate) were divided into levels of factors, which were investigated by the four-factor experiment method based on a Greek-Latin square. The following indicators of granules and tablets based on dry extract “Cardiosten” were used as responses: bulk density g/cm³; mass flow for tableting, s/100g; mass loss during wetting and granulation, %; disintegration of tablets, min., abrasion of tablets, % and resistance of tablets to crushing, N.

Results. In the course of the conducted research, the dependence of all responses on the above factors was determined according to the technological parameters of the tablet mass and finished tablets. Based on the analysis of the most effective levels of factors that had the maximum effect on the responses, the following substances were selected as further objects: Prosolv HD 90 (vehicle), Neosorb –100 (sorbent), polyplasdon XL10 (structuring agent) and HPMC solution as a binder.

Conclusions. Using the MPE method, the most optimal excipients were selected for the production of tablets with a dry extract content of “Cardiosten”. Based on the indicators of pelletized mass (bulk density, bulk flow, weight loss) and tablets (disintegration time of tablets, abrasion of tablets, resistance of tablets to crushing), the qualitative composition of auxiliary substances for the production of tablets by the method of wet granulation – Prosolv HD 90 (filler) was determined, Neosorb – 100 (sorbent), polyplasdon XL10 (structuring agent), HPMC solution (binding agent).

Key words: tablets, plant extract, mathematical planning of the experiment, excipients.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (2), 166–171

Несмотря на насыщенность фармацевтического рынка препаратами кардиологического действия, потребность в разработке новых высокоэффективных и доступных лекарственных средств достаточно велика. Это обусловлено высокой статистикой сердечно-сосудистых заболеваний вследствие социально-экономических и экологических условий жизни [1,2]. На кафедре промышленной фармации Национального фармацевтического университета, г. Харьков (Украина) разработана технология получения сложного сухого экстракта кардиологического действия Кардиостен, полученного совместной экстракцией плодов боярышника, травы пустырника и мелиссы, шишек хмеля.

При разработке состава и технологии лекарственных форм основное внимание уделяется установлению качественного и количественного соотношения лекарственных веществ, выбора вспомогательных веществ, стабильности препарата.

Согласно расчетам фармакологического действия сухого экстракта Кардиостен, в состав таблеток необходимо вводить 250 мг сухого экстракта [3]. Применение данной дозы позволит принимать рассчитанную суточную дозу в 2 приема – утром и вечером по 1 таблетке.

В фармацевтической технологии при производстве препаратов на основе экстрактов лекарственного рас-

тительного сырья рекомендуется использовать метод предварительной грануляции перед проведением процесса таблетирования. Метод прямого прессования неэффективен из-за технологических показателей сухих экстрактов – низкая сыпучесть, высокое влагопоглощение и т. д. [4].

Цель работы

Обоснование выбора вспомогательных веществ при разработке таблеток Кардиостен с сухим экстрактом из смеси лекарственного растительного сырья кардиологического действия с применением метода математического планирования эксперимента.

Материалы и методы исследования

Используя метод математического планирования, исследовали влияние вспомогательных веществ на технологические свойства гранул с сухим экстрактом Кардиостен и полученных из этих гранул таблеток. В качестве вспомогательных веществ использовали следующие группы вспомогательных веществ (таблица 1): наполнители, сорбенты (регуляторы влаги), структурообразующие вещества (разрыхлители), связывающие вещества и

кальция стеарат в качестве опудривающего агента (антифрикционное вещество).

В работе использовали вспомогательные вещества под торговыми марками GaleniQ 720 (изомальт), Prosolv HD 90 (кремниевая микрокристаллическая целлюлоза, представляющая собой уникальную комбинацию микрокристаллической целлюлозы и коллоидного диоксида кремния), неусилин US2 (алюмометасиликат магния в форме гранул), неусилин UFL 2 (алюмометасиликат

магния в форме порошка), Neosorb P100T (сорбитол) полиплаздон XL10 (кросповидон или поливинилпирролидон) предоставленные компанией ООО «Витек Индастриал», г. Одесса, Украина.

Все группы вспомогательных веществ (кроме кальция стеарата) разделены на уровни факторов, которые исследовали методом четырехфакторного эксперимента на основе греко-латинского квадрата [5–7]. В качестве откликов выступали следующие показатели гранулята и

Таблица 1. Факторы и их уровни, которые изучали в процессе оптимизации технологии получения таблеток

Факторы	Уровни факторов	Процентное соотношение в составе таблетки
А – наполнитель	a ₁ – GaleniQ 720 a ₂ – Prosolv HD 90 a ₃ – МКЦ 102 a ₄ – лактозы моногидрат	29 %
В – сорбент (регулятор влаги)	b ₁ – неусилин US2 b ₂ – магния карбонат основной b ₃ – неосорб-100 b ₄ – неусилин UFL 2	7 %
С – разрыхлитель	c ₁ – натрия карбоксиметилкрахмал c ₂ – крахмал картофельный c ₃ – полиплаздон XL10 c ₄ – натрия КМЦ	10 %
Д – связывающее вещество	d ₁ – 3 % крахмальный клейстер d ₂ – 3 % раствор ГПМЦ d ₃ – 10 % раствор ПВП d ₄ – 3 % раствор МЦ	* ≈ 3 %

*: увлажнитель добавляли в состав смеси сухого экстракта со вспомогательными веществами в количестве, необходимом для формирования гранул.

Таблица 2. Фармако-технологические показатели качества полученного гранулята и таблеток

№ п/п	Факторы				Отклики											
	А	В	С	Д	y ₁	y ₁ '	y ₂	y ₂ '	y ₃	y ₃ '	y ₄	y ₄ '	y ₅	y ₅ '	y ₆	y ₆ '
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₂	0,71	0,73	10,21	10,31	1,25	1,17	8,57	8,61	0,65	0,68	108,65	110,21
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₃	0,31	0,33	29,15	29,04	8,54	8,59	31,58	30,85	1,15	1,12	60,25	58,95
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₄	0,84	0,81	6,84	6,81	0,65	0,61	6,9	6,95	0,25	0,27	132,14	131,14
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₁	0,79	0,75	6,23	6,15	0,54	0,52	15,24	15,34	2,15	2,18	128,45	127,51
5	a ₂	b ₁	c ₄	d ₄	0,75	0,76	8,15	8,23	0,95	0,98	7,78	7,54	0,85	0,87	121,02	123,54
6	a ₂	b ₂	c ₃	d ₁	0,83	0,84	7,85	7,89	0,58	0,62	5,11	5,02	0,29	0,25	132,21	138,56
7	a ₂	b ₃	c ₂	d ₃	0,62	0,60	12,25	12,29	1,75	1,71	9,95	9,54	0,81	0,74	98,54	95,21
8	a ₂	b ₄	c ₁	d ₂	0,77	0,73	8,14	8,08	1,02	1,06	7,62	7,54	0,49	0,44	118,41	110,24
9	a ₃	b ₁	c ₃	d ₃	0,61	0,63	11,54	11,48	1,62	1,68	17,25	17,31	1,25	1,28	102,91	98,54
10	a ₃	b ₂	c ₄	d ₄	0,54	0,54	15,45	15,51	3,14	3,08	12,98	13,18	0,47	0,45	130,25	135,65
11	a ₃	b ₃	c ₁	d ₂	0,75	0,77	8,45	8,54	0,87	0,84	22,13	22,28	0,38	0,37	119,35	121,45
12	a ₃	b ₄	c ₂	d ₁	0,46	0,44	18,65	18,55	5,24	5,31	17,67	17,98	1,21	1,28	78,86	81,21
13	a ₄	b ₁	c ₂	d ₂	0,44	0,42	17,95	17,99	4,98	4,91	16,21	16,01	0,25	0,27	55,25	58,52
14	a ₄	b ₂	c ₁	d ₁	0,25	0,27	48,25	49,02	9,51	9,42	43,65	45,52	3,18	3,11	41,25	40,18
15	a ₄	b ₃	c ₄	d ₃	0,58	0,61	11,55	11,48	2,25	2,29	11,73	11,38	0,73	0,73	102,36	99,97
16	a ₄	b ₄	c ₃	d ₄	0,41	0,41	19,14	19,21	2,89	2,97	22,5	21,05	0,88	0,84	79,87	81,47

таблеток на основе сухого экстракта «Кардиостен»: y^1 и $y^{1'}$ – насыпная плотность, г/см³; y^2 и $y^{2'}$ – текучесть массы для таблетирования, с/100 г; y^3 и $y^{3'}$ – потеря в массе при увлажнении и грануляции, %; y^4 и $y^{4'}$ – распадаемость таблеток, мин; y^5 и $y^{5'}$ – истираемость таблеток, %; y^6 и $y^{6'}$ – устойчивость таблеток к раздавливанию, Н.

Влажную грануляцию смеси сухого экстракта Кардиостен со вспомогательными веществами проводили на универсальном грануляторе типа FGS фирмы «Erweka». Технологические показатели гранулятов устанавливали по методикам, приведенным в Государственной Фармакопее Украины (ГФУ) [8]. Сушку проводили в сушильном шкафу при температуре 45 ± 3 °С. Таблетки получали на таблеточном прессе РТМ-1. Использовали

пресс-инструмент № 12. Модельные образцы таблеток оценивали на соответствие требованиям статей ГФУ.

Антифрикционное вещество кальция стеарат добавляли на стадии опудривания таблеточной смеси и использовали в количестве не более чем 1 %.

Каждая серия исследований реализована в 2 повторениях, что позволило снизить ошибку эксперимента и установить взаимодействие между уровнями факторов. В случаях, когда экспериментальное значение критерия Фишера больше табличного, делали выводы о значимости изученного фактора [5].

Чтобы упростить обработку результатов исследований по использованию МПЭ использовали программиро-

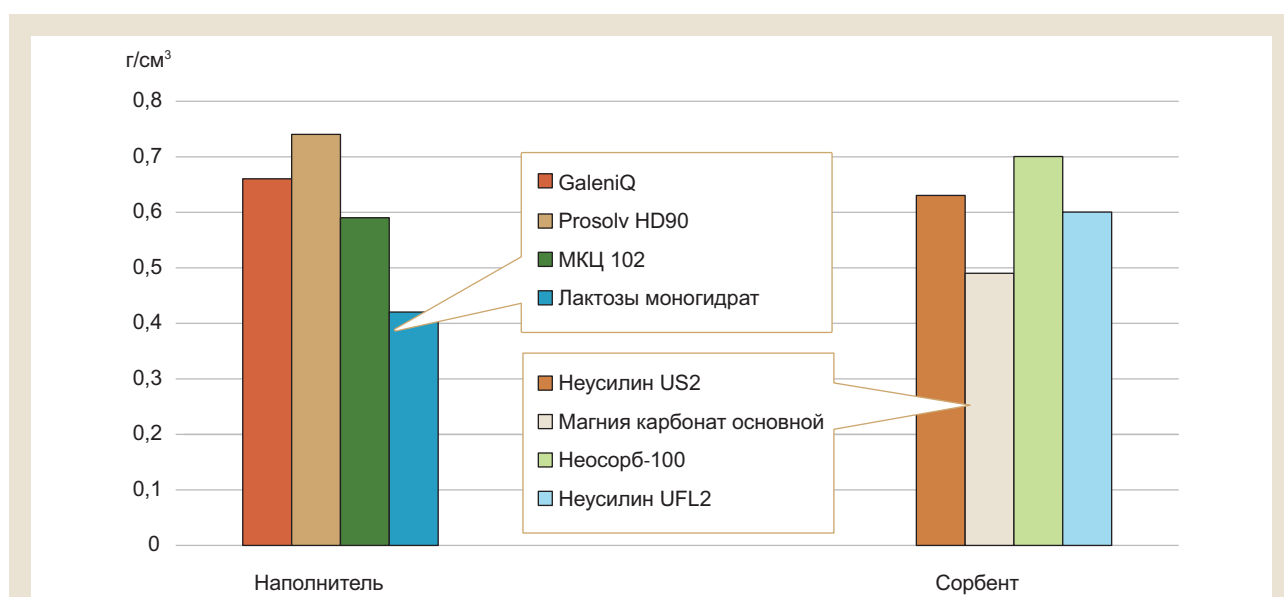


Рис. 1. Влияние наполнителя и сорбента на насыпную плотность массы для таблетирования с сухим экстрактом Кардиостен.

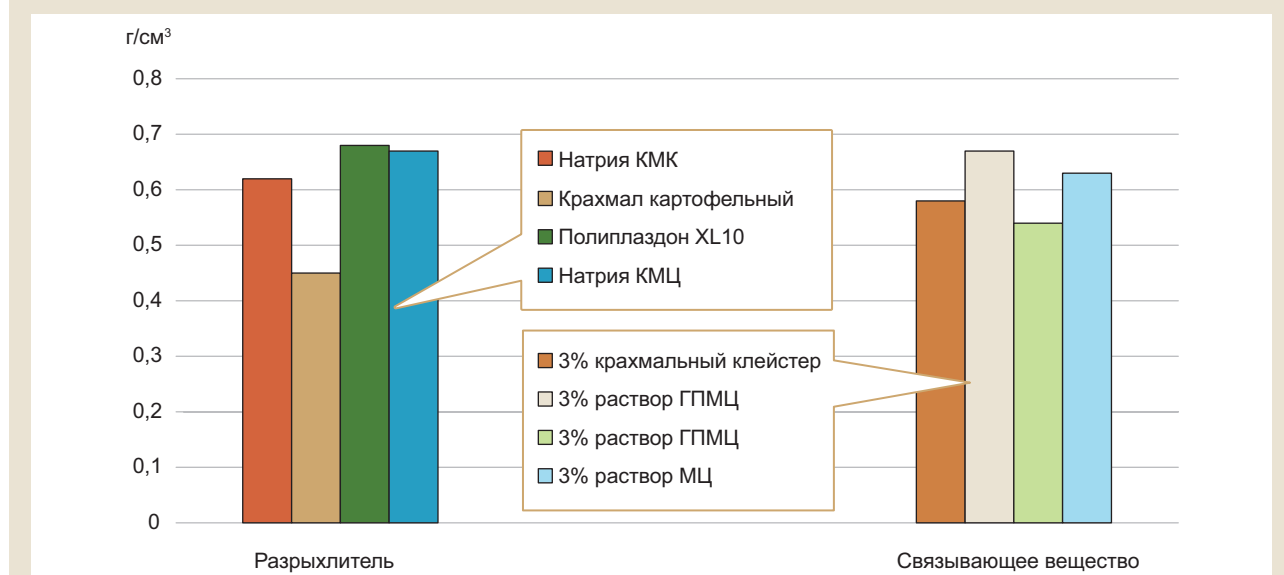


Рис. 2. Влияние структурообразователя и связывающего вещества на насыпную плотность массы для таблетирования с сухим экстрактом Кардиостен.

вание вычислительной процедуры в режиме Microsoft Excel. Результаты исследований фармако-технологических показателей качества полученного гранулята и таблеток приведены в *таблице 2*.

Результаты и их обсуждение

На *рис. 1, 2* приведена зависимость показателей таблеточной массы (гранулята) и таблеток с содержанием сухого экстракта Кардиостен от использованных уровней факторов.

Ранжированный ряд преимуществ факторов для оптимальной насыпной плотности полученной таблеточной массы (y^1 и $y^{1'}$) имеет вид: $A > C > B > D > res$. Результаты дисперсионного анализа указывают, что все 4 фактора статистически значимы. Значение остатка «res» тоже статистически значимо и подтверждает, что между уровнями исследуемых факторов существует взаимодействие.

На *рис. 1, 2* приведено влияние каждого из факторов на насыпную плотность таблеточной массы. Согласно полученным данным, среди наполнителей (которые больше всего влияют на данный показатель) наибольшую насыпную плотность обеспечивает добавление в состав вещества Prosolv HD 90 (0,738 г/см³). В общем ряд преи-

муществ при использовании наполнителей выглядит так: Prosolv HD 90 (0,738 г/см³) > GaleniQ (0,659 г/см³) > МКЦ 102 (0,593 г/см³) > лактоза (0,424 г/см³).

Среди сорбентов наибольшую насыпную плотность обеспечивало вещество неосорб 100. Ряд преимуществ среди сорбентов выглядит таким образом: неосорб 100 (0,698 г/см³) > неусилин US2 (0,631 г/см³) > неусилин UFL 2 (0,595 г/см³) > магния карбонат основной (0,489 г/см³).

Согласно полученным данным, полиплаздон XL10 (0,673 г/см³) и натрия КМЦ (0,665 г/см³) показали почти одинаковые показатели при использовании. Следующими по влиянию были натрия КМЦ (0,623 г/см³) и крахмал картофельный (0,453 г/см³).

Наименьшее влияние на плотность имели вещества, использовавшиеся как связующие. Увлажнители, которые использованы в ходе исследований, имели следующие показатели: 3 % раствор ГПМЦ (0,665 г/см³) > 3 % раствор МЦ (0,633 г/см³) > 3 % крахмальный клейстер (0,579 г/см³) > 10 % раствор ПВП (0,537 г/см³).

В процессе исследований определили зависимость всех откликов от приведенных факторов по технологическим параметрам таблеточной массы и готовых таблеток (*табл. 3*).

В качестве дальнейших объектов исследования на основании анализа наиболее эффективных уровней

Таблица 3. Зависимость показателей таблеточной массы (гранулята) и таблеток с содержанием сухого экстракта Кардиостен от использованных уровней факторов

Показатель	Уровень фактора	Приоритеты уровней факторов	Цифровой показатель	Ранжированный ряд преимуществ факторов
Сыпучесть массы для таблетирования, г/100 г	A	$a_2 > a_1 > a_3 > a_4$	9,11>13,09>13,52>24,32	B > A > C > D > res
	B	$b_3 > b_1 > b_4 > b_2$	9,78>11,98>13,02>25,27	
	C	$c_4 > c_3 > c_1 = c_2$	10,34>11,35>18,88=19,49	
	D	$d_2 > d_4 > d_3 > d_1$	11,21>12,42>16,10>20,32	
Потеря в массе, г	A	$a_2 > a_3 = a_1 > a_4$	1,08>2,72=2,73>4,90	B > C > A > D > res
	B	$b_3 > b_1 > b_4 > b_2$	1,37>2,19>2,44>5,44	
	C	$c_3 > c_4 > c_1 > c_2$	1,45>1,71>3,14>5,12	
	D	$d_4 > d_2 > d_3 > d_1$	1,91>2,01>3,55>3,96	
Время распада таблеток, мин	A	$a_2 > a_1 > a_3 > a_4$	7,51>15,51>17,60>23,51	A > res > B > C > D
	B	$b_1 = b_3 > b_4 > b_2$	12,41=12,61>15,62>23,49	
	C	$c_4 > c_3 > c_2 > c_1$	11,90>12,76>18,72>20,74	
	D	$d_4 > d_2 > d_3 > d_1$	12,36>13,62>17,45>20,69	
Истираемость таблеток, %	A	$a_2 > a_3 > a_1 > a_4$	0,59>0,84>1,06>1,25	D > res > B > A > C
	B	$b_3 > b_1 > b_4 > b_2$	0,54>0,76>1,18>1,25	
	C	$c_3 > c_2 > c_4 > c_1$	0,66>0,85>1,05>1,16	
	D	$d_2 > d_4 > d_3 > d_1$	0,44>0,61>0,97>1,71	
Стойкость таблеток к раздавливанию, Н	A	$a_2 > a_3 = a_1 > a_4$	117,22>108,53=107,16>69,86	A > C > D > B > res
	B	$b_3 > b_4 > b_1 > b_2$	112,52>100,75>97,33>92,16	
	C	$c_4 > c_3 > c_1 > c_2$	121,09>112,11>96,22>73,35	
	D	$d_4 > d_2 > d_1 > d_3$	116,89>100,26>96,03>89,59	

факторов, оказывавших максимальный эффект по откликам, выбраны вещества: Prosolv HD 90 (наполнитель), Неосорб-100 (сорбент), полиплаздон XL10 (структурообразователь), связывающее вещество – раствор ГПМЦ.

Выводы

Используя метод математического планирования эксперимента, подобраны оптимальные вспомогательные вещества для производства таблеток с содержанием сухого экстракта Кардиостен. На основании показателей таблеточной програнулированной массы (насыпная плотность, сыпучесть массы, потеря в массе) и таблеток (время распада, истираемость, стойкость к раздавливанию) определен качественный состав вспомогательных веществ для получения таблеток методом влажной грануляции: Prosolv HD 90 (наполнитель), Неосорб-100 (сорбент), полиплаздон XL10 (структурообразователь), раствор ГПМЦ (связывающее вещество).

Конфликт интересов: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Сведения об авторах:

Кухтенко А. С., канд. фарм. наук, доцент, проректор по научно-педагогической (воспитательной) работе, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

ORCID ID: 0000-0003-4908-6717

Гладух Е. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. промышленной фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

ORCID ID: 0000-0002-5739-9257

Відомості про авторів:

Кухтенко О. С., канд. фарм. наук, доцент, проректор із науково-педагогічної (виховної) роботи, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Гладух Є. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. промислової фармачії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Information about authors:

Kukhtenko O. S., PhD, Associate Professor, Vice-Rector for scientific and pedagogical (educative) work, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Hladukh Ye. V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Industrial Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Список литературы

- [1] Кухтенко О. С., Гладух Е. В. Актуальність розробки препаратів кардіотонічної дії на основі рослинної сировини. *Фармакоэкономика в Україні: Стан та перспективи розвитку* : матеріали VII науково-практичної Інтернет-конференції (Харків, 20 листопада 2014 року). Харків : Національний фармацевтичний університет, 2014. С. 133–134.
- [2] Кухтенко О. С., Гладух Є. В. Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів, що застосовуються при лікуванні кардіо-

логічних захворювань. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10. №2(24). С. 219–223. doi: 10.14739/2409-2932.2017.2.103783

- [3] Дослідження кардіопротекторних властивостей густого екстракту «Кардіостен» / А. Л. Загайко, О. С. Кухтенко, Л. В. Галузінська, Є. В. Гладух. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. №3(56). С. 30–33. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.183>
- [4] Промислова технологія лікарських засобів : підруч. для студ. вищ. учб. заклад. / Е. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко та ін. Вінниця : Нова книга, 2016. 631 с.
- [5] Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін. Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. 368 с.
- [6] Гуреева С. М. Дослідження фармако-технологічних і біофармацевтичних показників якості таблеток амізону. *Фармаком*. 2013. №2. С. 20–24.
- [7] Белей С. Я., Грошовий Т. А., Белей Н. М. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток на основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетелистого. *Фармацевтичний часопис*. 2018. №3. С. 37–44. doi: 10.11603/2312-0967.2018.3.9358
- [8] Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». Харків, 2015. 1126 с.

References

- [1] Kukhtenko, O. S., & Hladukh, E. V. (2014). Aktualnist rozrobky preparativ kardiotonichnoi dii na osnovi roslynnoi syrovyny [Urgency of development of preparations of cardiotonic action on the basis of plant material]. *Farmakoeconomika v Ukraini: Stan ta perspektyvi rozvytku*. Proceedings of the VII Scientific and Practical Internet Conference, (P. 133–134). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [2] Kukhtenko, O. S., Simonyan, L. S. & Hladukh, Ye. V. (2017). Marketynhovi doslidzhennia rynku likarskykh zasobiv, shcho zastosovuiutsia pry likuvanni kardiologichnykh zakhvoriuvan [Market research of medicinal products which are used in cardiological diseases treatment]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 10, 2(24), 219–223. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2017.2.103783
- [3] Zagayko, A. L., Kukhtenko, O. S., Galuzinska, L. V., & Hladukh, Ye. V. (2018). Doslidzhennia kardioprotekornykh vlastyvostei hustoho ekstraktu «Kardiosten» [Experimental study of cardioprotective properties of viscous extract "Cardiosten"]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 3(56), 30–33. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.183>
- [4] Hladukh, E. V., Ruban, O. A., Saiko, I. V., et al. (2016). *Promyslova tekhnolohiia likarskykh zasobiv [Industrial technology of medicines]*. Vinnytsia: Nova knyha. [in Ukrainian].
- [5] Hroshovyj, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., et al. (2008). *Matematychnе planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzen v farmatsii [Mathematical planning of the experiment in conducting scientific research in pharmacy]*. Ternopil : Ukrmedknyha. [in Ukrainian].
- [6] Hureieva, S. M. (2013) Doslidzhennia farmako-tekhnolohichnykh i biofarmatsevtichnykh pokaznykiv yakosti tabletok amizonu [Investigation of pharmaco-technological and biopharmaceutical quality indices of amison tablets]. *Farmakom*, 2, 20–24. [in Ukrainian].
- [7] Beley, S. Ya., Hroshovyj, T. A., & Beley, N. M. (2018) Obgruntuvannia vyboru dopomizhnykh rehovyn dlia oderzhannia tabletok na osnovi ekstraktiv malvy lisovoi i podorozhnyka lantsetolystoho [Substantiation of selection of excipients for obtaining tablets based on malva sylvestris l. and plantago lanceolata L. dry extracts]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 3, 37–44. [in Ukrainian]. doi: 10.11603/2312-0967.2018.3.9358
- [8] Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» (2014) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The state pharmacopoeia of Ukraine]*. (Vol. 1). Kharkiv. [in Ukrainian].



Технологія виробництва та хромато-мас-спектроскопія настоек валеріани лікарської

Ю. І. Корнієвський^{1,A}, В. М. Одинцова^{*1,D,F}, В. Г. Корнієвська^{1,B}, Н. В. Кандибей^{1,2,C}, Н. Ю. Богуславська^{3,E}

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²ПрАТ Фармацевтична фабрика «ВІОЛА», м. Запоріжжя, Україна, ³КЗ «Обласний перинатальний центр» ЗОР, м. Запоріжжя, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Підземні органи валеріани лікарської входять до складу багатокомпонентних фітокомпозицій, що дає змогу варіювати їхній вміст і, тим самим, інтенсивно впливати на різні ланки патологічних порушень в організмі. Незважаючи на це, валеріана лікарська залишається недостатньо вивченою через її надзвичайну поліморфність.

Мета роботи – за допомогою газорідної хроматографії визначити компонентний склад настоек валеріани виробництва ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», що виготовлені з кореневищ із коренями валеріани від різних постачальників/виробників і різних серій.

Матеріали та методи. Для експериментальних досліджень обрали зразки настоек кореневищ із коренями валеріани виробництва ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», що виготовлені з лікарської рослинної сировини валеріани від різних постачальників/виробників (фірми «Herbar Sp.z.o.o.», м. Варшава, Польща та фірми ТОВ «Фітосвіт ЛТД», Вінницька обл., Україна) за традиційною виробничою рецептурою (Tinctura Rhizomata cum radicibus Valerianae (1:5)). Компонентний склад настоек валеріани досліджували за допомогою газового хроматографа Agilent 7890B з мас-спектрометричним детектором 5977В.

Результати. За допомогою хромато-мас-спектрометрії в настояках валеріани ідентифікували компонентний склад. При аналізі хроматограм 4 серій настоек валеріани ідентифікували 75 компонентів, 25 із них наявні в усіх серіях досліджуваних настоек. Слід відзначити, що 6 сполук у всіх серіях наявні у великій кількості. Серед них і валеріанова кислота, вміст якої у 3 серіях становить 3,10–3,72 %. Найменше її міститься в настойці валеріани з сировини ТОВ «Фітосвіт ЛТД» серія 150518 і становить 1,54 %, а найбільше – у настойці фірми «Herbar» серії 040118 – 3,72 %.

Висновки. Аналізуючи дані ГРХ, з'ясували, що настоек валеріани відрізняються за кількісним та якісним складом. 25 сполук наявні в усіх досліджуваних серіях, 6 із них – у великій кількості. Оскільки настоек виготовлені за однією технологією, вміст ефірних олій у лікарській рослинній сировині залежить від виду, місця, часу збору, сушіння сировини, екології, кліматичних умов. Враховуючи надзвичайну поліморфність валеріани, для введення в культуру перспективних видів, які зростають на території України, необхідно виконувати глибші фармакогностичні та фармакологічні дослідження.

Технология производства и хромато-масс-спектроскопия настоек валерианы лекарственной

Ю. И. Корниевский, В. Н. Одинцова, В. Г. Корниевская, Н. В. Кандыбей, Н. Ю. Богуславская

Подземные органы валерианы лекарственной входят в состав многокомпонентных фитокомпозиций, что позволяет варьировать их содержание, а значит интенсивно влиять на различные звенья патологических нарушений в организме. Несмотря на это, валериана лекарственная остается недостаточно изученной из-за ее чрезвычайной полиморфности.

Цель работы – с помощью газожидкостной хроматографии определить компонентный состав настоек валерианы производства ЧАО Фармацевтическая фабрика «Виола», изготовленных из кореневищ с корнями валерианы от разных поставщиков/производителей и различных серий.

Материалы и методы. Для экспериментальных исследований выбраны образцы настоек кореневищ с корнями валерианы производства ЧАО Фармацевтическая фабрика «Виола», изготовленные из лекарственного растительного сырья валерианы от разных поставщиков/производителей (фирмы «Herbar Sp.z.o.o.», Варшава, Польша и фирмы ООО «Фитосвіт ЛТД», Винницкая обл., Украина) по традиционной производственной рецептуре (Tinctura Rhizomata cum radicibus Valerianae (1:5)). Компонентный состав настоек валерианы исследовали с помощью газового хроматографа Agilent 7890B с масс-спектрометрическим детектором 5977В.

Результаты. С помощью хромато-масс-спектрометрии в настояках валерианы идентифицировали компонентный состав. При анализе хроматограмм 4 серий настоек валерианы идентифицировали 75 компонентов, 25 из них присутствуют во всех сериях исследуемых настоек. Следует отметить, что 6 соединений во всех сериях присутствуют в большом количестве. Среди них и валериановая кислота,

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/171002>

УДК: 615.451.1:615.322:582.971.3].074:543.51
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.2.171002

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 172–180

Ключові слова: настойка валеріани, хромато-мас-спектроскопія, компонентний склад, кількісний вміст, росли корені.

*E-mail: odyntsova1505@gmail.com

Надійшла до редакції: 22.04.2019 // Після доопрацювання: 17.05.2019 // Прийнято до друку: 21.05.2019

содержание которой в трех сериях находится практически на одном уровне – 3,10–3,72 %. Менше ее содержится в настойке валерианы из сырья ООО «Фитосвит ЛТД» серия 150518 и составляет 1,54 %, а больше всего в настойке фирмы «Herbar» серии 040118 – 3,72 %.

Выводы. Анализируя полученные данные ГЖХ видно, что настойки валерианы отличаются как по количественному, так и по качественному составу. 25 соединений присутствуют во всех исследуемых сериях, 6 из них – в большом количестве. Поскольку настойки изготовлены по одной технологии, содержание эфирных масел в лекарственном растительном сырье зависит от вида, места, времени сбора, сушки сырья, экологии, климатических условий.

Учитывая чрезвычайную полиморфность валерианы, для введения в культуру перспективных видов, растущих на территории Украины, необходимо проводить более глубокие фармакогностические и фармакологические исследования.

Ключевые слова: настойка валерианы, хромато-масс-спектроскопия, компонентный состав, количественное содержание, растений корни.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 172–180

Production technology and chromato-mass spectroscopy of the valeriana officinalis tinctures

Yu. I. Korniiievskiy, V. M. Odyntsova, V. H. Korniiievskya, N. V. Kandybei, N. Yu. Bohuslavskya

Underground organs of *Valeriana Officinalis* are part of multicomponent phytocompositions, which allows them to vary the content and, thus, intensively affect various links of pathological disorders in the body. Despite this, valeriana drug remains poorly understood because of its extraordinary polymorphism.

The purpose of the work is to determine, by means of gas-liquid chromatography, the component composition of valerian tinctures produced by PrAT Pharmaceutical Factory “Viola”, made from rhizomes with valerian roots from different suppliers / manufacturers and various series.

Materials and methods. For experimental studies we took samples of tinctures of rhizomes with valerian roots produced by PRAT Pharmaceutical Factory Viola, made from medicinal plant raw materials of valerian from different suppliers / producers, namely: from firm “Herbar Sp.zoo”, Warsaw, Poland and from firm LLC “Fitosvit Ltd”, Vinnitsa region, Ukraine according to the traditional formula (Tinctura Rhizomata cum radicibus Valerianae (1: 5). Component composition of the valeriana tinctures was investigated using the gas chromatograph Agilent 7890B with a 5977B mass spectrometry detector.

Results. The component composition of the valerian tinctures was identified by chromatography-mass spectrometry. In the analysis of the chromatogram of the four valerian tinctures series, 75 components were identified, 25 of which were present in all series of studied tinctures. It should be noted that six compounds (3, 14, 36, 40, 47, and 52) in all series are present in large quantities. Among them valerian acid (compound 47), the content of which in three series is almost at the same level of 3.1–3.72 %. The smallest amount is contained in the tincture of valerian from the raw materials of LLC “Fitosvit Ltd” 150518 series and is 1.54 %, and the biggest amount in the tincture by firm “Herbar” series 040118 – 3.72 %.

Conclusions. Analyzing the obtained data of the GLC it can be noted that valerian tinctures differ both on quantitative and qualitative composition. 25 compounds are present in all investigated series, 6 of which are present in large amounts. Since the tinctures were made in one technology, the content of essential oils in the medicinal plant depends by the place, time of collection, drying of raw materials, ecology, climatic latitudes. Deeper pharmacological and pharmacological research is needed on the territory of Ukraine.

Key words: Valerian tinctures, chromato-mass spectroscopy, component composition, quantitative content, plant root.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (2), 172–180

Валеріана здавна застосовується в науковій і традиційній медицині у вигляді настою, відвару та спиртової настойки зі свіжої фітомаси або повітряно-сухої сировини, густого екстракту, свіжого соку, порошку підземних органів, а також у складі багатьох комбінованих препаратів, бальзамів, що використовуються в алопатії і гомеопатії, і особливо різноманітних, багатокомпонентних фітокомпозицій, що дає змогу варіювати їхній склад, інтенсивно впливаючи в такий спосіб на різні ланки патологічних порушень в організмі [2].

Валеріана зростає по всій земній кулі, розрізняють 250 видів. В Україні поширені 13 видів, що входять у збірний видовий цикл *Valeriana officinalis* L. s. l. Серед них валеріана Гроссгейма – *Valeriana grossheimii* Worosch., в. бузинолиста – *V. sambucifolia* Mikan, в. горбкова – *V. collina* Wallr., в. бульбиста – *V. tuberosa* L., в. дводомна – *V. dioica* L., в. цілолиста – *V. simplicifolia* Kabath., в. трикрила – *V. tripteris* L., в. трансильванська – *V. transsylvanica* Schur, в. висока –

V. exaltata Mikan, в. російська – *V. rossica* P. Smirn., в. донська – *V. tanaitica* Worosch., в. блискуча – *V. nitida* Kr., в. пагононосна – *V. stolonifera* Czern. Валеріана лікарська залишається недостатньо вивченою через її надзвичайну поліморфність [1,3,4,6–13].

Мета роботи

За допомогою газорідинної хроматографії визначити компонентний склад настоек валеріани виробництва ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», що виготовлені з кореневищ із коренями валеріани від різних постачальників/виробників і різних серій.

Матеріали і методи дослідження

Для експериментальних досліджень обрали зразки настоек кореневищ із коренями валеріани виробництва ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», ви-

готовлені з лікарської рослинної сировини валеріани від різних постачальників/виробників: фірми «Herbar Sp.z.o.o.», м. Варшава, Польща та фірми ТОВ «Фітосвіт ЛТД», Вінницька обл., Україна. Для аналізу обрали настойки по 2 серії кожного постачальника/виробника.

Виробництво настойки валеріани здійснюється за традиційною виробничою рецептурою (Tinctura Rhizomata cum radicibus Valerianae (1:5) (екстрагент – етанол 70 %) і за валідованою технологією згідно з затвердженим Технологічним регламентом [5]. Основні стадії наведені в технологічній схемі виробництва (рис. 1).

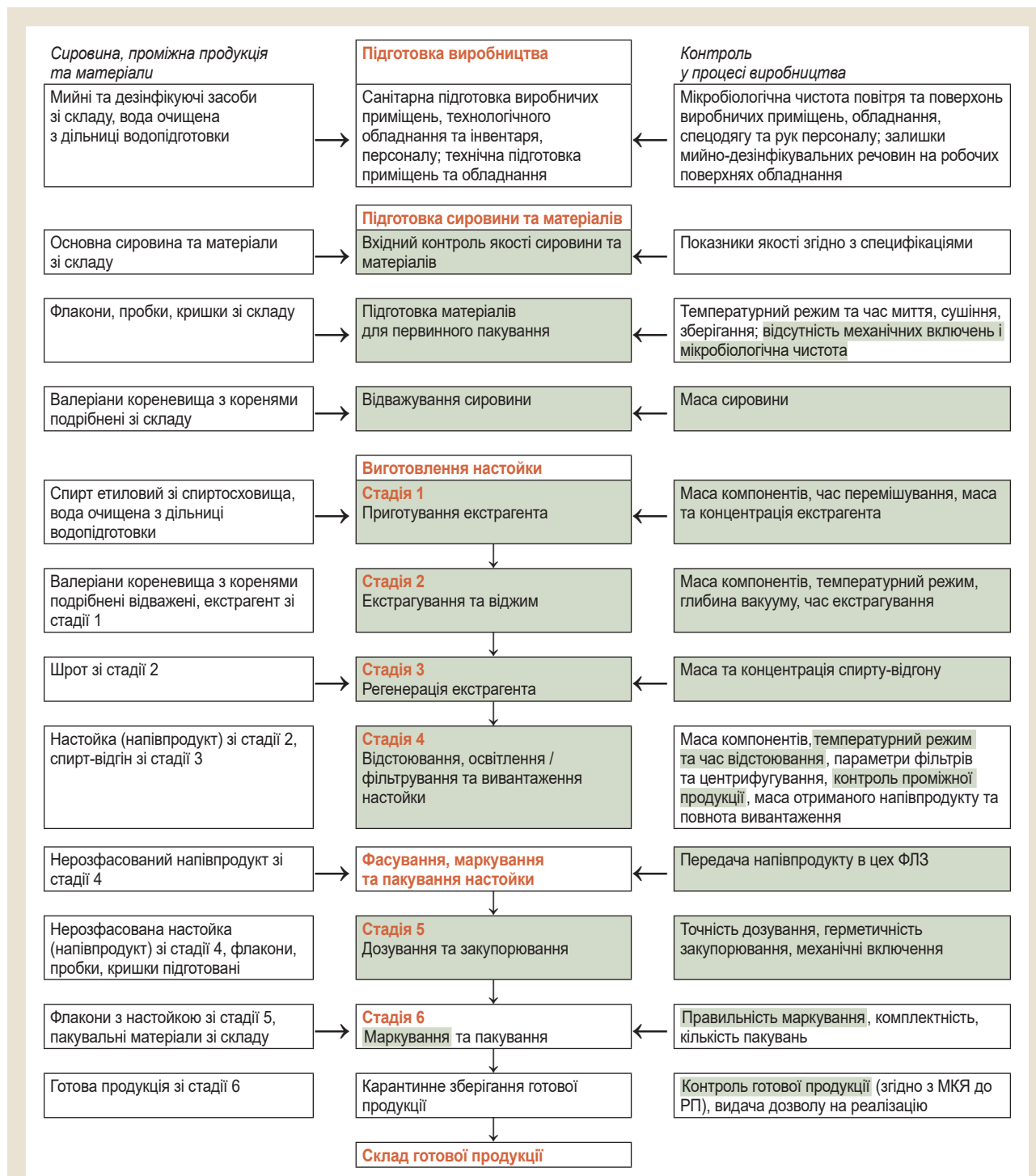


Рис. 1. Технологічна схема виробництва препарату «Валеріани настойка» по 25 мл у флаконах.
*: зеленим кольором позначені критичні стадії та критичні точки контролю у процесі виробництва.

Компонентний склад настоек валеріани досліджували за допомогою газового хроматографа Agilent 7890В із мас-спектрометричним детектором 5977В. Умови хроматографування: колонка DB-5ms довжиною 30 м, з внутрішнім діаметром 250 мкм і товщиною фази 0,25 мкм. Швидкість газу-носія (гелій) – 1,3 мл/хв. Об'єм інжекції – 0,5 мкл. Поділ потоку – 1:5. Температура блоку введення проб – 265 °С. Температура термостата: прогрована – 70 °С (витримка 1 хв), до 150 °С зі швидкістю 20 °/хв (витримка 1 хв), до 270 °С зі швидкістю 20 °/хв (витримка 4 хв). Для ідентифікації компонентів використана бібліотека мас-спектрів NIST 14.

Результати

За допомогою хромато-мас-спектрометрії в настояках валеріани ідентифікували компонентний склад. Аналізуючи хроматограми (рис. 2–5, табл. 1) 4 серій настоек валеріани, ідентифікували 75 компонентів (табл. 1), які представлені 16 естерами (1, 2, 10, 15, 30, 43, 45, 46, 48, 49, 51, 53, 54, 56, 67, 72), 6 кислотами (3, 47, 52, 55, 71, 75),

3 кетонами (4, 5, 58), 2 лактонами (7, 65), 5 спиртами (9, 11, 39, 59, 64), 1 альдегідом (19); 4 гетероциклічними сполуками (8, 13, 16, 73); 3 спіранами (6, 12, 14), 8 терпенами (18, 21–26, 32); 5 ароматичними сполуками (20, 33–35, 68), 13 сесквітерпенами (36–38, 40, 42, 44, 50, 57, 60–63, 69), 2 вуглеводами (17, 74), 1 нуклеозидом (27), 3 циклопарафінами (28, 29, 31), 1 стеролом (70), 1 фенолом (41), 1 оксираном (66); 11 сполук не визначили.

Відзначимо, що 25 сполук (2–5, 7, 9, 10, 12–14, 20, 28, 29, 31, 33, 36, 43, 47, 48, 50, 52–56) наявні в усіх серіях досліджуваних настоек.

У настойці валеріани з сировини ТОВ «Фітосвіт ЛТД» серія 150518 визначили 58 сполук (1 сполука не встановлена). Аналізуючи час утримання та площу піків (рис. 2), виявили найбільший вміст 15 компонентів: **3** – 15,34 % (2,95 хв), **14** – 9,91 % (8,426 хв), **40** – 6,2 % (13,809 хв), **20** – 3,93 % (10,658 хв), **51** – 3,51 % (16,152 хв), **2** – 3,14 % (2,734 хв), **36** – 3,09 % (12,829 хв), **31** – 2,92 % (12,03 хв), **28** – 2,71 % (11,699 хв), **1** – 2,44 % (2,486 хв), **46** – 2,38 % (14,921 хв), **27** – 2,05 % (11,46 хв), **48** – 1,68 % (15,374 хв), **52** – 1,67 % (16,262 хв), **47** – 1,54 % (15,247 хв). У серії 170618 іденти-

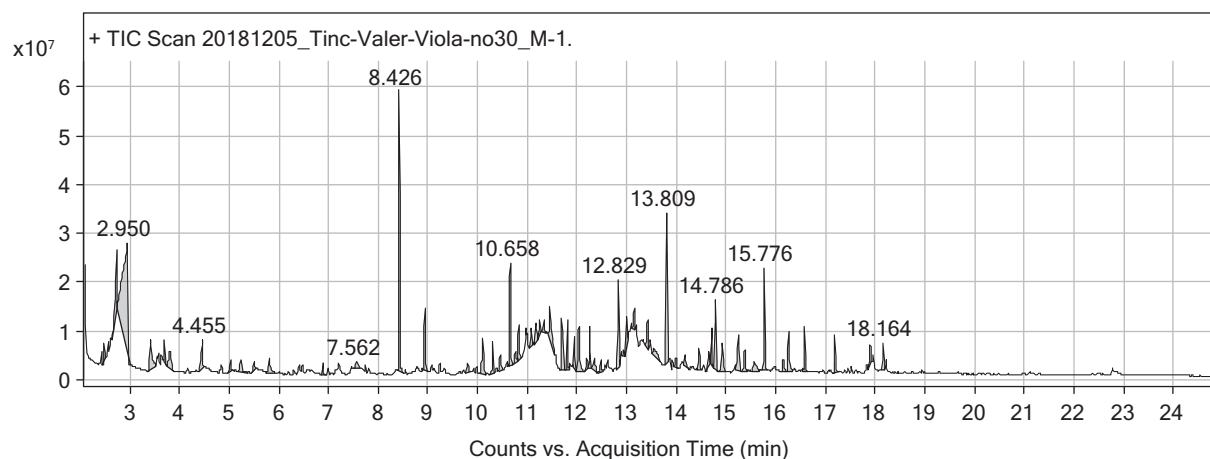


Рис. 2. Хроматограма настоек валеріани лікарської «Фітосвіт ЛТД» серії 150518.

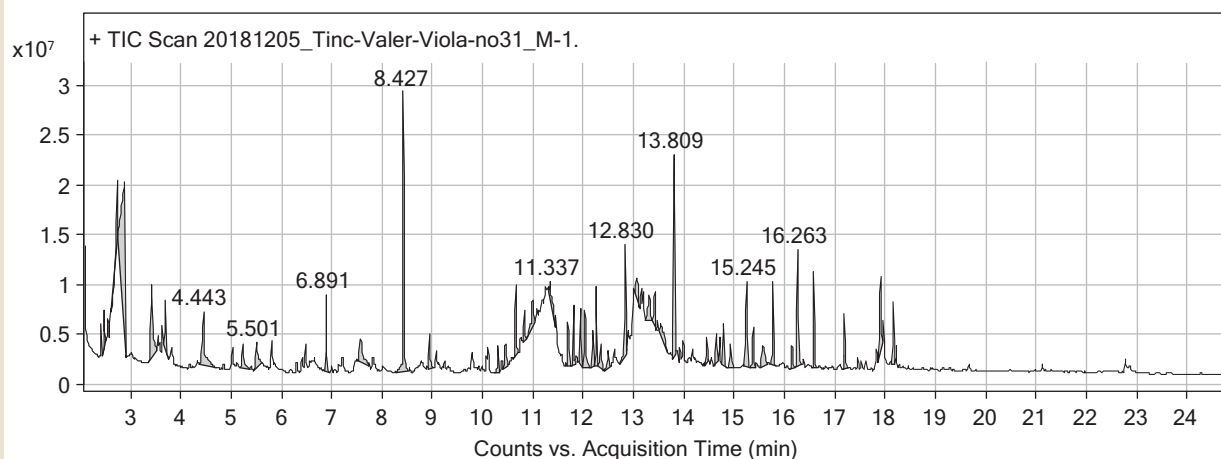


Рис. 3. Хроматограма настоек валеріани лікарської «Фітосвіт ЛТД» серії 170618.

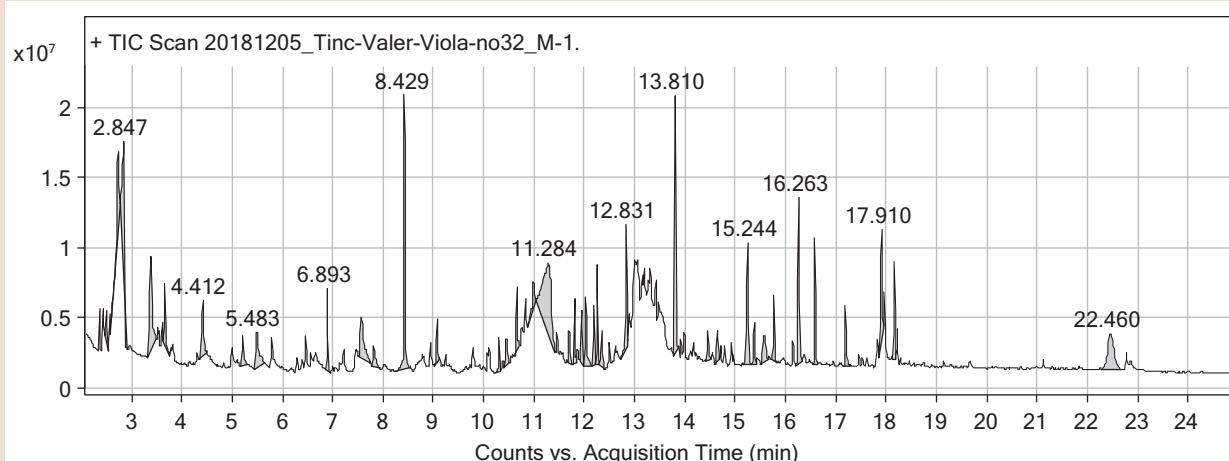


Рис. 4. Хроматограма настойки валеріани лікарської «Herbar» серії 040118.

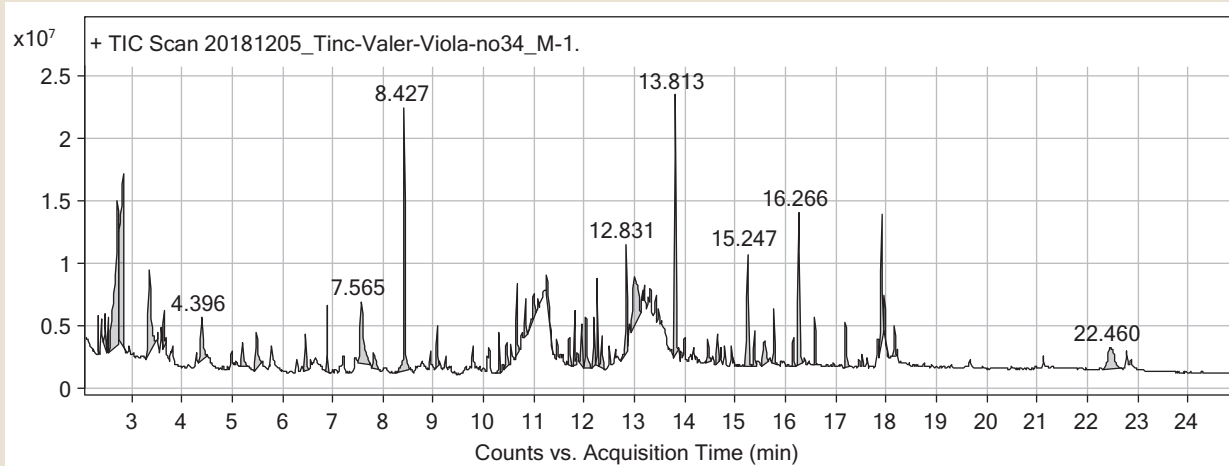


Рис. 5. Хроматограма настойки валеріани лікарської «Herbar» серії 291118.

Таблиця 1. Компонентний склад і кількісний вміст настоек валеріани з лікарської рослинної сировини ТОВ «Фітосвіт ЛТД» та «Herbar» різних серій

№ з/п	Найменування компонента	Формула	«Фітосвіт» 150518		«Фітосвіт» 170618		«Хербер» 040118		«Хербер» 291118	
			Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %
1.	Acetic acid, 2-fluoroethyl ester	$C_4H_7FO_2$	2.486	2.44	2.473	0.93	–	–	–	–
2.	Butanoic acid, 3-methyl-, ethyl ester	$C_7H_{14}O$	2.734	3.14	2.735	2.44	2.732	3.23	2.721	11.81
3.	Butanoic acid, 3-methyl	$C_5H_{10}O$	2.95	15.34	2.876	11.19	2.847	5.02	2.839	10.6
4.	Dihydroxyacetone	$C_3H_6O_3$	3.414	2.31	3.415	4.41	3.378	4.98	3.354	4.32
5.	1,2-Cyclopentanedione	$C_5H_6O_2$	3.694	0.59	3.692	0.94	3.664	1.36	3.646	0.75
6.	Bicyclo[2.2.1]heptane, 7,7-dimethyl-2-methylene	$C_{10}H_{16}$	3.803	1.25	–	–	–	–	–	–
7.	2-Hydroxy-gamma-butyrolactone	$C_4H_6O_3$	4.455	1.63	4.443	3.34	4.412	1.91	4.396	1.87
8.	2,4-Imidazolidinedione, 1-methyl-	$C_4H_6N_2O_2$	5.019	0.44	–	–	–	–	–	–
9.	Furaneol	$C_6H_8O_3$	5.232	0.83	5.226	1.11	5.21	0.91	5.205	0.88
10.	D-Alanine, N-propargyloxycarbonyl-, isohexyl ester	$C_{13}H_{21}NO_4$	5.501	0.50	5.501	1.59	5.483	2.35	5.479	1.61
11.	Cyclopentanol	$C_5H_{10}O$	5.802	0.75	–	–	–	–	–	–

Продовження таблиці 1.

№ з/п	Найменування компонента	Формула	«Фітосвіт» 150518		«Фітосвіт» 170618		«Хербер» 040118		«Хербер» 291118	
			Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %
12.	Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-trimethyl-, (1Sendo)-	C ₁₀ H ₁₈ O	6.887	0.43	6.891	1.83	6.893	1.67	6.891	1.24
13.	5-Hydroxymethylfurfural	C ₆ H ₆ O ₃	7.562	0.55	7.564	2.12	7.561	3.02	7.565	4.14
14.	Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-trimethyl-, acetate, (1S-endo)	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	8.426	9.91	8.427	8.93	8.429	7.86	8.427	6.82
15.	Myrtenyl acetate	C ₁₂ H ₁₈ O ₂	8.936	2.13	8.939	0.98	–	–	–	–
16.	2(3H)-Furanone, 5-butylidihydro	C ₈ H ₁₄ O ₂	9.795	0.42	–	–	–	–	–	–
17.	Valerena-4,7(11)-diene	C ₁₅ H ₂₄	10.105	1.59	–	–	–	–	–	–
18.	Caryophyllene	C ₁₅ H ₂₄	10.304	1.35	10.307	0.88	–	–	–	–
19.	Benzaldehyde, 2-hydroxy-6-methyl-	C ₈ H ₈ O ₂	10.454	0.74	–	–	–	–	–	–
20.	1H-Cycloprop[e]azulene, 1a,2,3,4,4a,5,6,7octahydro-1,1,4,7-tetramethyl-, [1aR-(1a.alpha., 4.alpha.,4a.beta.,7b.alpha.)]-	C ₁₅ H ₂₄	10.658	3.93	10.661	2.07	10.662	1.47	10.662	1.52
21.	1,4,7-Cycloundecatriene, 1,5,9,9-tetramethyl-, Z,Z,Z-	C ₁₅ H ₂₄	10.763	0.46	–	–	–	–	–	–
22.	Alloaromadendrene	C ₁₅ H ₂₄	10.822	1.35	–	–	–	–	–	–
23.	1H-Cyclopenta[1,3]cyclopropa[1,2]benzene,octahydro-7-methyl-3-methylene-4-(1-methylethyl)-, [3aS(3a.alpha.,3b.beta.,4.beta.,7.alpha.,7aS*)]-	C ₁₅ H ₂₄	11.074	0.56	–	–	–	–	–	–
24.	trans-.alpha.-Bergamotene	C ₁₅ H ₂₄	11.169	0.77	–	–	–	–	–	–
25.	(1S,2E,6E,10R)-3,7,11,11-Tetramethylbicyclo[8.1.0]undeca-2,6-diene	C ₁₅ H ₂₄	11.253	0.46	–	–	–	–	–	–
26.	1H-Benzocycloheptene, 2,4a,5,6,7,8,9,9aocctahydro-3,5,5-trimethyl-9-methylene-, (4aScis)-	C ₁₅ H ₂₄	11.333	0.59	–	–	–	–	–	–
27.	Guanosine	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₅	11.46	2.05	–	–	–	–	–	–
28.	Kessane	C ₁₅ H ₂₆ O	11.699	2.71	11.7	1.178	11.701	1.07	11.704	0.88
29.	Pacificgorgiol	C ₁₅ H ₂₆ O	11.8	1.62	11.801	1.58	11.803	1.55	11.803	1.36
30.	Myrtenyl 2-methyl butyrate	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	11.947	0.97	–	–	11.949	1.27	11.95	1.07
31.	1H-Benzocyclohepten-7-ol, 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-1,1,4a,7-tetramethyl-, cis	C ₁₅ H ₂₆ O	12.03	2.92	12.024	2,64	12.023	2.41	12.026	2.0
32.	5-Isopropylidene-6-methyldeca-3,6,9-trien-2-one	C ₁₄ H ₂₀ O	12.2	0.44	–	–	–	–	–	–
33.	1H-Cycloprop[e]azulene-7-ol, decahydro-1,1,7-trimethyl-4-methylene-, [1aR-(1a.alpha.,4a.alpha.,7.beta.,7a.beta.,7b.alpha.)]-	C ₁₅ H ₂₄ O	12.257	1.26	12.258	2.18	12.259	2.36	12.259	2.04
34.	1H-Cycloprop[e]azulene-4-ol, decahydro-1,1,4,7-tetramethyl-, [1aR-(1a.alpha.,4.beta.,4a.beta.,7.alpha.,7a.beta.,7b.alpha.)]-	C ₁₅ H ₂₆ O	12.343	0.69	–	–	–	–	–	–
35.	1H-Cycloprop[e]azulene-4-ol, decahydro-1,1,4,7-tetramethyl-, [1aR-(1a.alpha.,4.beta.,4a.beta.,7.alpha.,7a.beta.,7b.alpha.)]-	C ₁₅ H ₂₆ O	12.479	0.59	–	–	–	–	–	–
36.	Isospathulenol	C ₁₅ H ₂₄ O	12.829	3.09	12.83	3.31	12.831	2.87	12.831	2.55

Продовження таблиці 1.

№ з/п	Найменування компонента	Формула	«Фітосвіт» 150518		«Фітосвіт» 170618		«Хербер» 040118		«Хербер» 291118	
			Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %
37.	Guaiol	C ₁₅ H ₂₆ O	13.15	1.03	–	–	–	–	–	–
38.	1(2H)-Naphthalenone, octahydro-4a,8adi-methyl-7-(1-methylethyl)-, [4aR-(4a.alpha.,7.beta.,8a.alpha.)]-	C ₁₅ H ₂₆ O	13.413	1.14	13.414	1.2	–	–	–	–
39.	d-Glycero-d-ido-heptose	C ₇ H ₁₄ O ₇	13.554	0.89	–	–	–	–	–	–
40.	(E)-3-((4S,7R,7aR)-3,7-Dimethyl-2,4,5,6,7,7a hexahydro-1H-in-den-4-yl)-2-methylacrylaldehyde	C ₁₅ H ₂₂ O	13.809	6.2	13.809	6.78	13.81	7.21	13.813	6.45
41.	4-(1-Hydroxyallyl)-2-methoxyphenol	C ₁₀ H ₁₂ O ₃	13.985	0.42	–	–	–	–	–	–
42.	Isospathulenol	C ₁₅ H ₂₄ O	14.453	0.91	14.452	0.73	14.452	0.89	–	–
43.	cis-Valerenyl acetate	C ₁₇ H ₂₆ O ₂	14.655	0.47	14.645	0.92	14.646	1.04	14.647	0.79
44.	Isospathulenol	C ₁₅ H ₂₄ O	14.711	0.47	–	–	–	–	–	–
45.	alpha.-Kessyl acetate	C ₁₇ H ₂₈ O ₃	14.786	1.4	14.785	1.33	–	–	–	–
46.	trans-Valerenyl acetate	C ₁₇ H ₂₆ O ₂	14.921	2.38	14.922	0.98	–	–	–	–
47.	Valerenic acid	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	15.247	1.54	15.245	3.1	15.244	3.72	15.247	3.64
48.	Kessanyl acetate	C ₁₇ H ₂₈ O ₃	15.374	1.68	15.375	1.2	15.376	1.04	15.378	0.71
49.	Propanedioic acid, 2-(2-oxiran-2-yl)ethyl-, diethyl ester	C ₁₁ H ₁₈ O ₅	15.572	0.89	–	–	–	–	–	–
50.	Cedran-diol, (8S,14)- C15H26O2	C ₁₅ H ₂₆ O ₂	15.776	0.78	15.776	2.56	15.776	1.74	15.777	1.35
51.	Butanoic acid, 2-methyl-, 4-methoxy-2-(3-methyloxiranyl)phenyl ester	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	16.152	3.51	16.152	0.78	–	–	16.155	0.79
52.	n-Hexadecanoic acid	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	16.262	1.67	16.263	3.85	16.263	4.41	16.266	4.51
53.	Hexadecanoic acid, ethyl ester	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	16.589	1.35	16.589	2.5	16.59	2.89	16.591	1.11
54.	(E)-Valerenylisovalerate	C ₂₀ H ₃₂ O ₂	17.193	1.28	17.193	1.65	17.194	1.57	17.197	1.36
55.	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	17.906	0.85	17.91	2.41	17.91	2.91	17.913	3.26
56.	Linoleic acid ethyl ester	C ₂₀ H ₃₆ O ₂	18.164	0.87	18.165	1.65	18.166	2.23	18.167	0.76
57.	(-)-Aristolene	C ₁₅ H ₂₄	–	–	10.825	0.77	–	–	10.826	0.74
58.	3-Buten-2-one, 4-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)	C ₁₃ H ₂₀ O	–	–	10.998	0.74	–	–	–	–
59.	1,3-Propanediol, 2-(hydroxymethyl)-2-nitro	C ₄ H ₉ NO ₅	–	–	11.337	1.26	11.284	11.31	–	–
60.	Myrtenylisovalerate	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	–	–	11.948	1.46	11.95	1.49	–	–
61.	(1aR,3aS,7S,7aS,7bR)-1,1,3a,7-Tetramethyl-decahydro-1H-cyclopropa[a]-naphthalen-7-ol	C ₁₅ H ₂₆ O	–	–	12.194	1.06	12.195	1.33	12.195	1.02
62.	Caryophyllene oxide	C ₁₅ H ₂₄ O	–	–	12.343	0.78	12.344	0.94	12.344	0.79
63.	1-Naphthalenemethanol, 1,2,3,5,6,7,8,8a octahydro-. alpha.,.alpha.,4,7-tetramethyl	C ₁₅ H ₂₆ O	–	–	12.495	0.74	–	–	–	–
64.	1,2,3,5Cyclohexanetetrol,(1.alpha.,2.beta.,3.alpha.,5.beta)	C ₆ H ₁₂ O ₄	–	–	13.056	1.26	–	–	–	–
65.	3-Deoxy-d-mannonic lactone	C ₆ H ₁₀ O ₅	–	–	13.54	1.26	–	–	–	–
66.	Oxiraneoctanoic acid, 3-octyl-, cis	C ₁₈ H ₃₄ O ₃	–	–	15.575	1.47	15.578	1.49	15.583	1.24
67.	2.5 Propanoic acid, 2-oxo-, methyl ester	C ₄ H ₆ O ₃	–	–	–	–	2.5	0.83	–	–

Продовження таблиці 1.

№ з/п	Найменування компонента	Формула	«Фітосвіт» 150518		«Фітосвіт» 170618		«Хербер» 040118		«Хербер» 291118	
			Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %	Rt	Вміст, %
68.	2-(1-Methylcyclopropyl)aniline	C ₁₀ H ₁₃ N	–	–	–	–	9.071	0.96	9.07	0,91
69.	Bicyclo[5.2.0]nonane, 2-methylene-4,8,8-trimethyl-4-vinyl-	C ₁₅ H ₂₄	–	–	–	–	10.309	0.83	10.308	0.9
70.	gamma.-Sitosterol	C ₂₉ H ₅₀ O	–	–	–	–	22.46	4.36	22.46	2.74
71.	Quinic acid	C ₇ H ₁₂ O ₆	–	–	–	–	–	–	–	–
72.	Propanoic acid, 2-oxo-, methyl ester	C ₄ H ₆ O ₃	–	–	–	–	–	–	2.472	0.91
73.	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl	C ₆ H ₈ O ₄	–	–	–	–	–	–	6.462	0,9
74.	d-Mannose	C ₆ H ₁₂ O ₆	–	–	–	–	–	–	11.256	0.88
75.	9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)-	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	–	–	–	–	–	–	17.962	0.72

фікували 46 компонентів (не визначили 2), спостерігали найбільший вміст 11 компонентів: **3** – 11,19 % (2,876 хв), **14** – 8,93 % (8,427 хв), **40** – 6,78 % (13,809 хв), **4** – 4,41 % (3,415 хв), **52** – 3,85 % (16,263 хв), **7** – 3,34 % (4,443 хв), **36** – 3,31 % (12,83 хв), **47** – 3,1 % (15,245 хв), **31** – 2,64 % (12,024 хв), **12** – 1,83 % (6,891 хв), **10** – 1,59 % (5,501 хв).

Аналізуючи час утримання та площі піків (рис. 4, 5) настоек валеріани фірми «Herbar» серії 040118, визначили 39 компонентів (не встановили 3) та спостерігали найбільший вміст 10 компонентів: **59** – 11,31 % (11,284 хв), **14** – 7,86 % (8,429 хв), **40** – 7,21 % (13,81 хв), **3** – 5,02 % (2,847 хв), **52** – 4,41 % (16,263 хв), **47** – 3,72 % (5,244 хв), **36** – 2,87 % (12,831 хв), **10** – 2,35 % (5,483 хв), **7** – 1,91 % (4,412 хв), **12** – 1,67 % (6,893 хв). Під час дослідження серії 291118 визначили 44 компоненти (не ідентифікували 5), найбільший вміст спостерігали в 15 із них: **2** – 11,81 % (2,721 хв), **3** – 10,6 % (2,839 хв), **14** – 6,82 % (8,427 хв), **40** – 6,45 % (13,813 хв), **52** – 4,51 % (16,266 хв), **4** – 4,32 % (3,354 хв), **13** – 4,14 % (7,565 хв), **47** – 3,64 % (15,247 хв), **55** – 3,26 % (17,913 хв), **70** – 2,74 % (22,46 хв), **36** – 2,55 % (12,831 хв), **33** – 2,04 % (12,259 хв), **31** – 2,0 % (12,026 хв), **7** – 1,87 % (4,396 хв), **10** – 1,61 % (5,479).

Відзначимо, що 6 сполук (3, 14, 36, 40, 47, 52) в усіх серіях наявні у великій кількості. Серед них і валеріанова кислота (сполука 47), вміст якої у 3 серіях становить 3,10–3,72 %. Найменше її міститься в настійці валеріани з сировини ТОВ «Фітосвіт ЛТД» серія 150518 і становить 1,54 %, а найбільше – в настійці фірми «Herbar» серії 040118–3,72 %.

Висновки

1. Дослідили настоек валеріани, виготовлені ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола» за традиційною виробничою рецептурою (Tinctura Rhizomata cum radicibus Valerianae (1:5) із сировини (корені валеріани) двох різних виробників/постачальників ТОВ «Фітосвіт ЛТД» і фірми «Herbar Sp.z.o.o.»).

2. За допомогою ГРХ у настоек валеріани з сировини фірми «Фітосвіт ЛТД» серії 150518 встановили 58 компонентів, серії 170618 – 46; у настоек валеріани з сировини фірми «Herbar Sp.z.o.o.» серії 040118 і 291118 виділено 39 і 44 компоненти відповідно.

3. Аналізуючи отримані дані ГРХ, з'ясували, що настоек валеріани відрізняються за кількісним та якісним складом. 25 сполук наявні в усіх досліджуваних серіях, 6 із них – у великій кількості.

4. Оскільки настоек виготовлені за однією технологією, вміст ефірних олій у лікарській рослинній сировині залежить від виду, місця, часу збору, сушіння сировини, екології, кліматичних умов.

5. Враховуючи надзвичайну поліморфність валеріани, для введення в культуру перспективних видів, що зростають на території України, необхідно виконувати глибокі фармакогностичні та фармакологічні дослідження.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Корнієвський Ю. І., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7863-6736

Одинцова В. М., д-р фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-7883-8917

Корнієвська В. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8307-1282

Кандибей Н. В., канд. фарм. наук, асистент каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет, директор з якості ПрАТ Фармацевтична фабрика «ВІОЛА», м. Запоріжжя, Україна.

Богуславська Н. Ю., канд. мед. наук, заступник головного лікаря з медичної частини, КЗ «Обласний перинатальний центр» ЗОР, м. Запоріжжя, Україна.

Сведения об авторах:

Корнієвський Ю. І., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології і ботаники, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Одинцова В. Н., д-р фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології і ботаники, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Корнієвська В. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології і ботаники, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Кандибей Н. В., канд. фарм. наук, асистент каф. клінічної фармації, фармакотерапії і УЗФ ППО, Запорізький державний медичний університет, директор по качеству ЧАО Фармацевтичеська фабрика «ВІОЛА», г. Запоріжжя, Україна.

Богуславська Н. Ю., канд. мед. наук, заступитель главного врача по медицинской части, КУ «Областной перинатальный центр» ЗОС, г. Запоріжжя, Україна.

Information about authors:

Kornievskiy Yu. I., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Odyntsova V. M., Dr.hab., Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kornievskaya V. H., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kandybei N. V., PhD, Teaching Assistant of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Management and Organization of Pharmacy of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Bohuslavskaya N. Yu., PhD, Deputy Chief Physician on the Medical Part, "Regional Perinatal Center" AOS Zaporizhzhia, Ukraine.

Список літератури

[1] Державна Фармакопея України : у 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2016.

[2] Валеріана лікарська : монографія / Ю. І. Корнієвський, В. Г. Корнієвська, С. В. Панченко та ін. Запоріжжя : ЗДМУ, 2014. 501 с.

[3] Корнієвська В. Г., Сур С. В., Лесик І. П. Ефірна олія валеріани лікарської. *Фармацевтичний журнал*. 2000. №3. С. 95–97.

[4] Склад ефірної олії – діагностична ознака сировини валеріани / В. Г. Корнієвська, С. В. Сур, Ю. І. Корнієвський та ін. *Научные направления в создании лекарственных средств в фармацевтическом секторе Украины* : тез. доп. наук. конф. Харків, 2000. С. 154–156.

[5] Технологічний регламент ТР 64-01973472-069-17 на виробництво лікарського засобу «Валеріани настояка, настояка по 25 мл у флаконах в пачці або без пачки». Запоріжжя : Віола, 2017. 40 с.

[6] Фітотерапія інсомнії : навч. посіб. / В. І. Кривенко, Ю. І. Корнієвський, М. Ю. Колесник та ін. Запоріжжя : ЗДМУ, 2018. 254 с.

[7] American Herbal Pharmacopoeia Valerian Root. April 1999. 25 s.

[8] Essential oil composition of *Valeriana officinalis* ssp. *collina* cultivated in Bulgaria / R. Bos, H. Hendriks, N. Pras, et al. *J. Essent. Oil Res.* 2000. Vol. 12. Issue 3. P. 313–316. doi: 10.1080/10412905.2000.9699524

[9] ESCOP Monographs. ESCOP, Thieme, London, 2003. P. 539–546.

[10] European Pharmacopoeia. Vol. 2. Council of Europe, Strasbourg, 2005. P. 2667–2668.

[11] The essential oil of *Valeriana officinalis* L. s. l. growing wild in Western Serbia / M. Pavlovic, N. Kovacevic, O. Tzakou, et al. *J. Essent. Oil Res.* 2004. Vol. 16. P. 397–399. <https://doi.org/10.1080/10412905.2004.9698753>

[12] Variation in the composition of the essential oil of *Valeriana officinalis* L. roots from Estonia / A. Raal, A. Orav, E. Arak, et al. *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.* 2007. Vol. 56. Issue 2. P. 67–74.

[13] WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Vol. 1. Geneva: WHO, 1999. P. 267–276.

References

[1] Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» (2016). *Derzhavna farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]*, Vol. 2. Kharkiv. [in Ukrainian].

[2] Kornievskiy, Yu. I., Kornievskaya, V. H., Panchenko, S. V., & Bohuslavskaya, N. Yu. (2014) *Valeriana likarska. [Valerian Medicines]*. Zaporizhzhia : ZDMU. [in Ukrainian].

[3] Kornievskaya, V. H., Sur, S. V., & Lesyk, I. P. (2000) Efirna oliya valeriany likarskoi [On stepwise control of tablet production]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 95–97. [in Ukrainian].

[4] Kornievskaya, V. H., Sur, S. V., Kornievskiy, Yu. I., & Fursa, M. S. (2000) Sklad efirnoi olii – diahnostychna oznaka syrovyny valeriany [Composition of essential oil – diagnostic sign of raw materials of valerian]. *Nauchnye napravleniya v sozdanii lekarstvennykh sredstv v farmaceuticheskom sektore Ukrainy* Abstracts of Papers of the Scientific Conference, (P. 154–156). Kharkiv. [in Ukrainian].

[5] (2017) Tekhnolohichniy rehlement TP 64-01973472-069-17 na vyrobnytstvo likarskoho zasobu «Valeriany nastoika, nastoika po 25 ml u flakonakh v pachtisi abo bez pachky». Zaporizhzhia: Viola. [in Ukrainian].

[6] Kryvenko, V. I., Kornievskiy, Yu. I., Kolesnyk, M. Yu., Kornievskaya, V. H., & Demchenko, A. V. (2018) *Fitoterapiya insomniya [Phytotherapy of insomnia]*. Zaporizhzhia: ZDMU. [in Ukrainian].

[7] (1999) *American Herbal Pharmacopoeia Valerian Root*.

[8] Bos, R., Hendriks, H., Pras, N., Stojanova, A. S., & Georgiev, E. V. (2000) Essential oil composition of *Valeriana officinalis* ssp. *collina* cultivated in Bulgaria. *J. Essent. Oil Res.*, 12(3), 313–316. doi: 10.1080/10412905.2000.9699524

[9] (2003) *ESCOP Monographs*. ESCOP, Thieme, London.

[10] (2005) *European Pharmacopoeia*. Vol. 2. Council of Europe, Strasbourg.

[11] Pavlovic, M., Kovacevic, N., Tzakou, O., & Couladis, M. (2004) The essential oil of *Valeriana officinalis* L. s. l. growing wild in Western Serbia. *J. Essent. Oil Res.*, 16, 397–399. <https://doi.org/10.1080/10412905.2004.9698753>

[12] Raal, A., Orav, A., Arak, E., Kailas, T., & Müürisepp M. (2007) Variation in the composition of the essential oil of *Valeriana officinalis* L. roots from Estonia. *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.*, 56(2), 67–74.

[13] WHO (1999). *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants*. (Vol. 1), (P. 267–276). Geneva.



Щодо поєднання гліцину та тіотриазоліну в одній лікарській формі

О. В. Хромильова

Запорізький державний медичний університет, Україна; НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна

Початок нинішнього тисячоліття ознаменувався значним поширенням серцево-судинних захворювань, які посіли 1–2 місця у структурі смертності промислово розвинених країн. Певний інтерес як перспективний первинний нейропротектор викликає гліцин. Він забезпечує нормальне функціонування NMDA-рецепторів завдяки впливу на гліцинові сайти, має метаболітотропний та енерготропний ефекти. Є дані про здатність антиоксиданта тіотриазоліну потенціювати терапевтичну дію нейрометаболических церебропротекторів. Тому цікавим є створення нового комбінованого препарату на основі гліцину та тіотриазоліну.

Мета роботи – обґрунтування можливості комбінування гліцину з тіотриазоліном в одній лікарській формі за допомогою дериватографічного дослідження.

Матеріали та методи. Як об'єкти термогравіметричних досліджень використовували субстанції тіотриазоліну (виробник – ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України), гліцину (Pharmaceutical Co., Ltd, КНР), суміші гліцин-тіотриазолін, яку приготували на кафедрі фармацевтичної хімії ЗДМУ. Термографічний аналіз здійснили на приладі дериватограф «Shimadzu DTG-60» (Японія) з платиново-платинородієвою термопарою при нагріванні зразків в алюмінієвих тиглях (від 18 °С до 250 °С). Як еталонну субстанцію використовували $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$. Швидкість нагрівання становила 10 °С/хв. Маса досліджуваних зразків – від 13,43 мг до 28,68 мг. Дериватограф графічно фіксував дані, що одержали, у вигляді кривих T, DTA, TGA.

Результати. Під час роботи виконували термогравіметричний аналіз субстанції тіотриазоліну, гліцину, суміші гліцин-тіотриазолін. Виявили, що при нагріванні суміші гліцину та тіотриазоліну до 118 °С речовини залишаються у вигляді порошоків, а при нагріванні надалі маса зразка зменшується. Тому вважаємо, що в технологічному процесі виготовлення лікарських форм доцільно здійснювати технологічні операції при температурі не вище ніж 118 °С.

Висновки. За даними термогравіметричного аналізу субстанції гліцину, тіотриазоліну, суміші гліцин-тіотриазолін, необхідно відзначити, що суміш тіотриазоліну та гліцину є сумішшю діючих речовин, які не взаємодіють між собою та можуть бути в одній лікарській формі у вигляді таблеток.

О соединении глицина и тиотриазолина в одной лекарственной форме

О. В. Хромилева

Начало нынешнего тысячелетия ознаменовалось широким распространением сердечно-сосудистых заболеваний, занявших 1–2 места в структуре смертности промышленно развитых стран. Определенный интерес в качестве перспективного первичного нейропротектора вызывает глицин. Он обеспечивает нормальное функционирование NMDA-рецепторов благодаря воздействию на глициновые сайты, обладает метаболитотропным и энерготропным эффектом. Есть данные о способности антиоксиданта тиотриазолина усиливать терапевтическое действие нейрометаболического церебропротектора. Поэтому интересно создание нового комбинированного препарата на основе глицина и тиотриазолина.

Цель работы – обоснование возможности комбинирования глицина с тиотриазолином в одной лекарственной форме с помощью дериватографического исследования.

Материалы и методы. В качестве объектов термогравиметрических исследований использовали субстанции тиотриазолина (производитель – ГП «Завод химических реактивов» Научно-технологического комплекса «Институт монокристаллов» НАН Украины), глицина (Pharmaceutical Co., Ltd, Китай), смеси глицин-тиотриазолин, которую приготовили на кафедре фармацевтической химии ЗГМУ. Термографический анализ проводили на приборе дериватограф «Shimadzu DTG-60» (Япония) с платиново-платинородиевой термопарой при нагревании образцов в алюминиевых тиглях (от 18 °С до 250 °С). В качестве эталонной субстанции использовали $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$. Скорость нагревания составляла 10 °С в минуту. Масса исследуемых образцов – от 13,43 мг до 28,68 мг. Дериватограф графически фиксировал полученные данные в виде кривых T, DTA, TGA.

Результаты. В ходе работы проводили термогравиметрический анализ субстанции тиотриазолина, глицина, смеси глицин-тиотриазолин. Установлено, что при нагревании смеси глицина и тиотриазолина до 118 °С вещества остаются в виде порошков,

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/171010>

УДК: 615.31:[547.466.22+547.79]:615.45
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.2.171010

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 181–185

Ключові слова: гліцин, триазолі, нейропротекція, термогравіметрія.

E-mail: hromyleva.olga@gmail.com

Надійшла до редакції: 11.04.2019 // Після доопрацювання: 17.04.2019 // Прийнято до друку: 03.05.2019

а при дальнейшем нагревании масса образца уменьшается. Поэтому считаем, что в технологическом процессе изготовления лекарственных форм целесообразно осуществлять технологические операции при температуре не выше 118 °С.

Выводы. Согласно полученным данным термогравиметрического анализа субстанции глицина, тиотриазолина, смеси глицин-тиотриазолин, необходимо отметить, что смесь тиотриазолина и глицина является смесью действующих веществ, которые не взаимодействуют между собой и могут комбинироваться в одной лекарственной форме в виде таблеток.

Ключевые слова: глицин, триазолы, нейропротекция, термогравиметрия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 181–185

Combination of glycine and thiotriazolin in a single medicinal form

O. V. Khromylova

The beginning of this millennium was marked by significant spread of cardiovascular disease, which took 1–2 place in the mortality structure of industrialized countries. Certain interest is paid to glycine, as a promising primary neuroprotector. It provides the normal functioning of NMDA receptors, due to its effect on glycine sites, which has a metabolotropic and energotropic effect. There is evidence of the ability of anti-oxidant thiotriazoline to potentiate the therapeutic effect of neuro-metabolic cerebroprotectors. Therefore, it is interesting to create a new combined drug based on glycine and thiotriazoline.

Objective – to substantiate the possibility of combining glycine with thiotriazolin in the same dosage form with the help of derivatographic research.

Materials and methods of research. As objects of thermogravimetric research, the following substances were used: substances of thiotriazolin (manufacturer: State Enterprise “Plant of chemical reagents” of the Scientific-technological complex “Institute of Single Crystals” of the National Academy of Sciences of Ukraine), glycine (Pharmaceutical Co., Ltd, China), glycine-thiotriazoline blend prepared at the Department of Pharmaceutical Chemistry of ZSMU. The thermographic analysis was carried out on the device of the derivatographer “Shimadzu DTG-60” (Japan) with a platinum-platinum-rhodium thermocouple when heated in aluminum crucibles (from 18 °C to 250 °C). As a reference substance, $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ was used. The heating rate was 10 °C per minute. The weight of the studied samples was from 13.43 mg to 28.68 mg. Derivatographer graphically recorded the data in the form of curves T, DTA, TGA.

Results. In the course of the work, a thermogravimetric analysis of the substance thiotriazoline, glycine, and glycine-thiotriazoline was performed. Thus, it was found that when the mixture of glycine and thiotriazoline is heated up to 118 °C, the substances remain in the form of powders, and with subsequent heating the mass of the sample decreases. Therefore, we believe that in the technological process of manufacturing dosage forms, it is expedient to carry out technological operations at a temperature not exceeding 118 °C.

Conclusions. According to the obtained data of thermogravimetric analysis of glycine substance, thiotriazoline, mixtures of glycine-thiotriazolin should be noted. It has been found that the mixture of thiotriazoline and glycine is a mixture of active substances that do not interact with each other and may be in the same dosage form as tablets.

Key words: glycine, triazoles, neuroprotection, thermogravimetry.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (2), 181–185

Початок нинішнього тисячоліття ознаменувався поширенням серцево-судинних захворювань, які посіли 1–2 місця у структурі смертності промислово розвинених країн. Мозкові інсульти нерідко закінчуються летально, повною або частковою втратою працездатності. Тому надзвичайно важливим завданням фармацевтичної та медичної науки є створення нових високоефективних і безпечних нейромоболітотропних церебропротекторів [1]. Певний інтерес як перспективний первинний нейропротектор викликає глицин, що забезпечує нормальне функціонування NMDA-рецепторів завдяки впливу на гліцинові сайти, має метаболітотропний та енерготропний ефекти [2]. Є дані про здатність антиоксиданта тиотриазоліну потенціювати терапевтичну дію нейрометаболических церебропротекторів [3]. Тому цікавим є створення нового комбінованого препарату на основі гліцину та тиотриазоліну [4,5].

Для нового комбінованого лікарського препарату обрали раціональну лікарську форму – таблетки. Під час розробки нового препарату, до складу якого входять декілька компонентів, одним із важливих факторів є їхня сумісність. Тому для врахування можливої хіміч-

ної взаємодії діючих речовин попередньо виконали квантово-хімічні розрахунки комплексів гліцину з тиотриазоліном на базі ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України [6]. Крім того, для вивчення термічного розкладу, окислення, сумісності активних і допоміжних речовин, температурних режимів введення їх в основу широко застосовують термогравіметричний аналіз [7,8].

Мета роботи

Обґрунтування можливості комбінування гліцину з тиотриазоліном в одній лікарській формі за допомогою дериватографічного дослідження.

Матеріали і методи дослідження

Як об'єкти термогравіметричних досліджень використовували субстанції тиотриазоліну (виробник – ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України), гліцину (Pharmaceutical Co., Ltd, КНР), суміші гліцин-

тіотриазолін, які приготували на кафедрі фармацевтичної хімії ЗДМУ. Термографічний аналіз виконали на приладі дериватограф «Shimadzu DTG-60» (Японія) з платино-платинородієвою термопарою при нагріванні зразків в алюмінієвих тиглях (від 18 °С до 250 °С). Як еталонну субстанцію використовували $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$. Швидкість нагрівання становила 10 °С/хв. Маса досліджуваних зразків – від 13,43 мг до 28,68 мг. Дериватограф графічно фіксував дані, що одержали, як криві T, DTA, TGA. На дериватограмі крива T показує зміну температури, крива TGA – зміну маси зразка в період дослідження. Крива DTA показує диференціювання теплових ефектів, містить інформацію про ендотермічні та екзотермічні максимуми, може бути використана для якісного оцінювання дериваторами [9,10].

Результати

Під час роботи виконали термогравіметричний аналіз субстанції тіотриазоліну, гліцину, суміші гліцин-тіотриазолін. Результати досліджень наведено на рис. 1, 2, 3.

За наведеними даними (рис. 1), діюча речовина тіотриазолін є термічно стійкою сполукою в діапазоні температур від 26 °С до 125 °С. На 9 хвилині експерименту при температурі 125,12 °С маса дослідного зразка зменшилась на 0,19 % (0,05 мг), а вже на 11 хвилині досліду при температурі 143,06 °С спостерігали незначний ендотермічний ефект, при цьому маса тіотриазоліну зменшилась на 2,68 % (0,7 мг). На 15 хвилині експерименту маса тіотриазоліну зменшилась на 5,63 % (1,47 мг), потім поступово зменшувалась до 21,25 мг при температурі 249,37 °С.

Аналіз дериватограми гліцину (рис. 2) показав, що цей зразок є відносно термічно стабільною сполукою в діапазоні температур від 31 °С до 227 °С. Втрата маси зразка при 138,18 °С від початку експерименту становила всього 0,03 %. На 18 хвилині експерименту при температурі 227,77 °С втрата маси зразка дорівнювала 0,52 % (0,0052 мг).

Дериватограма суміші гліцину та тіотриазоліну (рис. 3) показує подібний характер теплових ефектів окремих інгредієнтів суміші – це свідчить про відсутність взаємодії компонентів. Так, на 9 хвилині експерименту при темпе-

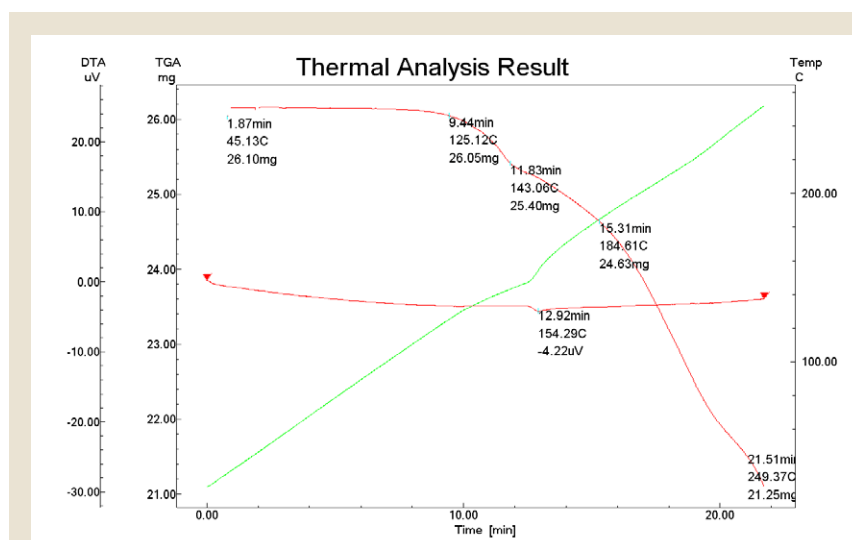


Рис. 1. Дериватограма тіотриазоліну.

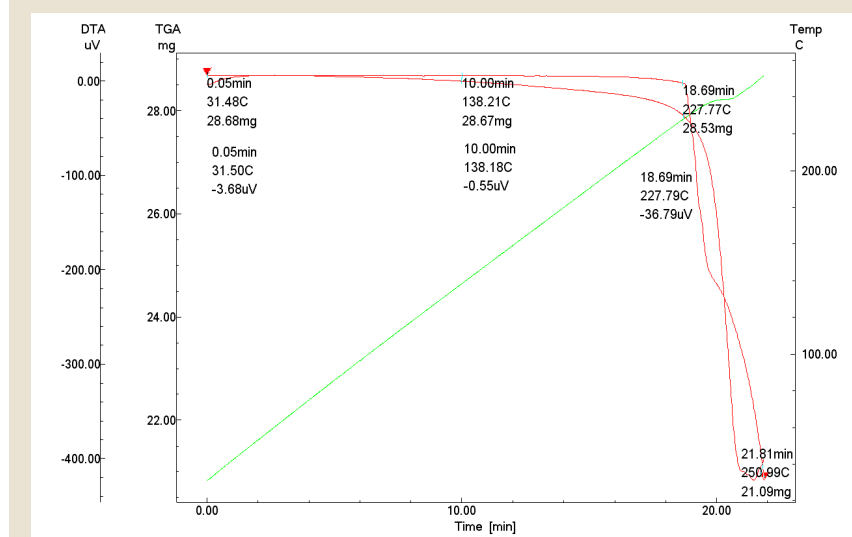


Рис. 2. Дериватограма гліцину.

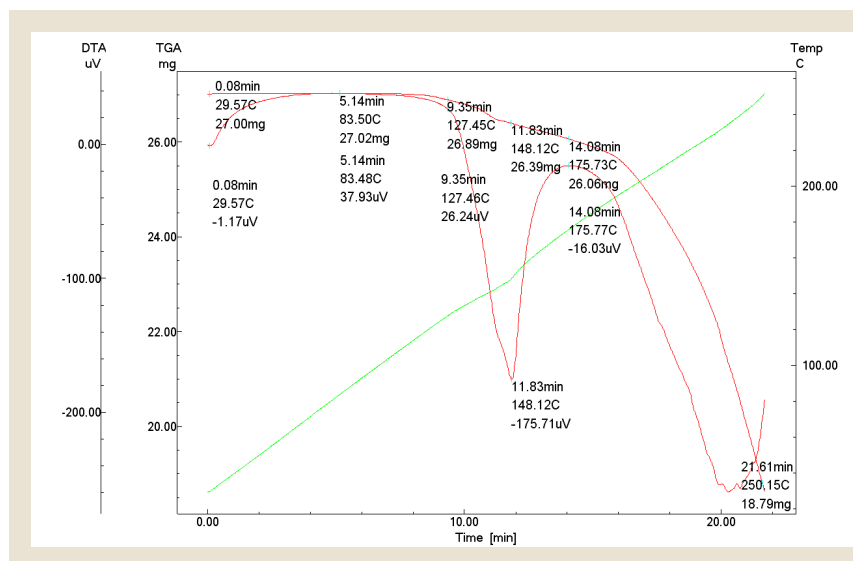


Рис. 3. Дериватограма суміші гліцину та тіотриазоліну.

ратурі 127,45 °C зміна маси становила 0,41 % (0,0041 мг). На 11 хвилині експерименту при температурі 148,12 °C зміна маси становила 2,26 % (0,0226 мг). Отже, виявили, що при нагріванні суміші гліцину та тіотриазоліну до 118 °C речовини залишаються у вигляді порошоків, а при дальшому нагріванні маса зразка зменшується. Тому вважаємо, що суміш гліцину з тіотриазоліном є сумішню діючих речовин, які не взаємодіють між собою. Це дає можливість комбінувати їх в одній лікарській формі у вигляді таблеток, а в технологічному процесі операції здійснювати при температурі до 118 °C.

Висновки

1. За даними термогравіметричного аналізу субстанції гліцину, тіотриазоліну, суміші гліцин-тіотриазолін, необхідно відзначити, що в технологічному процесі виготовлення лікарських форм доцільно здійснювати технологічні операції при температурі не вище ніж 118 °C.
2. Виявлено, що суміш тіотриазоліну та гліцину є сумішню діючих речовин, які не взаємодіють між собою та можуть бути в одній лікарській формі.

Фінансування

Дослідження є продовженням комплексної наукової програми «Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин в ряду азазетероциклів і створення оригінальних лікарських засобів та фіксованих комбінацій лікарських препаратів», яка реалізується співробітниками НВО «Фарматрон» і фахівцями кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Хромильова О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет; аналітик НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна.

Сведения об авторе:

Хромильова О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет; аналитик НПО «Фарматрон», г. Запорожье, Украина.

Information about author:

Khromylova O. V., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University; Analyst SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, Ukraine.

Список літератури

- [1] Мазур І. А., Чекман І. С., Беленичев І. Ф. Метаболитотропные препараты. Запорожье, 2007. 309 с.
- [2] Хижняк А. А., Курсов С. В. Участие возбуждающих аминокислотных транмиттеров в механизмах нейродеструкции и перспективные методы патогенетической коррекции. *Біль, знеболювання, інтенсивна терапія*. 2003. №1. С. 43–46.
- [3] Горчакова Н. А., Беленичев І. Ф., Мазур І. А. Механизм антиоксидантного и противоишемического действия тиотриазолина. *Новости медицины и фармации*. 2007. №2(206). С. 11–21.
- [4] Разработка лекарственных средств на основе фиксированных комбинаций с антиоксидантами – перспективное направление современной фармакологии / І. А. Мазур, І. С. Чекман, І. Ф. Беленичев и др. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2011. №5. С. 199–200.
- [5] Influence of The Fixed Combination of Glycine with Thiotriazoline on Energy Metabolism Parameters in Brain in Conditions of Experimental Cerebral Ischemia / L. Kucherenko, I. Belenichev, I. Mazur, et al. *J. Fac. Pharm. Ankara*. 2018. Vol. 42. Issue 1. P. 14–21.
- [6] Theoretical study of the possibility of glycin with thiotriazoline complexes formation / L. I. Kucherenko, O. V. Khromylova, I. A. Mazur, et al. *Запорожский медицинский журнал*. 2017. Т. 19. №5(104). С. 675–679. doi: 10.14739/2310-1210.2017.5.110232
- [7] Изучение влияния температурного фактора на структурно-механические свойства суппозиторий с каптоприлом / А. Ж. Абдуллах, Б. Бурлака, С. Гладышева, и др. *Актуальні питання фармацевтично медичної науки та практики*. 2012. №3(10). С. 72–75.
- [8] Трунова Т. В., Крутських Т. В., Кухтенко О. С. Термогравіметричні дослідження супозиторіїв з N, N-добензиламідом малінової кислоти (дибамком). *Фармацевтичний часопис*. 2010. №4. С. 35–38.
- [9] Державна Фармакопея України. Харків: ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2015. 1126 с.
- [10] The United States Pharmacopeia. 27 Ed. – The National Formulary 22, Suppl. I. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention, Inc., 2004. 2570 p.

References

- [1] Mazur, I. A., Chekman, I. S., & Belenichev, I. F. (2007). *Metabolitotropnye preparaty [Metabolitotropic Drugs]*. Zaporozh'e. [in Russian].

- [2] Khizhnyak, A. A., & Kursov, S. V. (2003). Uchastie vozbuzhdayushchikh aminokislotnykh transmitterov v mekhanizмах nejrodestrukcii i perspektivnye metody patogeneticheskoy korrekcii [Involvement of excitatory aminoacid transmitters in the mechanisms of neurodestruction and promising pathogenetic correction methods]. *Bil, zneboliuvannia, terapiia*, 1, 43–46. [in Russian].
- [3] Gorchakova, N. A., Belenichev, I. F., & Mazur, I. A. (2007). Mekhanizm antioksidantnogo i protivoischemicheskogo dejstviya tiotriazolina [The mechanism of antioxidant and anti-ischemic action of thiotriazoline]. *Novosti medicyny i farmacii*, 2(206), 11–21. [in Russian].
- [4] Mazur, I. A., Chekman, I. S., Belenichev, I. F., & Kucherenko, L. I. (2011). Razrabotka lekarstvennykh sredstv na osnove fiksirovannykh kombinacij s antioksidantami – perspektivnoe napravlenie sovremennoj farmakologii [The development of medicines based on fixed combinations with antioxidants is a promising area of modern pharmacology]. *Farmakologhiia ta likarska toksykologhiia*, 5, 199–200. [in Russian].
- [5] Kucherenko, L. I., Belenichev, I. F., Mazur, I. A., Khromylova, O., & Parniuk, N. (2018). Influence of The Fixed Combination of Glycine with Thiotriazoline on Energy Metabolism Parameters in Brain in Conditions of Experimental Cerebral Ischemia. *J. Fac.Pharm. Ankara*, 42(1), 14–21. doi: 10.1501/Eczfak-0000000598
- [6] Kucherenko, L. I., Khromylova O. V., Mazur, I. A., & Shishkina, S. V. (2017). Theoretical study of the possibility of glycine with thiotriazoline complexes formation. *Zaporozhye medical journal*, 19, 5(104), 675–679. doi: 10.14739/2310-1210.2017.5.110232
- [7] Abdullach, A. Zh., Burlaka, B. S., Hladysheva, S. A., Romanina, D. M. (2012). Izuchenie vliyaniya temperaturnogo faktora na strukturno-mekhanicheskie svoystva supozitorii s kaptoprilom [The study of the influence of the temperature factor on the structural and mechanical properties of suppositories with captopril]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3(10), 72–75. [in Russian].
- [8] Trunova, T. V., Krutskykh, T. V., & Kukhtenko, O. S. (2010). Tervohravimetrychni doslidzhennia supozytoriiiv z N, N~dibenzylamidom malonovoyi kyslotu (dibamkom) [Thermogravimetric studies of suppositories with malic acid N, N'-dibenzylamide (dibamkom)]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 4, 35–38. [in Ukrainian].
- [9] (2015) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Kharkiv. [in Ukrainian].
- [10] (2004) *The United States Pharmacopoeia. Suppl. I. – Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention, Inc.*



Marketing research of the national antiarrhythmic drugs market

T. P. Zarichna^{A,D}, T. S. Raikova^{E,F}, T. S. Brytanova^{*C,D}, Assani Doshi Rainna^B

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

The purpose – marketing research of the national antiarrhythmic drugs market.

Materials and methods. The State Register of Medicinal Products of Ukraine and Compendium-2019 were used as the research materials. Methods of system, marketing, statistical and content analysis.

Results. The analysis of the range of antiarrhythmic drugs was conducted according to such criteria as composition, release form and originality. It showed the heterogeneity of this segment of Ukrainian pharmaceutical market. Thus, solid and liquid dosage forms, both original and generic could be found in the market. The analysis of the company structure of the studied market segment allowed to establish, that domestic pharmaceutical companies supply only 48 % of drugs (13 dosage forms) for this market segment, while foreign pharmaceutical companies prevail (52 %). In this connection, the development of new medicinal products of the specified activity and the mastering of their production on the territory of Ukraine is relevant. The calculated tension coefficient showed that the highest competition is observed among manufacturers of analog preparations containing amiodarone hydrochloride ($K_{vi} = 0.93$). Also, the specific weight of each of the manufacturers of antiarrhythmic drugs was calculated and it was established, that (LLC) Pharmaceutical Company Zdorovye has the largest share ($d_{ij} = 0.1481$).

Conclusions. Conducted marketing studies of the range of the national antiarrhythmic drugs market showed the heterogeneity of this segment in terms of dosage forms and originality of drugs. The analysis of the company structure has established a high level of competition among the leading foreign pharmaceutical companies, whose share is 52 %. The coefficient of tension and the share of the segment, of each manufacturers of antiarrhythmic drugs, was calculated.

Маркетингове дослідження національного ринку антиаритмічних лікарських засобів

Т. П. Зарічна, Т. С. Райкова, Т. С. Британова, Ассані Досі Раїнна

Мета роботи – маркетингове дослідження національного ринку антиаритмічних лікарських засобів.

Матеріали та методи. Матеріалами дослідження стали Державний реєстр лікарських засобів України, Компендіум-2019. Виконали системний, маркетинговий, статистичний і контент-аналіз.

Результати. Виконали аналіз асортименту антиаритмічних лікарських засобів за складом, формою випуску та оригінальністю, який показав гетерогенність цього сегмента фармацевтичного ринку України: в наявності є тверді та рідкі лікарські форми, оригінальні й генерики. Аналіз фірмової структури сегмента ринку, який вивчали, дав змогу встановити, що вітчизняні фармацевтичні фірми постачають лише 48 % лікарських препаратів (13 лікарських форм), витримуючи при цьому високий рівень конкуренції з провідними закордонними фармацевтичними компаніями (52 %). У зв'язку з цим актуальною є розроблення нових лікарських препаратів названої дії та освоєння їх виробництва на території України. Розрахований коефіцієнт напруженості показав, що найвищу конкуренцію спостерігали серед виробників препаратів-аналогів, котрі містять аміодарону гідрохлорид ($K_{vi} = 0,93$). Також розраховували питому вагу, яку займає кожна фірма-виробник антиаритмічних препаратів. Встановили, що найбільша питома вага у ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» ($d_{ij} = 0,1481$).

Висновки. Маркетингові дослідження асортименту національного ринку антиаритмічних лікарських засобів показали гетерогенність цього сегмента за лікарськими формами та оригінальністю. Аналіз фірмової структури встановив високий рівень конкуренції серед провідних закордонних фармацевтичних компаній, питома вага яких становить 52 %. Розраховували коефіцієнт напруженості та частку сегмента, яку займає кожна з фірм-виробників антиаритмічних препаратів.

Ключові слова: лікарські засоби, фармацевтичний ринок, фірми-виробники, конкуренція.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 186–189

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/171073>

UDC: 615.222:339.138.021(477)
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.2.171073

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 186–189

Key words: pharmaceutical preparations, pharmaceutical market, drug industry, competition.

*E-mail: goculyats@gmail.com

Received: 19.03.2019 // Revised: 06.05.2019 // Accepted: 13.05.2019

Маркетинговое исследование национального рынка антиаритмических лекарственных средств

Т. П. Заричная, Т. С. Райкова, Т. С. Британова, Ассани Доси Раинна

Цель работы – маркетинговое исследование национального рынка антиаритмических лекарственных средств.

Материалы и методы. Материалы исследования – Государственный реестр лекарственных средств Украины, Компендиум-2019. Применены методы системного, маркетингового, статистического и контент-анализа.

Результаты. Проведен анализ ассортимента антиаритмических лекарственных средств по составу, форме выпуска и оригинальности, который показал гетерогенность указанного сегмента фармацевтического рынка Украины: в наличии есть твердые и жидкие лекарственные формы, оригинальные и дженерики. Анализ фирменной структуры изучаемого сегмента рынка позволил установить, что отечественные фармацевтические фирмы поставляют лишь 48 % лекарственных препаратов (13 лекарственных форм), выдерживая при этом высокий уровень конкуренции с ведущими зарубежными фармацевтическими компаниями (52 %). В связи с этим актуальна разработка новых лекарственных препаратов указанного действия и освоение их производства на территории Украины. Рассчитанный коэффициент напряженности показал, что самая высокая конкуренция отмечена среди производителей препаратов-аналогов, содержащих амиодарона гидрохлорид ($K_{vi} = 0,93$). Также вычислен удельный вес, который занимает каждая из фирм-производителей антиаритмических препаратов. Установлено, что наибольший удельный вес приходится на ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье» ($d_{ij} = 0,1481$).

Выводы. Маркетинговые исследования ассортимента национального рынка антиаритмических лекарственных средств показали гетерогенность указанного сегмента по лекарственным формам и оригинальности лекарственных препаратов. Анализ фирменной структуры установил высокий уровень конкуренции среди ведущих зарубежных фармацевтических компаний, удельный вес которых составляет 52 %. Рассчитан коэффициент напряженности и часть сегмента, которую занимает каждая из фирм-производителей антиаритмических препаратов.

Ключевые слова: лекарственные средства, фармацевтический рынок, фармацевтическая промышленность, конкуренция.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 186–189

Arrhythmia is a disorder of cardiac activity, deviations in the rhythm of heart contractions that are different in nature and origin. That can lead to a number of serious complications and even death. Application of antiarrhythmic drugs in clinical practice is predefined by necessity to prevent new and to decline original unfavorable arrhythmias and arrhythmias that are badly carried by patients [3,5].

The purpose

Marketing research of the national antiarrhythmic drugs market.

Materials and methods

The research materials are the State Register of Medicinal Products of Ukraine and Compendium-2019. Also methods of system, marketing, statistical and content analysis [1,2].

Results

On the territory of Ukraine, 27 drug names of the specified action are registered. It has been established, that this market segment consists of 13 (48 %) original drugs and 14 (52 %) generics, which are monodrugs.

The assortment of medicines of the studied group presents various dosage forms. Solid dosage forms have the advantage – 70 %: tablets (67 % of the total amount of medicines) and capsules (3 %). Liquid dosage forms are represented by injectable solutions and make up 30 % of the national market for antiarrhythmic drugs (Fig. 1).

The analysis of the firm structure of the studied market segment showed, that only 48 % of the drugs of the studied group are produced in Ukraine and 52 % are produced abroad

(from 7 countries from 9 pharmaceutical companies). The share of the manufacturers of the antiarrhythmic drugs are shown in Table 1.

From Table 1 it can be seen, that the leader among the national drug manufacturers of the mentioned activity, is LLC Pharmaceutical Company Zdorovye. This company has 30 % of these medicines for the treatment of arrhythmias. The leader among foreign manufacturers is Pro.Med.CS Prague as, Czech Republic (11 %). It should be noted, that Germany is on the second place among importing countries. In the studied segment LLC Pharmaceutical Company Zdorovye has the largest share ($d_{ij} = 0.1481$).

At the next stage, the competitiveness of companies providing the studied group of drugs to the national pharmaceutical market was analyzed. To determine the level of competition between manufacturers of drugs-analogues, the coefficient of tension K_{vi} was studied [4].

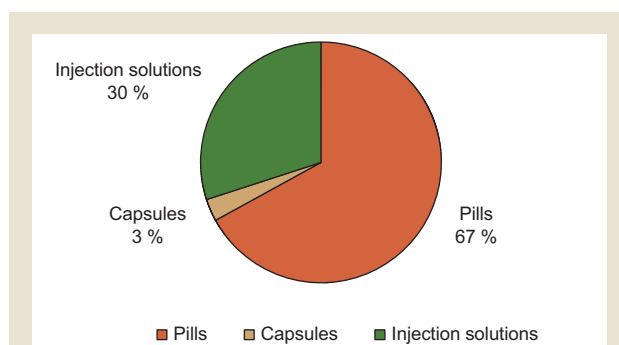


Fig. 1. Diagram of the specific weight of dosage forms of the studied group.

Table 1. The data on pharmaceutical companies that provide antiarrhythmic drugs to the Ukrainian drug market

Manufacturing enterprise, country	The number of dosage forms	The ratio of total, %	The market share (dij)
Zdorovyе, Pharmaceutical Company, LLC	4	48	0.1481
PJSC Pharmaceutical Firm Darnitsa, Ukraine	3		0.1111
JSC Borschagovsky Chemical Pharmaceutical Plant, Ukraine	3		0.1111
LLC Farmeksgroup, Ukraine	1		0.0370
JSC Kiev Vitamin Plant, Ukraine	1		0.0370
Private JSC Lekhim-Kharkiv, Ukraine	1		0.0370
Pro.Med.CS Prague a.s, Czech Republic	3	11	0.1111
Salutas Pharma GmbH, Germany	2	15	0.0741
Herd Artsnaimittel AG, Germany	1		0.0741
Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG, Germany	1		0.0741
Krka, dd, Novo mesto, Slovenia	2	7	0.0370
Sanofi Winthrop Industry, France	2	7	0.0370
Rivofarm SA, Switzerland	1	4	0.0370
Chinoin Pharmaceutical and Chemical Products Plant Private Co. Ltd., Hungary	1	4	0.0370
JSC Olainfarm, Latvia	1	4	0.0370
15	27	100	

Table 2. Indicators of the coefficient of tension between manufacturers of antiarrhythmic drugs

The name of the active ingredients of drugs	Coefficient of tension (K_{vi})	The name of the active ingredients of drugs	Coefficient of tension (K_{vi})
Procainamide hydrochloride	–	Propafenone hydrochloride	0.75
Lidocaine hydrochloride	–	Flecainide acetate	0.66
Mexiletine hydrochloride	–	Amiodarone hydrochloride	0.93
Dronedaronе hydrochloride	–	Etatsizine	–

At the same time, the studied drugs were grouped by active substances into 8 groups according to the classification of ATC (Table 2).

After analyzing the data in the table, we can conclude that the greatest competition was observed among companies that produce analogues of amiodarone hydrochloride ($K_{vi} = 0.93$). The LLC Pharmaceutical Company Zdorovyе takes part in competition among the national pharmaceutical companies (4 dosage forms). Also, there is significantly high competition among companies that produce analogues of propafenone hydrochloride ($K_{vi} = 0.75$). The manufacturers of analogues of flecainide acetate ($K_{vi} = 0.66$) are inferior to them in competition.

A number of drugs: procainamide hydrochloride, lidocaine hydrochloride, mexiletine hydrochloride, dronedarone hydrochloride, etatsizine have no analogues in the pharmaceutical market of Ukraine, which indicates a lack of competition ($K_{vi} = 0$).

Conclusions

1. Conducted marketing studies of the national market range of antiarrhythmic drugs showed the heterogeneity of this segment among the dosage forms.

2. Analysis of the company structure has established a high level of competition among the leading foreign pharmaceutical companies, the share of which is 52 %.

3. The coefficient of tension among manufacturers of drugs-analogues and the share of the segment, which occupied each of the manufacturers of antiarrhythmic drugs was calculated.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

Zarichna T. P., PhD, Associate Professor of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Raikova T. S., PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Brytanova T. S. Ph.D., Teaching Assistant of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Assani Doshi Rainna, Student, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Зарічна Т. П., канд. фарм. наук, доцент каф. УЕФ, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Райкова Т. С. канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Британова Т. С., канд. фарм. наук, асистент каф. УЕФ, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Ассані Досі Раїнна, студентка, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Заричная Т. П., канд. фарм. наук, доцент каф. УЕФ, медицинского и фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Райкова Т. С., канд. фарм. наук, доцент каф. клинической фармации,

фармакотерапии и УЭФ ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Британова Т. С., канд. фарм. наук, ассистент каф. УЕФ, медицинского и фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Ассани Доси Раинна, студентка, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] *Compendium – lekarstvennye preparaty [Compendium – Drugs]*. Retrieved from <http://compendium.com.ua/>. [in Russian].
- [2] *Derzhavnyi reestr likarskykh zasobiv Ukrainy [State register of medicines Ukraine]*. Retrieved from <http://www.driz.kiev.ua/> [in Ukrainian].
- [3] Miakinkova, L. O. (2013). *Osoblyvosti zastosuvannya antyarytmichnykh preparativ [Antiarrhythmic drugs: peculiarities of usage]*. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*, 17, 3(67), 2, 164–168. [in Ukrainian].
- [4] Mnushko, Z. M., & Popova, Yu. V. (2007). *Metodyky otsinky rivnia konkurentospromozhnosti likarskykh preparativ [Methods of assessing the level of competitiveness of medicinal products]*. Kharkiv: NFaU. [in Ukrainian].
- [5] Kukhtenko, O. S., Simonyan, L. S., & Hladukh, Ye. V. (2017) *Marketynhovi doslidzhennia rynku likarskykh zasobiv, shho zastosovuiutsia pry likuvanni kardiologichnykh zakhvoriuvan [Market research of medicinal products which are used in cardiological diseases treatment]*. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2(24), 219–223 [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2017.2.103783



Інтегрований ABC/VEN-аналіз лікарських призначень при фармакотерапії бронхіальної астми в дітей

I. А. Костюк^{*B-E}, К. Л. Косяченко^{A,D-F}

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Нині чималу увагу заклади охорони здоров'я приділяють оптимізації лікарського забезпечення стаціонарних хворих. Велика номенклатура лікарських засобів (ЛЗ) для лікування бронхіальної астми (БА) в дітей, що зареєстрована в Україні, потребує вдосконалення системи їхнього відбору для конкретного відділення в умовах оптимального використання обмежених коштів.

Мета роботи – оцінювання раціональності витрат на фармакотерапію БА в дітей за результатами ABC/VEN-аналізу.

Матеріали та методи. Ретроспективний аналіз архівних даних медичних карт стаціонарних хворих з основним діагнозом бронхіальна астма, ABC/VEN-аналіз.

Результати. Для економічного оцінювання раціональності використання ЛЗ виконали ABC-аналіз, що дав змогу ранжувати лікарські призначення за рівнем витрат. Встановлено, що групу А (80 % витрат) сформували 14 міжнародних непатентованих назв (МНН) (11,2 % від загальної кількості найменувань), групу В (15 % витрат) – 25 МНН (25,2 %), а групу С (5 % витрат) – 61 МНН (63,6 %). Формальний VEN-аналіз виявив співвідношення індексів за МНН, торговими назвами та кількістю лікарських призначень, що становили 3:27:41; 11:74:102 та 411:768:618 відповідно. Встановлено, що протягом 2018 р. найбільшу частину витрат групи А становив сегмент необхідних ЛЗ ц(54,7 %), а життєво необхідних – тільки 17,9 %, що свідчить про потребу оптимізації лікарського забезпечення дітей, які хворі на БА.

Висновки. Результати досліджень вказують на необхідність удосконалення лікарського забезпечення дітей, які хворі на БА, та можуть використовуватися для ухвалення управлінських рішень, закупівлі ЛЗ закладами охорони здоров'я та зниження витрат на фармакотерапію шляхом збільшення частки вітчизняних препаратів.

Интегрированный ABC/VEN-анализ лекарственных назначений в фармакотерапии бронхиальной астмы у детей

И. А. Костюк, К. Л. Косяченко

Сегодня особое внимание учреждения здравоохранения уделяют оптимизации лекарственного обеспечения стационарных больных. Значительная номенклатура лекарственных средств (ЛС) для лечения бронхиальной астмы (БА) у детей, зарегистрированная в Украине, нуждается в совершенствовании системы их отбора для конкретного отделения в условиях оптимального использования ограниченных средств.

Цель работы – оценка рациональности затрат на фармакотерапию БА у детей согласно результатам ABC/VEN-анализа.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ архивных данных медицинских карт стационарных больных с основным диагнозом бронхиальная астма, ABC/VEN-анализ.

Результаты. Для экономической оценки рациональности использования ЛС проведен ABC-анализ, который позволил осуществить ранжирование лекарственных назначений по уровню расходов. Установлено, что группу А (80 % расходов) сформировали 14 международных непатентованных названий (МНН) (11,2 % от общего количества наименований), группу В (15 % расходов) – 25 МНН (25,2 %), а группу С (5 % расходов) – 61 МНН (63,6 %). Формальный VEN-анализ определил соотношение индексов по МНН, торговым названиям и количеству врачебных назначений, составлявших 3:27:41; 11:74:102 и 411:768:618 соответственно. Установлено, что в течение 2018 г. наибольшую часть расходов группы А занял сегмент необходимых ЛС (54,7 %), а жизненно необходимых – лишь 17,9 %, что свидетельствует о необходимости оптимизации лекарственного обеспечения детей, больных БА.

Выводы. Результаты исследований демонстрируют необходимость совершенствования лекарственного обеспечения детей с БА и могут быть использованы для принятия управленческих решений, закупки ЛС учреждениями здравоохранения и снижения затрат на фармакотерапию за счет увеличения доли отечественных препаратов.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/171074>

УДК: 615.1:33+616.248-053.2-085-035
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.2.171074

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 190–195

Ключові слова: ABC/VEN-аналіз, лікарські призначення, бронхіальна астма, діти.

*E-mail: iryna.kostuk@ukr.net

Надійшла до редакції: 27.03.2019 // Після доопрацювання: 12.04.2019 // Прийнято до друку: 16.05.2019

Ключевые слова: ABC/VEN-анализ, врачебные назначения, бронхиальная астма, дети.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С.190–195

Integrated ABC/VEN-analysis of medicinal prescribing in pharmacotherapy of bronchial asthma in children

I. A. Kostiuk, K. L. Kosiachenko

Nowadays, medical institutions pay great attention to optimizing the medicine provision of inpatients. A significant range of medicines, which are registered in Ukraine and are used for the treatment of bronchial asthma (BA) in children, require improving the system of their selection for a particular department in conditions of optimal use of limited funds.

Aim. The aim of the work is to assess the expense rationality of BA pharmacotherapy in children by the results of ABC/VEN-analysis.

Materials and methods. Retrospective analysis of historical data of medical records in patients with the main diagnosis of BA, ABC/VEN-analysis.

Results. For the economic evaluation of the rational medicine usage, an ABC-analysis was performed, which made it possible to rank medical prescriptions by level of consumption. Group A (80 % of costs) was formed by 14 international non-proprietary names (INN) (11.2 % of the total INN number), Group B (15 % of costs) – 25 INN (25.2 %), and Group C (5 % of the cost) – 61 INN (63.6 %). Formal VEN-analysis revealed the ratio of indices for INN, trade names and the number of medical prescriptions, which were 3:27:41; 11:74:102 and 411:768:618 respectively. It was established that during 2018 the largest part of group A expenditure was occupied by the segment of essential medicine (54.7 %), and vital – only 17.9 %, which indicates the need to further optimize the drug supply for children with asthma.

Conclusions. The results of the conducted research demonstrate the need to improve the medicine provision of children with asthma, and can be used to make management decisions, purchase medicine by healthcare institutions and reduce the cost of pharmacotherapy by increasing the share of domestic medicine.

Key words: ABC/VEN-analysis, medical prescriptions, bronchial asthma in children.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (2), 190–195

Нині значну увагу заклади охорони здоров'я (ЗОЗ) приділяють оптимізації лікарського забезпечення стаціонарних хворих. Чимала номенклатура лікарських засобів (ЛЗ) для лікування бронхіальної астми (БА) в дітей, що зареєстрована в Україні, потребує вдосконалення системи їхнього відбору для конкретного відділення в умовах оптимального використання обмежених коштів [1].

Актуальність питання обґрунтована в низці нормативно-правових документів. Так, основними напрямками розвитку фармацевтичної галузі є підвищення рівня забезпечення населення ефективними, безпечними та якісними ЛЗ для доступної фармакотерапії, що зазначено в Законі України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» і в Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 р. [2,3].

Низка фармакоекономічних досліджень дала змогу раціоналізувати застосування ЛЗ, знизити витрати на їх придбання, а також підвищити якість життя пацієнтів та їхніх родин. Аналіз споживання ЛЗ під час лікування БА в дітей необхідний для ухвалення управлінських рішень щодо закупівлі препаратів цієї групи для потреб ЗОЗ.

Питання клініко-економічного аналізу фармацевтичного забезпечення в наукових працях розглядали О. В. Макаренко [4], А. М. Машейко [5], А. С. Немченко [6], О. В. Ткачова [7] та інші. Зокрема, автори дослідили ранжування витрат на фармацевтичне забезпечення таких захворювань, як гострий тонзиліт, вірусна діарея, гострий назофарингіт, а також застосування препаратів групи S01E Протиглаукомні засоби та міотики. Однак дослідження лікарських призначень під час фармакотерапії БА у дітей раніше не здійснювали.

Мета роботи

Оцінити раціональність витрат на фармакотерапію бронхіальної астми в дітей за результатами ABC/VEN-аналізу лікарських призначень.

Для реалізації мети визначили завдання:

- здійснити ретроспективний аналіз призначень ЛЗ за архівними даними медичних карт стаціонарних хворих із діагнозом бронхіальна астма;
- ранжувати витрати на фармакотерапію БА в дітей за результатами ABC-аналізу;
- оцінити відповідність фармакотерапії чинним нормативно-правовим документам за результатами формального VEN-аналізу призначень лікарів.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження передбачає поєднане використання ретроспективного аналізу архівних даних медичних карт стаціонарних хворих, ранжування витрат на фармакотерапію (ABC-аналіз), а також ранжування призначених ЛЗ за ступенем важливості (VEN-аналіз).

Для здійснення обраного дослідження сформуливали вибірку з 574 медичних карт стаціонарних хворих з основним діагнозом бронхіальна астма, які отримували лікування у 2018 р. Аналіз персональних даних пацієнтів за віком і статтю встановив, що серед загальної кількості хворих було 439 хлопчиків (76,5 %) і 135 дівчаток (23,5 %). Середній вік хлопчиків становить 11,6 року, а дівчаток – 10,3 року (найбільші показники були у віковому сегменті 15–16 років у хлопців, 6–8 років – у дівчаток). У осіб раннього віку (до 5 років) були низькі показники захворюваності, що можна пояснити пробле-

мою відсутності ранньої діагностики та встановлення діагнозу бронхіальна астма.

Результати та їх обговорення

Для оцінювання частоти застосування ЛЗ під час фармакотерапії БА у дітей виконали частотний аналіз лікарських призначень медичних карт стаціонарних хворих за фармакотерапевтичними групами та торговими назвами. Так, загалом пацієнти отримали 1797 лікарських призначень, які були представлені 187 торговими назвами, що містили у своєму складі 71 міжнародну непатентовану назву (МНН).

Для економічного оцінювання раціональності використання ЛЗ виконали АВС-аналіз, що дав змогу ранжувати лікарські призначення за рівнем витрат. На підставі аналізу ЛЗ розподілили на групи відповідно до їх внеску у загальні витрати. Групу А сформували найбільш витратні ЛЗ (80 % від сумарних витрат), групу В – середньовитратні (15 %), групу С – низьковитратні (5 %). АВС-аналіз заснований на принципі Парето – «контроль за 20 % сукупності предметів, що закуповуються, дає змогу контролювати 80 % витрат», тобто для придбання лише 15–20 % ЛЗ від загальної номенклатури необхідно 80 % коштів, а 80–85 % ЛЗ потребують 20 % коштів.

Для аналізу взяли дані вартості досліджуваних груп ЛЗ в аптеках Києва станом на лютий 2019 р. Для кожного препарату визначили фактичне споживання, середню ціну за упаковку, відсоток витрат від загальної суми, а також встановили відповідні групи ЛЗ – А, В, С. У зв'язку

з великою кількістю торгових назв у таблиці 1 наводимо фрагмент дослідження (5 лідерів із кожної групи).

За результатами АВС-аналізу лікарських призначень дітям, які хворі на БА, до групи А (80 % витрат) увійшли препарати 14 МНН (11,2 % вибірки), відповідно 21 ЛЗ за торговою назвою. Аналіз номенклатури ЛЗ, витрати на які становили 80 % (група А) згідно з АТС-класифікацією, показав, що у призначеннях хворих лідирують препарати групи R «Засоби, що діють на респіраторну систему» (81 % від загальної кількості ЛЗ групи А). Такі результати свідчать про певну раціональність призначень згідно з протоколом лікування цієї нозології в дітей.

Групу В (15 % витрат) призначень лікарів сформували ЛЗ 25 МНН (25,2 % вибірки), або 47 ЛЗ за торговими назвами. Групу С (5 % витрат) лікарських призначень становили 61 ЛЗ за МНН (63,6 % вибірки), або 119 ЛЗ за торговими назвами (табл. 2).

Здійснене дослідження дає змогу встановити, що 11,2 % МНН мали ЛЗ, які належали до групи А, В і С, 14,1 % – ЛЗ, які були представлені у 2 групах (А і В, А і С або В і С), а 76,6 % – ЛЗ, які були тільки в одній групі – А, В або С (83 % у групі С).

Результати АВС-аналізу свідчать, що найбільш витратними у фармакотерапії БА у дітей є використання таких препаратів, як Вентолін небули та Пульмікорт (0,5 мг/мл), витрати на які становили 27,3 % і 18,8 % відповідно, тобто майже 50 % від загальної суми, що витрачена на лікування.

Таблиця 1. Узагальнені результати АВС-аналізу лікарських призначень дітям, які хворі на БА

Назва	МНН	Витрати, грн	Частка витрат, %
Група А			
Вентолін небули, розчин для інгаляцій, 2,5 мг / 2,5 мл по 2,5 мл у небулі № 40	Salbutamol	67836,2	27,31
Пульмікорт, суспензія для розпилення, 0,5 мг/мл № 20	Budesonide	466623,1	18,77
Беродуал, розчин для інгаляцій по 20 мл у флаконі	–	13248,1	5,33
Небуфлюзон, суспензія для інгаляцій, 1 мг/мл по 2 мл № 10	Fluticasone	11316,9	4,55
Пульмікорт, суспензія для розпилення, 0,25 мг/мл № 20	Budesonide	10027,9	4,03
Група В			
Аугментин ЕС, порошок для оральної суспензії 600 мкг / 42,9 мг / 5 мл у флаконах № 1	Amoxicillin	1532,09	0,61
Симбікорт турбухалер, порошок для інгаляцій, 80 мкг / 4,5 мкг / дозу № 60	–	1521,6	0,61
Тридерм, крем 15 г	Betamethasone	1481,59	0,59
Єврозидим, порошок для ін'єкцій по 1,0 г № 10	Ceftazidime	1429,56	0,57
Серетид дискус, порошок для інгаляцій, 50 мкг / 250 мкг / дозу № 60	Salmeterol	1303,1	0,52
Група С			
Сумамед форте, порошок для оральної суспензії, 200 мг / 5 мл 15 мл	Azithromycin	336,01	0,13
Цефодокс, таблетки 100 мг № 10	Cefpodoxime	335,28	0,13
Кларитроміцин, таблетки 250 мг № 10	Clarithromycin	332,22	0,13
Синупрет форте, таблетки № 20	Com drug	323,64	0,13
Ісла-моос, пастилки 80 мг № 30	Mono	320,34	0,12

Таблиця 2. Результати ABC-аналізу використання ЛЗ для лікування БА в дітей

Група	Витрати на ЛЗ		Кількість торгових назв ЛЗ	
	грн.	%	кількість	%
A	198706,06	80	21	11,2
B	37257,38	15	47	25,2
C	12419,12	5	119	63,6
Усього	248382,58	100	187	100

Таблиця 3. Питома вага вартості стаціонарного споживання ЛЗ під час лікування БА у дітей за результатами ABC/VEN-аналізу, %

Група	V	E	N	Загалом
A	2,1	6,4	3,2	11,7
B	1,1	15,0	9,1	25,2
C	3,2	17,6	42,3	63,1
Усього	6,4	39	54,6	100

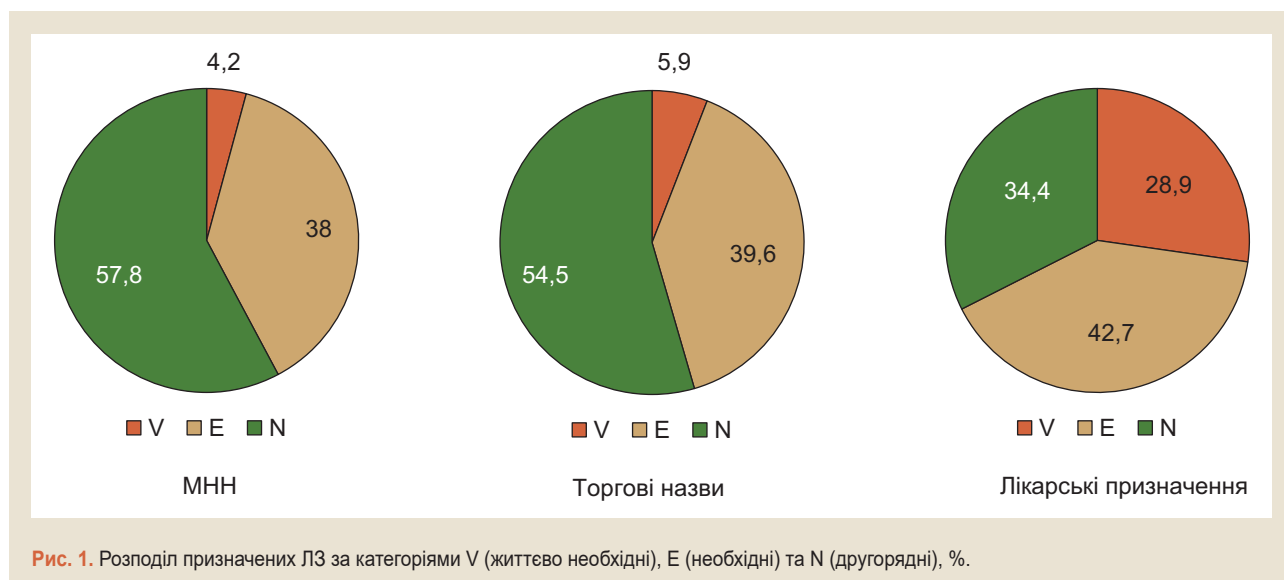


Рис. 1. Розподіл призначених ЛЗ за категоріями V (життєво необхідні), E (необхідні) та N (другорядні), %.

Наступний етап дослідження – формальний VEN-аналіз, що передбачає розподіл ЛЗ за ступенем значущості на 3 категорії: V (vital) – життєво необхідні, E (essential) – необхідні, N (non-essential) – другорядні. Визначили належність ЛЗ до відповідних категорій на підставі законодавчо-нормативних актів: Національного переліку основних ЛЗ [8,9], Державного формуляра ЛЗ (10 випуск) [10], Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» [1].

У здійсненому дослідженні індекс V присвоювали ЛЗ, що одночасно входять до Національного переліку основних ЛЗ, Державного формуляра ЛЗ та до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей». Індекс E присвоєно ЛЗ, які відсутні в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної

(спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей», однак включені в Державний формуляр ЛЗ і Національний перелік основних ЛЗ, а всім іншим ЛЗ присвоєно індекс N.

Формальний VEN-аналіз показав, що із 71 МНН, призначених для лікування БА у дітей, 3 належать до категорії V (життєво необхідні), 27 – до категорії E (необхідні), 41 – до категорії N (другорядні). Розподіл за торговими назвами: V – 11, E – 74, N – 102; за кількістю призначень: V – 411, E – 768, N – 618 (рис. 1).

Такі розбіжності в ранжуванні за різними категоріями можна пояснити тим, що пацієнти отримували лікування не тільки за основним захворюванням – БА, але й мали супутні хвороби. Це призвело до появи в номенклатурі як МНН, так і торгових назв значної частки ЛЗ, що не застосовуються у фармакотерапії БА в дітей. Саме тому вважаємо показовим ранжування ЛЗ за кількістю лікарських

призначень, а результати цього аналізу демонструють, що майже третина ЛЗ є життєво необхідними. Отримані дані свідчать про достатньо високий ступінь відповідності лікарських призначень протоколу лікування та чинному на час дослідження випуску Державного формуляра ЛЗ, що є стандартом фармацевтичної складової медичної допомоги.

Наведені розрахунки дали змогу визначити споживання ЛЗ, що застосовуються у фармакотерапії БА в дітей. Зведені дані інтегрованого ABC/VEN-аналізу частоти споживання ЛЗ дітьми, які хворі на БА, наведені в таблиці 3.

Встановили, що протягом 2018 р. найбільшу частину витрат групи А становив сегмент необхідних ЛЗ (54,7%), а життєво необхідних – лише 17,9%, що свідчить про необхідність оптимізації лікарського забезпечення дітей, які хворі на БА.

Висновки

1. Виконали ретроспективний аналіз 574 медичних карт стаціонарних хворих з основним діагнозом бронхіальна астма, виявили співвідношення за статтю і віком, що підтверджують результати попередніх досліджень.

2. У результаті ABC-аналізу встановлено, що групу А (80% витрат) сформувавши 14 МНН (11,2% від загальної кількості найменувань), групу В (15% витрат) – 25 МНН (25,2%), а групу С (5% витрат) – 61 МНН (63,6%).

3. Виявили співвідношення індексів згідно з результатами VEN-аналізу за МНН, торговими назвами та кількістю лікарських призначень, що становили 3:27:41; 11:74:102 та 411:768:618 відповідно. Отримані дані дають можливість стверджувати, що призначення лікарів на достатньому рівні відповідають чинному протоколу лікування та Державному формуляру ЛЗ.

4. Результати досліджень демонструють необхідність удосконалення лікарського забезпечення дітей, які хворі на БА, та можуть бути використані для ухвалення управлінських рішень, закупівлі ЛЗ ЗОЗ і зниження витрат на фармакотерапію шляхом збільшення частки вітчизняних препаратів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Костюк І. А., асистент каф. організації та економіки фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3689-3379

Косяченко К. Л., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. організації та економіки фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0472-2196

Сведения об авторах:

Костюк И. А., ассистент каф. организации и экономики фармации, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Косяченко К. Л., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. организации и экономики фармации, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Information about authors:

Kostiuk I. A., Teaching Assistant, Department of Organization and Economics of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Kosiachenko K. L., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Список літератури

- [1] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі : наказ МОЗ України від 08.10.2013 р. №868 URL.: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0868282-13>
- [2] Про основи законодавства України про охорону здоров'я : Закон України від 19.11.1992 р. №2801-XII. URL.: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>
- [3] Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 роки : наказ МОЗ України від 13.09.2010 р. №769 URL.: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0769282-10>
- [4] Макаренко О. В., Кривов'яз О. В. Результати комплексного ABC/VEN/частотного аналізу застосування препаратів групи S01E «Противглаукомні засоби та міотики» за показниками витратності, життєвої необхідності та частоти призначень. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2016. №4. С. 9–13. doi: 10.15587/2519-4852.2016.85906
- [5] Машейко А. М., Макаренко О. В., Маврутенков В. В. Клініко-економічний аналіз витрат на фармакотерапію гострого тонзиліту в умовах стаціонару. *Фармацевтичний часопис*. 2016. №4. С. 48–53. doi: 10.11603/2312-0967.2016.4.7121
- [6] Немченко А. С., Балинська М. В. Результати клініко-економічного аналізу споживання лікарських препаратів хворим дитячого віку на вірусну діарею. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2016. №3. С. 60–67.
- [7] Ткачова О. В., Сілаєв А. О. Клініко-економічний аналіз фармакотерапії дітей з гострим назофарингітом. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2016. №3. С. 75–82.
- [8] Про деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби та виробу медичного призначення : постанова КМУ від 25.03.2009 р. №333 URL.: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF>
- [9] Національний перелік основних лікарських засобів. URL.: <https://www.natsperelik.com.ua/>
- [10] Про затвердження десятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності : наказ МОЗ України від 10.05.2018 р. №868. URL.: http://moz.gov.ua/uploads/1/5052-dn_20180510_868_dod_2.pdf

References

- [1] (2013) Nakaz MOZ Ukrainy «Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry bronhialnii astmi» vid 08.10.2013 r. №868 [Order of the Ministry of Health of Ukraine «About the hardening of the medical and technological documents for the standardization of medical aid for bronchial asthma» from October 8, 2013, №868]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0868282-13> [in Ukrainian].
- [2] (1992) Zakon Ukrainy «Osnovy zakonodavstva Ukrainy pro okhoronu zdorovia» vid 19.11.1992 r. №2801-XII [Law of Ukraine «On the basis of the legislation of Ukraine on the protection of health» from November 19, 1992, №2801-XII]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>. [in Ukrainian].
- [3] (2010) Nakaz MOZ Ukrainy «Pro zatverdzhennia Kontseptsii rozvytku farmatsevychnoho sektoru haluzi okhorony zdorovia Ukrainy na 2011–2020 roky» vid 13.09.2010 r. №769 [Order of the Ministry of Health of Ukraine «About the hardening of the Concept of the development of a pharmaceutical sector for the health of Ukraine for 2011–2020» from September 13, 2010, №769]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0769282-10>. [in Ukrainian].
- [4] Makarenko, O. V. & Kryvoviaz, O. V. (2016). Rezultaty kompleksnoho ABC/VEN/chastotnoho analizu zastosuvannia preparativ hrupy S01E «Protyhlaukomni zasoby ta miotyky» za pokaznykamy vytratnosti, zhytvevoi neobkhidnosti ta chastyoty pryznachen [Results of complex ABC / VEN / frequency analysis application of S01E preparations «Anti-mechanical means and myotics» on performance indicators,

- life needs and frequencies of appointments]. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*, 4, 9–13. [in Ukrainian]. doi: 10.15587/2519-4852.2016.85906
- [5] Masheiko, A. M., Makarenko, O. V., & Mavrutenkov, V. V. (2016). Kliniko-ekonomichnyi analiz vytrat na farmakoterapiu hostroho tonzylitu v umovakh statsionaru [Clinical economic analysis of the financial costs for the pharmacotherapy of acute tonsillitis in the conditions of the hospital]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 4, 48–53. [in Ukrainian]. doi: 10.11603/2312-0967.2016.4.7121
- [6] Nemchenko, A. S., & Balynska, M. V. (2016). Rezultaty kliniko-ekonomichnoho analizu spozhyvannia likarskykh preparativ khvorym dytiachoho viku na virusnu diareiu [Results of clinical and economic analysis consumption drugs of patients childhood with viral diarrhea]. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, 3, 60–67. [in Ukrainian].
- [7] Tkachova, O. V., & Silayev, A. O. Kliniko-ekonomichnyi analiz farmakoterapii ditei z hostrym nazofaryngitom [Clinical and economic analysis of pharmacotherapy of children with acute nasopharyngitis]. *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia*, 3, 75–82. [in Ukrainian].
- [8] (2009) Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy «Pro deiaki pytannia derzhavnoho rehuliuвання tsin na likarski zasoby ta vyroby medychnoho przyznachennia: pryiniatyi» vid 25.03.2009 r. №333 [Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine «On some issues of state regulation of prices for medicines and medical products» from March 25 2009, №333]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-p>. [in Ukrainian].
- [9] *Natsionalnyi perelik osnovnykh likarskykh zasobiv [National List of Essential Medicines]*. Retrieved from <https://www.natsperelik.com.ua/> [in Ukrainian].
- [10] (2018) Nakaz MOZ Ukrainy «Pro zatverdzhennia desiatoho vypusku Derzhavnoho formuljara likarskykh zasobiv ta zabezpechennia yoho dostupnosti» vid 10.05.2018 r. №868 [Order of the Ministry of Health of Ukraine «On approval of the tenth issue of the State Form of Medicines and ensuring its availability» May 10, 2018, №868]. Retrieved from http://moz.gov.ua/uploads/1/5052-dn_20180510_868_dod_2.pdf. [in Ukrainian].



Аналіз обсягів реалізації рослинних лікарських засобів із кровоспинною дією

У. В. Карпюк^{*1,B,C,D,F}, І. С. Чолак^{1,B,D}, О. І. Ємельянова^{1,D,E}, В. С. Кисличенко^{2,A,F}

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, ²Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – встановлення обсягів реалізації лікарських засобів із гемостатичною дією та аналіз особливостей реалізації кровоспинних засобів рослинного походження.

Матеріали та методи. Ринок та обсяг реалізації кровоспинних засобів дослідили, виконавши контент-аналіз Державного реєстру готових лікарських засобів, а також застосувавши аналітичну систему дослідження фармацевтичного ринку «Pharm-Xplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research».

Результати. Проаналізували асортимент зареєстрованих лікарських засобів кровоспинної дії на українському ринку та наявність цих препаратів за даними продажів у роздрібному сегменті. Встановили наявність рослинних гемостатичних засобів рослинного походження на ринку іноземних держав. Дослідили динаміку продажів препаратів гемостатичної дії та, зокрема, лікарських засобів рослинного походження у натуральному та грошовому еквівалентах на фармацевтичному ринку України. Проаналізували сегменти медицини, в яких призначають гемостатичні препарати. Визначили обсяги реалізації рослинних засобів кровоспинної дії порівняно з іншими гемостатичними препаратами у деяких медичних сегментах.

Висновки. Наявні 76,5 % препаратів від асортименту зареєстрованих торгових назв. На українському ринку відсутні препарати рослинного походження з кровоспинною дією зарубіжних виробників. Лідером із продажів у грошовому вираженні є транексамова кислота – 33 %. Гемостатичні засоби рослинного походження є нечисленною та низьковартісною групою препаратів. Антигеморагічні засоби рослинного походження найчастіше призначають у гінекології, здебільшого їх реалізують через безрецептурні аптечні продажі.

Анализ объемов реализации растительных лекарственных средств с кровоостанавливающим действием

У. В. Карпюк, И. С. Чолак, О. И. Емельянова, В. С. Кисличенко

Цель работы – определение объемов реализации лекарственных средств с гемостатическим действием и анализ особенностей реализации кровоостанавливающих средств растительного происхождения.

Материалы и методы. Рынок и объемы реализации кровоостанавливающих средств проанализировали, провели контент-анализ Государственного реестра готовых лекарственных средств, а также по данным аналитической системы исследования фармацевтического рынка «Pharm-Xplorer»/«Фармстандарт» компании «Proxima Research».

Результаты. Проанализирован ассортимент зарегистрированных лекарственных средств кровоостанавливающего действия на украинском рынке и наличие этих препаратов по данным продаж в розничном сегменте. Изучено наличие растительных гемостатических средств растительного происхождения на рынке иностранных государств. Исследована динамика продаж препаратов гемостатического действия и, в частности, лекарственных средств растительного происхождения в натуральном и денежном эквивалентах на фармацевтическом рынке Украины. Проанализированы сегменты медицины, в которых назначают гемостатические препараты. Исследованы объемы реализации растительных средств кровоостанавливающего действия по сравнению с другими гемостатическими препаратами в некоторых медицинских сегментах.

Выводы. На фармацевтическом рынке есть 76,5 % препаратов от ассортимента зарегистрированных торговых названий. На украинском рынке отсутствуют препараты растительного происхождения с кровоостанавливающим действием зарубежных производителей. Лидером по продажам в денежном выражении является транексамовая кислота – 33 %. Гемостатические средства растительного происхождения – малочисленная и недорогая группа препаратов. Антигеморрагические средства растительного происхождения чаще всего назначают в гинекологии, в основном их реализуют через безрецептурные аптечные продажи.

Ключевые слова: объемы реализации, кровоостанавливающие средства, препараты растительного происхождения.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 196–201

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/171075>

УДК: 614.27: 615.273.5:615.322
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.2.171075

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 196–201

Ключевые слова: обсяги реалізації, кровоспинні засоби, препарати рослинного походження.

*E-mail: uliana.karpiuk@gmail.com

Надійшла до редакції: 28.02.2019 // Після доопрацювання: 14.03.2019 // Прийнято до друку: 20.05.2019

Analysis of sales volumes of herbal remedies with hemostatic effect

U. V. Karpiuk, I. S. Cholak, O. I. Yemelianova, V. S. Kyslychenko

The aim of the study. Determination of sales volumes of drugs with hemostatic action and analysis of sales features of plant hemostatic drugs.

Materials and methods. The market research and sales volumes of hemostatic drugs were carried out using the content analysis of the State Register of medicines and according to the analytical system of research of the pharmaceutical market Pharm-Xplorer/Pharm standard of Proxima Research Company.

Results. The assortment of registered hemostatic drugs on the Ukrainian market and the availability of these drugs according to sales data in the retail segment were analyzed. The presence of hemostatic drugs of the plant origin in the market of foreign countries has been analyzed. The dynamics of sales of hemostatic medicines and in particular of herbal drugs in natural and monetary equivalents in the pharmaceutical market of Ukraine was researched. The segments of medicine in which hemostatic drugs are prescribed were analyzed. The volume of sales of herbal means of hemostatic action compared with other hemostatic drugs in some medical segments was investigated.

Conclusions. Available 76.5 % of medicine are from the assortment of registered hemostatic drugs. There are no preparations of plant origin with hemostatic action of foreign manufacturers in the Ukrainian market. The leader in sales in monetary terms is tranexamic acid – 33%. Hemostatic agents of plant origin are in a small and low-grade group of drugs. Antihemorrhagic agents of plant origin are most often prescribed in gynecology and are most commonly sold through non-prescription pharmacy sales.

Key words: volumes of sales, hemostatics, plant preparations.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (2), 196–201

За даними Державної служби статистики України, за останні 10 років рівень захворюваності населення на патології, що пов'язані з порушеннями гемостазу, – «Хвороби крові і кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму» та «Хвороби системи кровообігу» (кількість уперше зареєстрованих випадків захворюваності на 100 000 населення) зменшився на 17,7 % та 16,5 % відповідно. Проте, порівняно з даними 1995 р., рівень захворюваності населення за цими класами хвороб збільшився майже на 12 % і 60 % відповідно [7,9]. Це може бути наслідком зміни клімату, забруднення довкілля, нервового виснаження особи, постійних і тривалих стресів та інших факторів. Статистичні дані свідчать про рівень захворюваності населення України, коли є необхідність у постійному вдосконаленні підходів до лікування та впровадженні нових схем фармакотерапії для лікування, корекції порушень гемостазу.

Відзначимо важливість маркетингових досліджень ринку лікарських засобів (ЛЗ) із кровоспинною дією. Особливо потребує уваги встановлення місця рослинних препаратів у цій групі. Звісно, що вони не можуть повністю замінити синтетичні ліки, але мають важливе значення в лікуванні цих хвороб.

Мета роботи

Встановлення обсягів реалізації лікарських засобів із гемостатичною дією та аналіз особливостей реалізації кровоспинних засобів рослинного походження.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили контент-аналіз Державного реєстру готових ЛЗ, Державного формуляра ЛЗ, Дослідницької компанії «Моріон», Компендіуму станом на грудень 2017 р. Динаміку продажу препаратів рослинного походження вивчали за даними аналітичної системи дослідження фар-

мацевтичного ринку «Pharm-Xplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research» протягом 2016–2017 рр.

Результати та їх обговорення

Згідно з АТС-класифікацією, засоби, що впливають на гемостаз, належать до групи В, яка представлена підгрупами 2 рівня: В01 «Антитромботичні засоби»; В02 «Антигеморагічні засоби»; В03 «Антианемічні засоби»; В05 «Кровозамінники та перфузійні розчини»; В06 «Інші гематологічні засоби».

ЛЗ підгрупи В02 «Антигеморагічні засоби» представлені двома підгрупами 3 рівня: В02А «Інгібітори фібринолізу» та В02В «Вітамін К та інші гемостатичні засоби» [12].

Серед наведених підгруп 3 рівня підгрупа В02В включає рослинні препарати – «Гемостатичні засоби рослинного походження» В02В Х06**. Асортимент В02В Х06** «Гемостатичних засобів рослинного походження» нечисленний, становить 8 позицій – 12,5 % у В02 групі 2 рівня «Антигеморагічні засоби», до якої належать 64 препарати (табл. 1) [9].

Препарати В02В Х06** на українському ринку представлені перцю водяного екстрактом рідким (3 виробники), кропиви листям (3 виробники), деревію травою (2 виробники) [3,8,11]. Жодний іноземний виробник не надає на український ринок препарати рослинного походження з кровоспинною дією. Це може бути пов'язано з багатьма факторами, мінливими для кожної країни, які впливають на споживання лікарських засобів і призначення медикаментозної терапії. До таких факторів належать: соціально-економічні умови у країні, медичні та культурні традиції, рівень санітарно-гігієнічної освіти пацієнтів, особливості структури, організації роботи та фінансування служби охорони здоров'я, особливості систем соціального забезпечення та медичного страхування,

Таблиця 1. Розподіл лікарських засобів у підгрупі В02 «Антигеморагічні засоби»

Класифікаційна категорія		Кількість торгових назв препаратів без урахування форм випуску та дозування		
		Кількість зареєстрованих препаратів	Кількість препаратів на ринку	Частка препаратів на ринку від зареєстрованих, %
В02А Інгібітори фібринолізу				
В02А А Амінокислоти	В02А А01 Кислота амінокапронова	8	8	100
	В02А А02 Кислота транексамова	15	12	80
В02А В Інгібітори протеїназ	В02А В01 Апротинін	3	3	100
	В02А В Улінастатин	1	–	0
В02В Вітамін К та інші гемостатичні засоби				
В02В А Вітамін К	В02В А01 Фітоменадіон	1	1	100
	В02В А01 Менадіон	1	1	100
В02В С Гемостатичні засоби для місцевого застосування	В02В С30 Фібриноген людський	1	1	100
	В02В С50** Інші засоби	1	1	100
В02В D Фактори згортання крові	В02В D01 Комбінація факторів згортання IX, II, VII, X	1	1	100
	В02В D02 Фактор згортання VIII	6	2	35
	В02В D03 Засоби, що виявляють конкуруючі властивості по відношенню до інгібітора фактора згортання VIII	1	1	100
	В02В D04 Фактор згортання IX	4	2	50
	В02В D06 Фактор Фон Віллебранта у комбінації з фактором згортання VIII	4	3	75
	В02В D09 Нонаког альфа	1	0	0
	Ептаког альфа	1	1	100
В02В Х Інші гемостатичні засоби для системного застосування	В02В Х01 Етамзилат	5	4	80
	В02В Х05 Ельтромбопаг	1	1	100
	В02В Х06** Гемостатичні засоби рослинного походження	8	7	85
	Рекомбінантний тромбоектин людини	1	–	0
Загалом:		64	49	76,5

законодавчої системи, рівень розвитку фармацевтичної промисловості, характер діяльності фармацевтичних компаній на ринку тощо. Так, наприклад, аналіз Реєстру зареєстрованих препаратів на європейському фармацевтичному ринку вказує на відсутність гемостатиків рослинного походження [13]. Серед зареєстрованих препаратів гемостатичної дії у США також відсутні препарати рослинного походження [14]. На фармацевтичному ринку Російської Федерації група В02В Х представлена рідким екстрактом і травою водяного перцю [1,2].

Український ринок лікарських засобів сформований двома сегментами: роздрібним і госпітальним. Препарати групи В належать до трійки лідерів за обсягами госпітальних закупівель (17,9 % у грошовому вираженні та

31,6 % у натуральному від загальних обсягів реалізації). Підгрупа В02 «Антигеморагічні засоби» становить 8 % (майже 161 млн грн) від загального обсягу сегмента, що відповідає 3 місцю щодо інших підгруп АТС-класифікації 2 рівня [5,6,10,11]. Виявили, що в натуральному вираженні всередині групи В підгрупа В02 становить майже 3 % сегмента (майже 18 млн уп.) від загального обсягу, що відповідає 4 місцю в сегменті з 5 [5,6,10,11]. Отже, реалізація препаратів, що належать до підгрупи В02, в натуральному показнику перевищує реалізацію цих препаратів у грошовому. Тому вони мають великий попит і низьку ціну. Це може бути пов'язано з тим, що здебільшого їх виробляють вітчизняні виробники, частина з цих ліків має рослинне походження.

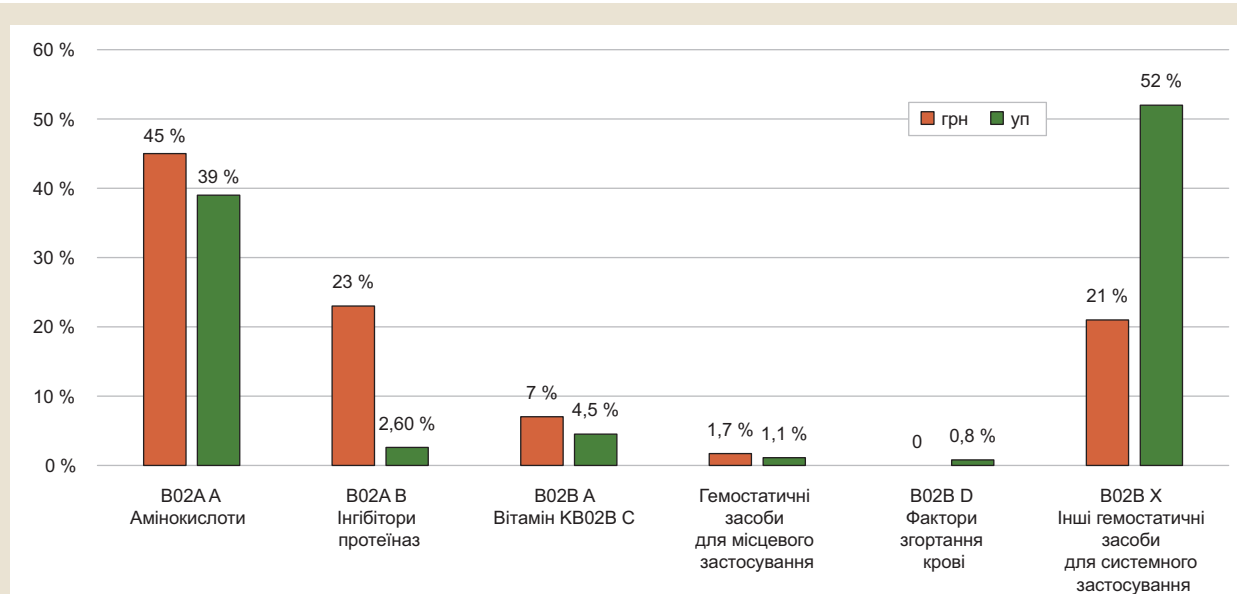


Рис. 1. Розподіл обсягів реалізації препаратів антигеморагічної дії в підгрупах B02A і B02B.

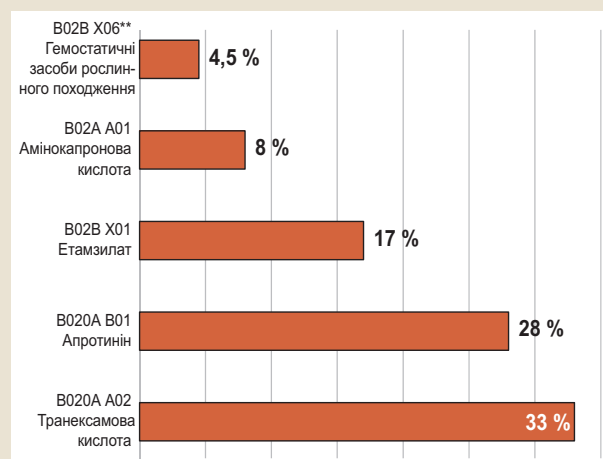


Рис. 2. Розподіл обсягів реалізації препаратів кровоспинної дії в підгрупах 5 рівня B02 (грошовий еквівалент).

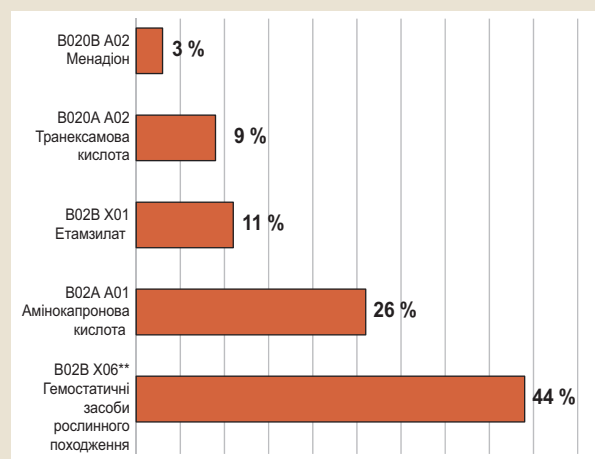


Рис. 3. Розподіл обсягів реалізації препаратів кровоспинної дії в підгрупах 5 рівня B02 (натуральний еквівалент).

Проаналізували наявність ЛЗ кровоспинної дії на українському ринку за даними продажів у роздрібному сегменті відповідно до зареєстрованих [3,4,8,11]. Встановили, що кровоспинні ЛЗ наявні на ринку в кількості 52 торгові назви, що становить 76,5 % від зареєстрованих торгових назв (не враховуючи форми випуску та дозування) (табл. 1).

Надалі проаналізували тенденції споживання ЛЗ B02 «Антигеморагічні засоби». Обсяг реалізації B02A «Інгібітори фібринолізу» у грошовому вираженні дорівнював 70 % від загального обсягу реалізації, в натуральному – майже 40 %. Підгрупи B02B «Вітамін К та інші гемостатичні засоби» – 30 % у грошовому вираженні та майже 60 % у натуральному.

Підгрупа B02A A «Амінокислоти» посідає перше місце за реалізацією у грошовому вираженні (45 %) серед усіх препаратів групи B02, а в натуральному вираженні ліде-

ром за реалізацією є підгрупа B02B X «Інші гемостатичні засоби» (52 %) (рис. 1).

Виділили 5 лідерів підгруп 5 рівня за обсягами реалізації у грошовому (рис. 2) та натуральному еквіваленті (рис. 3).

У грошовому вираженні лідерами є B020A A02 «Транексамова кислота»; B020A B01 «Апротинін»; B02B X01 «Етамзилат»; B02A A01 «Амінокапронова кислота»; B02B X06** «Гемостатичні засоби рослинного походження».

B02B X06** «Гемостатичні засоби рослинного походження»; B02A A01 «Амінокапронова кислота»; B02B X01 «Етамзилат»; B020A A02 «Транексамова кислота»; B020B A02 «Менадїон» є лідерами за обсягами реалізації в натуральному вираженні.

Треба відзначити, що B02B X06** «Гемостатичні засоби рослинного походження» у грошовому вираженні

Таблиця 2. Обсяги реалізації препаратів підгрупи В02 в деяких медичних напрямках та шляхом безрецептурних продажів

Напрямок	Препарати підгрупи В02, % від загального обсягу реалізації		Препарати рослинного походження підгрупи В02, % від обсягу реалізації напрямку	
	обсяг реалізації, грн.	обсяг реалізації, уп.	обсяг реалізації, грн.	обсяг реалізації, уп.
Вільні продажі	14,2	40,6	21,7	69,3
Гінекологія	37,6	25,4	3,0	46,5
Анастезіологія	21,9	14,2	0	0
Хірургія	11,9	8,0	–	–
Інші напрямки медицини	14,4	11,8	–	–

–: напрямком не аналізували.

посідають 5 місце (4,5 %), а у натуральному лідирують, становлячи 44 % від загального обсягу реалізації всіх препаратів В02.

Аналізуючи особливості реалізації препаратів підгрупи В02, доцільно виявити галузі медицини, в яких частіше призначають препарати цієї групи. Серед виявлених медичних напрямів препарати групи В02 призначають у гінекології, анестезіології, хірургії, терапії, неврології, офтальмології, педіатрії, гастроентерології, отоларингології, урології, алергології/пульмонології, ортопедії/травматології, дерматології/венерології, кардіології, ендокринології. Найчастіше їх застосовують у гінекології, анестезіології та хірургії (табл. 2).

Аналіз розподілу реалізації препаратів підгрупи В02 серед виявлених медичних напрямів (рецептурних) і вільних (безрецептурних) продажів показав, що гінекологія має найбільшу реалізацію у грошовому вираженні – 37,6 %, а в натуральному переважають обсяги реалізації препаратів В02 у вільних продажах – 40,6 % (табл. 2).

Також встановили частку (у %), яку становлять гемостатичні засоби рослинного походження в тих напрямках медицини, де найбільше застосовують препарати групи В02 (гінекологія та анестезіологія) та в безрецептурних продажах. Виявили, що препарати рослинного походження становлять майже 70 % серед реалізованих препаратів через вільні продажі від загального обсягу реалізації (40,6 %). У гінекології обсяги реалізації препаратів рослинного походження в натуральному вираженні також становлять чималу кількість – 46,5 % від загальних 25,4 % галузі.

Отже, препарати рослинного походження найчастіше призначають у гінекології, найбільше їх реалізують через безрецептурні продажі через їхню специфічну ефективність і низьку вартість.

Рослинні препарати належать до нечисленної групи гемостатиків, але мають великий попит. Це може бути пов'язано з їхнім походженням, формами випуску, а також локальним виробництвом.

Висновки

1. Аналіз асортименту на українському ринку лікарських засобів кровоспинної дії свідчить про наявність 76,5 % препаратів від загального обсягу зареєстрованих торгових назв (без урахування форм відпуску та дозування).

2. На українському ринку відсутні препарати рослинного походження з кровоспинною дією зарубіжних виробників.

3. Лідером із продажів у грошовому вираженні є група 5 рівня антигеморагічних засобів В02А А02 «Транексамова кислота» – 33 %. Однак нечисленна та низькоартісна група препаратів рослинного походження В02В Х06** «Гемостатичні засоби рослинного походження» є найбільш споживаною серед гемостатичних ЛЗ.

4. Результати аналізу рівня попиту на ЛЗ підгрупи В02 «Антигеморагічні засоби» в різних медичних напрямках свідчить, що ЛЗ рослинного походження найчастіше призначають у гінекології, здебільшого реалізуються через безрецептурні аптечні продажі.

Перспективи подальших досліджень. Результати є передумовою для розроблення та створення ефективних вітчизняних лікарських препаратів із кровоспинною дією на основі рослинної сировини.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Карпюк У. В., д-р фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії та ботаніки, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Чолак І. С., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії та ботаніки, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Ємельянова О. І., канд. мед. наук, доцент каф. фармакогнозії та ботаніки, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Кисличенко В. С., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. хімії природних сполук, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Сведения об авторах:

Карпюк У. В., д-р фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии и ботаники, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Чолак И. С., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии и ботаники, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Емельянова О. И., канд. мед. наук, доцент каф. фармакогнозии и ботаники, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Кисличенко В. С., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. химии природных соединений, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Information about authors:

Karpiuk U. V., Dr.hab., Associate Professor of the Department of Pharmacognosy and Botany, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Cholak I. S., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy and Botany, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Yemelianova O. I., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy and Botany, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Kyslychenko V. S., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Chemistry of Natural Compounds, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Список літератури

[1] Видаль. Справочник лекарственных средств URL.: <https://www.vidal.ru/drugs/atc/b02bx>

[2] Государственный реестр лекарственных средств URL.: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

[3] Державний реєстр лікарських засобів України URL.: <http://www.drlz.kiev.ua>

[4] Державний Формуляр лікарських засобів. Київ. 2018. Вип. 10. URL.: http://moz.gov.ua/uploads/1/5052-dn_20180510_868_dod_2.pdf

[5] Дмитрик Е. Аптечный рынок Украины по итогам 2016 г. Helicopter view. *Аптека*. 2017. №1073(2). URL.: <http://www.apteka.ua/article/398728>

[6] Дмитрик Е. Госпитальные закупки лекарственных средств по итогам 2015 г. Helicopter View. *Аптека*. 2016. №1034(13). URL.: <http://www.apteka.ua/article/367329>

[7] Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2015 році. Статистичний бюлетень. Київ : Державна служба статистики України, 2016. 92 с.

[8] Карпюк У. В., Кисличенко В. С. Аналіз асортименту лікарських засобів гемостатичної дії. *Медицина та клінічна хімія*. 2017. Т. 19. №2. С. 53–59. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2017.v0.i2.7971

[9] Карпюк У. В. Теоретичне та практичне обґрунтування, створення, стандартизації, виробництва рослинних засобів кровоспинної та гіпоглікемічної дії : дис. ... докт. фарм. наук. Харків, 2018. 446 с.

[10] Кирсанов Д. Аптечный рынок Украины по итогам 2017 г. Helicopter view. *Аптека*. 2018. №1124(3). URL.: <https://www.apteka.ua/article/442653>

[11] Кирсанов Д. Госпитальный рынок лекарственных средств по итогам 2017 г. Helicopter View. *Аптека*. 2018. 16 февр. URL.: <https://www.apteka.ua/article/446473>

[12] Компендиум: справочник лекарственных средств on-line URL.: <http://compendium.com.ua>

[13] European Commission. Public health. Register. Full Human ATC list URL.: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/atc.htm>

[14] U.S. National library of medicine URL.: <https://mor.nlm.nih.gov/RxClass/>

References

[1] Vidal'. *Spravochnik lekarstvennykh sredstv* [1. Vidal. Drug Directory]. Retrieved from <https://www.vidal.ru/drugs/atc/b02bx> [in Russian].

[2] *Gosudastvennyj reestr lekarstvennykh sredstv* [State Drug Register]. Retrieved from <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> [in Russian].

[3] *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy* [State Drug Register of Ukraine]. Retrieved from <http://www.drlz.kiev.ua> [in Ukrainian]

[4] (2018) *Derzhavnyi formuliar likarskykh zasobiv* [State Drug Form]. (Vyp. 10). Kyiv. Retrieved from http://moz.gov.ua/uploads/1/5052-dn_20180510_868_dod_2.pdf [in Ukrainian]

[5] Dmitrik, Ye. (2017) Аптечный рынок Украины по итогам 2016 года. Helicopter view. [Pharmacy market of Ukraine according to the results of 2016. Helicopter view]. *Аптека*, 1073(2). Retrieved from <http://www.apteka.ua/article/398728> [in Russian].

[6] Dmitrik, Ye. (2016) Госпитальные закупки лекарственных средств по итогам 2015 года. Helicopter View. [Hospital drug purchases according to the results of 2015. Helicopter View.]. *Аптека*, 1034(13). Retrieved from <http://www.apteka.ua/article/367329> [in Russian].

[7] (2016) *Zaklady okhorony zdorov'ia ta zakhvoriuvanist naseleattia Ukrainy u 2015 rotsi. Statystychnyi biuleten* [Healthcare facilities and morbidity of the population of Ukraine in 2015. Statistical bulletin]. Kyiv: Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy. [in Ukrainian]

[8] Karpiuk, U. V., & Kyslychenko, V. S. (2017). Analiz asortymentu likarskykh zasobiv gemostatychnoi dii. [Analysis of the assortment of medicines with hemostatic effect]. *Medychna ta klinichna khimii*, 19(2), 53–59. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2017.v0.i2.7971 [in Ukrainian]

[9] Karpiuk, U. V. (2018) *Teoretychne ta praktychne obgruntuvannia, stvorennia, standartyzatsii, vyrobnytstva roslynnykh zasobiv krovospynnoi ta hipohlikemichnoi dii* (Dis... dokt. farm. nauk). [Theoretical and practical substantiation, creation, standardization, production of herbal means of hemostatic and hypoglycemic action. Dr. farm. sci. diss.]. Kharkiv. [in Ukrainian].

[10] Kirsanov, D. (2018) Аптечный рынок Украины по итогам 2017 года. Helicopter view. [Pharmacy market of Ukraine according to the results of 2017. Helicopter view.]. *Аптека*, 1124(3). Retrieved from <https://www.apteka.ua/article/442653> [in Russian].

[11] Kirsanov, D. (2017) Госпитальный рынок лекарственных средств по итогам 2017 года. Helicopter view. [Hospital market according to the results of 2017. Helicopter View.]. *Аптека*. Retrieved from <https://www.apteka.ua/article/446473> [in Russian].

[12] *Компендиум: Справочник лекарственных средств on-line* [Compendium: Drug Reference on-line]. Retrieved from <http://compendium.com.ua> [in Russian].

[13] European Commission. Public health. Register. Full Human ATC list. Retrieved from <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/atc.htm>

[14] U.S. National library of medicine. Retrieved from <https://mor.nlm.nih.gov/RxClass/>



Методологія формування системи національних стандартів належної аптечної практики та стандартних операційних процедур

Л. О. Гала

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – розроблення системи національних стандартів належної аптечної практики (GPP) і стандартних операційних процедур (СОП).

Матеріали та методи. Матеріали дослідження – нормативно-правові акти України, настанова з GPP, матеріали фахових громадських організацій різних країн з питань забезпечення якості аптечних послуг. Використали методи логічного та системно-структурного аналізу, моделювання процесів.

Результати. Виконали порівняльний аналіз визначень терміну «стандартна операційна процедура» у вітчизняному законодавстві. Визначили низку переваг застосування СОП на практиці. Проаналізували нормативне регулювання фармацевтичної діяльності в розвинених державах світу та країнах пострадянського простору, що дає змогу стверджувати про використання СОП для забезпечення вимог стандартів якості аптечних послуг.

Враховуючи міжнародний досвід і національні особливості упровадження належних практик, запропонували таку структуру Керівництва з GPP в Україні: Вступ, Глосарій, 8 керівництв процесами (Управління якістю; Отримання, зберігання та знешкодження лікарських засобів (ЛЗ) і медичних виробів; Виготовлення ліків в аптеці; Рецептурний і безрецептурний відпуск ЛЗ і медичних виробів; Забезпечення ефективного ведення фармакотерапії; Професійний розвиток персоналу аптеки; Підвищення ефективності системи охорони громадського здоров'я; Самоінспекція), Джерела інформації. Така структура Керівництва з GPP орієнтована на зміст і функціонально-рольовий підхід до розроблення національних стандартів аптечної практики. Вони встановлюють правила, дають рекомендації щодо розроблення переліку СОП для конкретної аптеки.

Висновки. Встановили відсутність визначення терміну СОП у нормативно-правових актах, що безпосередньо регулюють діяльність аптечних закладів в Україні. Виявили різні підходи до формування переліку СОП у країнах Європи та пострадянського простору. Запропонували структуру Керівництва з GPP за функціонально-рольовим підходом до розроблення національних стандартів, що включає 8 окремих керівництв процесами, котрі притаманні діяльності аптек.

Методология формирования системы национальных стандартов надлежащей аптечной практики и стандартных операционных процедур

Л. А. Гала

Цель работы – разработка системы национальных стандартов надлежащей аптечной практики (GPP) и стандартных операционных процедур (СОП).

Материалы и методы. Материалами исследования стали нормативно-правовые акты Украины, Руководство по GPP, материалы профессиональных общественных организаций разных стран по вопросам обеспечения качества аптечных услуг. Использованы методы логического и системно-структурного анализа, моделирования процессов.

Результаты. Проведен сравнительный анализ определений термина «стандартная операционная процедура» в отечественном законодательстве. Выделен ряд преимуществ применения СОП на практике. Проанализировано нормативное регулирование фармацевтической деятельности в развитых странах мира и странах постсоветского пространства, которое позволяет утверждать об использовании СОП для обеспечения требований стандартов качества аптечных услуг.

Учитывая международный опыт и национальные особенности внедрения надлежащих практик, предложена следующая структура Руководства по GPP в Украине, которая включает: Введение, Глоссарий, 8 руководств процессами (Управление качеством; Получение, хранение и обезвреживание лекарственных средств (ЛС) и медицинских изделий; Изготовление лекарств в аптеке; Рецептурный и безрецептурный отпуск ЛС и медицинских изделий; Обеспечение эффективного ведения фармакотерапии;

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/171076>

УДК: 615.12:006.05
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.2.171076

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 202–208

Ключові слова: належна аптечна практика, стандартна операційна процедура, національний стандарт, керівництво.

E-mail: hala.liliia@gmail.com

Надійшла до редакції: 08.04.2019 // Після доопрацювання: 13.05.2019 // Прийнято до друку: 15.05.2019

Професійне розвиття персоналу аптеки; Покращення ефективності системи охорони громадського здоров'я; Самоінспекція), Істочники інформації. Указана структура Руководства по GPP орієнтована на зміст і функціонально-рольовий підхід до розробки національних стандартів аптечної практики. Вони встановлюють правила і дають рекомендації до розробки переліку СОП для конкретної аптеки.

Висновки. Встановлено відсутність визначення терміна «СОП» в нормативно-правових актах, які безпосередньо регулюють діяльність аптечних установ в Україні. Відзначено різні підходи до формування переліку СОП в країнах Європи і пострадянського простору. Представлено структуру Руководства по GPP по функціонально-рольовому підходу до розробки національних стандартів, яке включає 8 окремих керівництв процесами, власними діяльностями аптек.

Ключові слова: належна аптечна практика, стандартна операційна процедура, національний стандарт, керівництво.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 202–208

Methodology of the formation of National standards of Good Pharmacy Practice and standard operating procedures system

L. O. Hala

The aim of the work is the development of system of National standards of Good Pharmacy Practice (GPP) and standard operating procedures (SOPs).

Materials and methods. The research materials were legal acts of Ukraine, Guidelines on GPP, materials of professional public organizations of different countries on the issues of quality assurance of pharmacy services. Methods of logical and system-structural analysis, modeling processes were used.

Results. A comparative analysis of the definitions of the term “standard operating procedure” in the domestic legislation has been conducted. A number of advantages of SOPs in practice have been highlighted. The normative regulation of pharmaceutical activity in developed countries and post-Soviet countries has been analyzed, which allows to assert the use of SOPs to meet the requirements of the quality standards of pharmacy services. Different approaches to the definition of GPP standards and the establishment of the list of SOPs have been identified.

Taking into account international experience and national peculiarities of the implementation of good practices, the following structure of the Guidance with GPP in Ukraine was proposed. It consists of: Introduction, Glossary, 8 process guides (Quality management; Receiving, storing and disposing of medicines and medical products; Preparation of medicines in the pharmacy; Prescription and non-prescription medicines delivery and medical products; Providing effective pharmacotherapy; Professional development of pharmacy staff; Improving the effectiveness of the public health system; Self-Inspection); Sources of information. This structure of the proposed Guidance with GPP is focused on the content and functional-role approach to the development of national standards of pharmacy practices. They establish rules and give recommendations for the development of the list of SOPs for a particular pharmacy.

Conclusions. There is no definition of the term SOP in normative legal acts which directly regulate the activity of pharmacy establishments in Ukraine. Different approaches to the formation of the list of SOPs in the countries of Europe and the post-Soviet area were found. The structure of the GPP Guidance was proposed based on a functional-role approach to the development of national standards, which includes eight separate process guides that are specific to pharmacies activity.

Key words: Good Pharmacy Practice, standard operating procedure, national standard, guideline.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (2), 202–208

Одним з елементів управління якістю на всіх етапах життєвого циклу лікарських засобів (ЛЗ) є стандартизація різних аспектів фармацевтичної діяльності з використанням комплексу належних фармацевтичних практик, складовою якого є належна аптечна практика (Good Pharmacy Practice, GPP), що являє собою сукупність норм і правил із роздрібною реалізацією ЛЗ і супутніх товарів. Для забезпечення високого рівня надання фармацевтичної допомоги та послуг населенню, відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 30.05.2013 р. № 455 і на підставі рекомендацій Спільної настанови Міжнародної фармацевтичної федерації та Всесвітньої організації охорони здоров'я (далі – настанова з GPP), необхідно розробити систему національних стандартів (наприклад, Керівництво з GPP), що включатиме стандарти якості аптечних послуг (I рівень значущості документів) [1,2]. Виконанню вимог GPP сприятиме розробка стандартних операційних процедур (СОП) (II рівень значущості документів), які дають відповіді на такі питання щодо забез-

печення діяльності: як треба робити правильно, коли, де і кому. Будь-який співробітник аптеки на підставі вивчення СОП знатиме власну роль і місце у виробничому процесі, межі відповідальності, послідовність дій у певній ситуації.

Питання розробки та застосування СОП у практичній діяльності закладів охорони здоров'я розглядали у своїх наукових працях А. С. Немченко, О. А. Здорик, Г. С. Ейбен, В. О. Лебединець, С. М. Коваленко, Н. О. Тахтаулова та інші. Зокрема, автори дослідили методологію розробки стандартів належної аптечної практики [3], структурні елементи СОП для аптек, що виготовляють екстемпоральні ЛЗ [4], сформулювали перелік типових СОП за окремими напрямками роботи суб'єкта фармацевтичної діяльності [5], розглянули СОП як один із рівнів документів для забезпечення функціонування системи управління якістю [6].

Мета роботи

Розроблення системи національних стандартів належної аптечної практики та стандартних операційних процедур.

Матеріали і методи дослідження

Матеріали дослідження – нормативно-правові акти України, настанова з GPP, матеріали фахових громадських організацій різних країн із питань забезпечення якості аптечних послуг. Використали методи логічного та системно-структурного аналізу, моделювання процесів.

Результати

Належна аптечна практика, що рекомендована наставною з GPP для використання національними фармацевтичними об'єднаннями, органами влади чи іншими професійними організаціями з питань регулювання фармацевтичної діяльності, передбачає встановлення мінімальних національних стандартів для забезпечення належного виконання фахівцями аптек своїх функціональних обов'язків. Як національні стандарти GPP можуть застосовуватися документи різної юридичної сили залежно від статусу організації, яка буде відповідальною за їхню розробку чи контролювати дотримання, а також пріоритетів розвитку фармацевтичного сектора системи охорони здоров'я країни [1].

Враховуючи функціонально-рольовий підхід до розроблення національних стандартів GPP, розширення спектра фармацевтичних послуг і функцій фахівців аптек, зростання соціального навантаження на аптечні заклади в суспільстві, доцільним нині є розроблення національних стандартів GPP. Оскільки GPP, на відміну від інших належних практик (лабораторної, клінічної, виробничої, дистрибуції тощо), має рекомендаційний характер [3], можна розпочати послідовне розроблення національних стандартів GPP залежно від першочергових потреб аптечних закладів. Для підвищення ефективності

впровадження цієї належної практики доцільно розробити Керівництво з GPP або нормативний документ з іншою назвою, залежно від рівня його ухвалення (настанова, наказ, правила тощо).

В Україні нормативно-правова база, що регламентує діяльність фармацевтичного сектора, встановлює чіткі вимоги до окремих складових фармацевтичного забезпечення населення, але не завжди містить інструкції про те, як мають надаватися послуги відповідно до вимог законодавства [2]. Для розв'язання цих питань на рівні аптеки як закладу охорони здоров'я доцільною є розробка СОП, особливо в умовах курсу України на євроінтеграцію в рамках упровадження стандартів GPP.

У вітчизняному законодавстві термін «СОП» визначено в декількох нормативно-правових актах (НПА), зокрема з питань доклінічного вивчення безпечності ЛЗ, планування та здійснення клінічних випробувань ЛЗ, виробництва ЛЗ в Україні, поводження з компонентами крові, тканинами людини [2]. Результати порівняльного аналізу визначень терміну СОП наведені в таблиці 1.

Аналіз визначень СОП підтверджує їхню незначну різницю залежно від напряму НПА, що загалом не змінює основний зміст цієї дефініції. Але визначення СОП відсутнє в законодавчій базі, що регламентує роботу саме аптечних закладів. Отже, на підставі узагальнення наведених визначень, можна говорити: СОП – це оформлений документально та затверджений керівництвом підприємства перелік письмових інструкцій або поетапних дій, які мають бути здійснені для належного виконання конкретної роботи.

Застосування СОП на практиці будь-яким суб'єктом фармацевтичної діяльності має низку переваг, що призводять до підвищення якості надання фармацевтичної

Таблиця 1. Визначення поняття СОП в українському законодавстві

НПА	Визначення
Наказ МОЗ України від 14.12.2009 р. № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів»	Стандартні операційні процедури – документально оформлені описи процедур або дій, не деталізовані протоколами (планами) доклінічного дослідження або методичними посібниками з проведення досліджень.
Належна лабораторна практика, наказ МОЗ України від 16.02.2009 р. № 95 «Про затвердження документів з питань забезпечення якості лікарських засобів»	Стандартна операційна процедура – документально оформлена процедура, що описує, як проводити дослідження або дії, не деталізовані планом (протоколом) досліджень або методичними посібниками з проведення досліджень.
Належна клінічна практика, наказ МОЗ України від 16.02.2009 р. № 95 «Про затвердження документів з питань забезпечення якості лікарських засобів»	Стандартні операційні процедури – докладні письмові інструкції, що забезпечують однаковість виконання певних функцій.
Належна виробнича практика, наказ МОЗ України від 29.07.2016 р. № 798 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 16 лютого 2009 року № 95»	Стандартні операційні процедури – опис обов'язкових для виконання операцій і запобіжних заходів, а також усіх необхідних заходів, здійснення яких прямо або відносно пов'язане з виробництвом лікарського засобу.
Постанова Кабінету Міністрів України від 02.03.2016 р. № 286 «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності банків пуповинної крові, інших тканин і клітин людини згідно з переліком, затвердженим Міністерством охорони здоров'я»	Стандартна операційна процедура – документально оформлена інструкція з виконання окремих виробничих процедур кожного з етапів технологічного процесу, максимально деталізованих та викладених у тій послідовності, в якій ці процедури повинні виконуватися.
Наказ МОЗ України від 09.03.2010 р. № 211 «Про затвердження Порядку контролю за дотриманням показників безпеки та якості донорської крові та її компонентів»	Стандартна операційна процедура – документально оформлені інструкції з виконання окремих виробничих процедур, максимально деталізовані та викладені в тій послідовності, в якій ці процедури мають виконуватись.

допомоги та послуг:

- забезпечення логічної послідовності дій фахівців;
- зниження ризику помилок;
- доцільність застосування під час навчання персоналу;
- узгодженість дій під час роботи в команді;
- можливість контролю за роботою працівника аптеки;
- можливість здійснення самооцінювання наданих послуг.

Аналіз нормативного регулювання фармацевтичної діяльності в розвинених державах світу [7–9] та країнах пострадянського простору [10–15] дає змогу стверджувати про використання СОП для забезпечення вимог стандартів якості аптечних послуг. Результати представлені в таблиці 2.

Аналіз свідчить про різні підходи до визначення стандартів GPP і формування переліку СОП. Наприклад, у Німеччині з 2012 р. відповідно до «Закону про аптеки» для кожної аптеки стало обов'язковим розроблення Системи управління якістю, одним з інструментів забезпечення якої є визначення та документування СОП згідно з обсягами фармацевтичної діяльності. СОП мають бути складені на всі види робіт, які впливають на якість ЛЗ й інших товарів аптечного асортименту, а також на якість діяльності аптеки загалом [7].

У пострадянських країнах рекомендований перелік СОП наведено у відповідних стандартах GPP. Дуже схожими за змістом є стандарти якості аптечних послуг Киргизької

Республіки, Республік Казахстан й Узбекистан, а також переліки СОП, що рекомендовані для обов'язкової розробки фахівцями фармації. СОП Республіки Білорусь та Російської Федерації – різноманітніші та деталізованіші за змістом. У Республіці Білорусь на виконання Постанови МОЗ від 27.12.2006 р. № 120 щодо належної аптечної практики у 2007 р. затверджено інструкцію з розроблення СОП для аптечних закладів країни, зокрема на роботи та послуги, що забезпечують фармацевтичну діяльність [10].

Враховуючи міжнародний досвід формування комплексу належних фармацевтичних практик, вимоги настанови з GPP та особливості впровадження належних практик в Україні, пропонуємо розробку Керівництва з GPP за структурою, що наведена на рис. 1 [1,3].

Запропонована структура Керівництва з GPP орієнтована на зміст і функціонально-рольовий підхід до розроблення національних стандартів аптечної практики. Структура включає 8 окремих керівництв процесами, які притаманні аптеці у фармацевтичній діяльності з роздрібною реалізацією ЛЗ і медичних виробів населенню, а також виготовлення екстемпоральних ліків. Ці керівництва процесами повинні мати статус національних стандартів. Вони встановлюють правила та дають рекомендації щодо розробки СОП для конкретної аптеки.

У Керівництві з GPP, на відміну від СОП, використано термін «національні стандарти», що включає чинні закони та НПА, ухвалені регуляторними органами, а також



Рис. 1. Рекомендована структура керівництва з GPP в Україні.

Таблиця 2. Характеристика системи стандартів GPP і СОП у різних країнах світу

Країна-розробник СОП	Назва чи форма подання стандартів GPP	Приклади СОП
Країни Європи		
ФРН, Федеральна фармацевтична палата	Система менеджменту якості	<ul style="list-style-type: none"> – вимірювання артеріального тиску в аптеці; – консультація пацієнта для самооцінювання артеріального тиску; – консультація пацієнта для самоконтролю рівня глюкози у крові; – інформування щодо правильного використання лікарських форм; – визначення індексу маси тіла; – ручне перепакування готових ЛЗ відповідно до індивідуальних потреб пацієнта; – навчання фармацевтів у рамках проходження практики.
Швейцарія, Асоціація кантональних фармацевтів Швейцарії	Правила належної практики відпуску лікарських засобів	<ul style="list-style-type: none"> – підтримка в належному стані приміщень та обладнання; – відпуск лікарських засобів; – виготовлення та перевірка ЛЗ на замовлення; – контроль якості при надходженні товару; – навчання персоналу; – контроль наркотичних ЛЗ; – самооцінювання.
Ірландія, Фармацевтичне товариство Ірландії	Керівництво з фармацевтичної практики	<ul style="list-style-type: none"> – зберігання ЛЗ; – перевірка терміну придатності ЛЗ; – реалізація безрецептурних ЛЗ; – управління помилками та інцидентами; – прибирання та чистота у приміщеннях аптеки; – доставка ЛЗ за рецептом додому; – керування ключами для приміщень.
Країни Співдружності Незалежних Держав		
Республіка Білорусь, МОЗ	Належна аптечна практика	<ul style="list-style-type: none"> – порядок прийому в аптеці ЛЗ і здійснення вхідного контролю; – порядок реалізації ЛЗ за рецептом лікаря; – порядок реалізації ЛЗ без рецепта лікаря та інформування покупців щодо їхнього медичного застосування; – особиста гігієна та гігієна праці працівників аптеки; – навчання працівників аптеки та перевірка ефективності їхніх знань; – порядок проведення самоінспекції.
Республіка Казахстан, МОЗ і соціального розвитку	Стандарт належної аптечної практики	<ul style="list-style-type: none"> – отримання та перевірка продукції; – безпечне зберігання ЛЗ і товарів аптечного асортименту; – очищення обладнання та прибирання приміщень; – реєстрація параметрів умов зберігання ЛЗ; – належне інформування пацієнтів із питань самолікування; – виконання діагностичного тестування.
Киргизька Республіка, Уряд	Технічний регламент «Про безпеку ЛЗ для медичного застосування» (Правила належної аптечної практики)	<ul style="list-style-type: none"> – отримання та перевірка продукції; – безпечне зберігання ЛЗ і товарів аптечного асортименту; – очищення обладнання та прибирання приміщень; – реєстрація параметрів умов зберігання; – ведення та зберігання документів; – здійснення навчання персоналу; – програма самоінспекції.
Республіка Узбекистан, МОЗ	Державний стандарт «Належна аптечна практика»	<ul style="list-style-type: none"> – отримання та перевірка продукції; – безпечне зберігання ЛЗ і товарів аптечного асортименту; – очищення обладнання та прибирання приміщень; – реєстрація параметрів умов зберігання; – ведення та зберігання документів; – здійснення навчання персоналу.
Російська Федерація, МОЗ	Правила належної аптечної практики щодо лікарських препаратів для медичного застосування	<ul style="list-style-type: none"> – приймальний контроль товару в аптеці; – організація зберігання ЛЗ в аптеці; – перевірка термінів придатності ЛЗ; – прибирання приміщень та обробка обладнання; – відпуск ЛЗ за рецептами лікарів; – реалізація ЛЗ без рецепта лікаря; – ціноутворення в аптечній організації; – здійснення фармаконагляду в аптечній організації; – дотримання правил особистої гігієни персоналом; – навчання співробітників та перевірка ефективності знань; – аналіз скарг і пропозицій покупців.

рекомендації або інші документи професійних аптечних асоціацій. Такий підхід дає можливість врахувати міжнародний досвід із впровадження GPP, а також встановити єдині для всіх аптечних закладів правила створення системи менеджменту якості фармацевтичної допомоги та послуг, котрі реалізуються на основі розроблених кожною аптекою власних СОП.

Висновки

1. Порівняльний аналіз визначень терміну СОП у вітчизняному законодавстві свідчить про наявність кількох визначень із невеликою різницею залежно від напрямку НПА, що загалом не змінює основного змісту цієї дефініції. Цей термін відсутній у НПА, які безпосередньо регулюють діяльність аптечних закладів в Україні.

2. Дослідження керівництв з аптечної практики у країнах Європи та пострадянського простору свідчить про різні підходи до формування переліку СОП. Як правило, регламентується рекомендований перелік СОП, а аптечний заклад визначає його відповідно до спектра фармацевтичних послуг, що надаються.

3. Запропоновано структуру керівництва з GPP за функціонально-рольовим підходом до розроблення національних стандартів, що включає 8 окремих керівництв процесами, котрі притаманні діяльності аптек.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні роботи з розроблення національних стандартів GPP відповідно до структури керівництва.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Гала Л. О., канд. фарм. наук, доцент каф. організації та економіки фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-0086-2706

Сведения об авторе:

Гала Л. А., канд. фарм. наук, доцент каф. организации и экономики фармации, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Украина.

Information about author:

Hala L. O., PhD, Associate Professor of the Department of Organization and Economy of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг (Спільна настанова МФФ/ВООЗ з НАП) URL.: http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/897_009
- [2] Законодавство України URL.: <https://zakon.rada.gov.ua>
- [3] Система качества и надлежащие практики в фармации : учебное пособие / Ю. В. Подпрудников, А. С. Немченко, Л. Н. Андриукова и др. Киев: СІК ГРУП УКРАЇНА, 2017. С. 619–651.
- [4] Zdoryk O. A. Development of standard operating procedures and their introduction in compounding pharmacies. *Вісник фармації*. 2015. №3. С. 56–59.
- [5] Ейбен Г. С. Принципи функціонування системи якості суб'єктів фармацевтичної діяльності : автореф. дис. ... к.фарм.н. : 15.00.01. Київ, 2011. 26 с.
- [6] Лебединець В. О., Коваленко С. М., Тахтаулова Н. О. Регламент-

ція документообігу в системі управління якістю фармацевтичного підприємства. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2011. №5. С. 15–20.

- [7] Leitlinien URL.: <https://www.abda.de/themen/apotheke/qualitaetssicherung0/leitlinien/>
- [8] Inspections Protokol Drogerien URL.: https://www.gef.be.ch/gef/de/index/direktion/organisation/kapa/formulare.assetref/dam/documents/GEF/KAPA/de/CL_0510_02_D_V02_Inspro_Dro_%20Mai2017.pdf
- [9] Standard Operating Procedures (SOPs) URL.: <https://www.thepsi.ie/gns/inspection-enforcement/inspections/InspectorsAdvice/SOPs.aspx>
- [10] Порядок разработки рабочих инструкций и стандартных операционных процедур для аптечных организаций Республики Беларусь, 2007 URL.: <http://rceth.by/Documents/3mz6in20070918N050-0807.pdf>
- [11] Об утверждении Надлежащей аптечной практики: Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.12.2006 г. №120 URL.: www.pharmacia.by/downloads/05.rtf
- [12] Об утверждении надлежащих фармацевтических практик : приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27.05.2015 г. №392 URL.: https://tengrinews.kz/zakon/pravitelstvo_respubliki_kazahstan_premier_ministr_rk/zdravoohranenie/id-V1500011506
- [13] Об утверждении Технического регламента «О безопасности лекарственных средств для медицинского применения» : постановление правительства Кыргызской Республики от 06.04.2011 г. №137 URL.: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/92533>
- [14] Государственный стандарт Узбекистана. Надлежащая аптечная практика, 2016 URL.: <http://www.uzpharm-control.uz/uploads/documents/doc-3887-09-04-2018.pdf>
- [15] Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения : приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.08.2016 г. №647Н URL.: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102421759>

References

- [1] (2011) Nalezna aptechna praktyka: Standarty yakosti aptechnykh posluh (Spilna nastanova MFF/VOOZ z NAP) [Good Pharmacy Practice: standards for quality of pharmacy services (Joint FIP/WHO guidelines on GPP)]. Retrieved from http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/897_009 [in Ukrainian].
- [2] Zakonodavstvo Ukrainy [Ukrainian legislation]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua>. [in Ukrainian].
- [3] Podpрудnikov, Yu. V., Nemchenko, A. S., Andriukova, L. N., et al. (2017) *Sistema kachestva i nadlezhashchie praktiki v farmacii [Quality system and good practices in pharmacy]*. Kyiv. [in Russian].
- [4] Zdoryk, O. A. (2015) Development of standard operating procedures and their introduction in compounding pharmacies. *Vіsnyk farmatsii*, 3. 56–59. doi: <https://doi.org/10.24959/nphj.15.2042> [in Ukrainian].
- [5] Eiben, H. S. (2011) *Pryntsypy funktsionuvannya systemy yakosti subiektiv farmatsevychnoi diialnosti (Avtoref. dis...kand. faem. nauk) [Principles of the functioning of a quality system for companies in the field of pharmaceuticals] (Extended abstract of candidate's thesis)*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [6] Lebedinets, V. A., Kovalenko, S. N., & Takhtaulova, N. A. (2011) *Rehlamentatsiia dokumentoobihu v systemi upravlinnia yakistiu farmatsevychnoho pidpriemstva [Regulation of document circulation in quality management system of the pharmaceutical enterprise]*. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, 5, 15–20. [in Ukrainian].
- [7] Leitlinien [Guidelines]. Retrieved from <https://www.abda.de/themen/apotheke/qualitaetssicherung0/leitlinien/>
- [8] Inspections Protokol Drogerien Retrieved from https://www.gef.be.ch/gef/de/index/direktion/organisation/kapa/formulare.assetref/dam/documents/GEF/KAPA/de/CL_0510_02_D_V02_Inspro_Dro_%20Mai2017.pdf
- [9] Standard Operating Procedures (SOPs). Retrieved from <https://www.thepsi.ie/gns/inspection-enforcement/inspections/InspectorsAdvice/SOPs.aspx>
- [10] (2007) *Poryadok razrabotki rabochikh instrukcij i standartnykh operacionnykh procedur dlya aptechnykh organizacij Respubliki Belarus' [The order of development of work instructions and standard operating procedures for pharmaceutical organizations of the Republic of Belarus]*. Retrieved from <http://rceth.by/Documents/3mz6in20070918N050-0807.pdf> [in Russian].

- [11] (2006) Postanovlenie Ministerstva zdravooхранeniya Respubliki Belarus' «Ob utverzhdenii nadležashhih farmacevticheskikh praktik» ot 27.12.2006 №120 [Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus «On approval of Good Pharmacy Practice» from December 27, 2006, №120]. Retrieved from www.pharmacia.by/downloads/05.rtf [in Russian].
- [12] (2015) Prikaz Ministra zdravooхранeniya i social'nogo razvitiya Respubliki Kazahstan «Ob utverjdenii nadlejaschih farmatsevticheskikh praktik Prikaz Ministra zdravooхранeniya i sotsialnogo razvitiya Respubliki Kazahstan» ot 27.05.2015 №392 [Order of the Minister of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan «On approval of Good Pharmaceutical Practices» from May 27, 2015 №392]. Retrieved from https://tengrinews.kz/zakon/pravitelstvo_respubliki_kazahstan_premier_ministr_rk/zdravooхранenie/id-V1500011506 [in Russian].
- [13] (2011) Postanovlenie pravitelstva Kyrgyzskoy Respubliki «Ob utverjdenii Tehnicheskogo reglamenta «O bezopasnosti lekarstvennykh sredstv dlya meditsinskogo primeneniya» ot 06.04.2011 №137 [Resolution of the Government of the Kyrgyz Republic «On approval of the Technical Regulations "About safety of medicines for medical use"» from April 06, 2011 №137]. Retrieved from <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/92533> [in Russian].
- [14] (2016) Gosudarstvennyy standart Uzbekistana. Nadležashchaya aptechnaya praktika [State standard of Uzbekistan. Good Pharmacy Practice]. Retrieved from <http://www.uzpharm-control.uz/uploads/documents/doc-3887-09-04-2018.pdf> [in Russian].
- [15] (2016) Prikaz Ministerstva zdravooхранeniya Rossijskoj Federacii «Ob utverjdenii Pravil nadlejaschey aptechnoy praktiki lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya» ot 31.08.2016 №647n [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation «On approval of the Rules for good pharmacy practice of medicines for medical use» from August 31, 2016 №647n]. Retrieved from <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102421759> [in Russian].



Антикорупційний менеджмент у закладах охорони здоров'я: правовий аспект

М. А. Аніщенко

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – проаналізувати поняття антикорупційного менеджменту та організаційно-правові аспекти здійснення антикорупційної діяльності в закладах охорони здоров'я, на основі проаналізованого матеріалу дати визначення поняттю «антикорупційний менеджмент в закладах охорони здоров'я», визначити правові проблеми в організації зазначеної діяльності та окреслити шляхи їх вирішення.

Матеріали та методи. Матеріалом дослідження є чинні нормативно-правові акти та нормативні документи, що регламентують здійснення антикорупційної діяльності в закладах охорони здоров'я. Використовували структурно-функціональний і системно-аналітичний методи, метод інформаційного пошуку та узагальнення.

Результати. Аналізуючи чинні нормативно-правові акти, з'ясували, що антикорупційний менеджмент включає такі основні напрями діяльності (функції): визначення особи (підрозділу), відповідальної за запобігання та виявлення корупції в закладі охорони здоров'я, створення необхідних умов для її (його) успішної роботи; розроблення та затвердження необхідних внутрішніх документів із питань антикорупційної діяльності, їхнє постійне своєчасне оновлення; імплементація антикорупційних норм в інші внутрішні документи закладу охорони здоров'я; оцінювання корупційних ризиків; забезпечення належного запобігання та врегулювання конфлікту інтересів; забезпечення відкритості та прозорості діяльності закладу охорони здоров'я; провадження антикорупційної освіти працівників закладу охорони здоров'я; здійснення належного управління інформацією про корупційні правопорушення; забезпечення постійного ведення необхідних реєстрів і баз даних; контроль і моніторинг за ефективністю антикорупційних заходів.

Висновки. Антикорупційний менеджмент закладів охорони здоров'я є видом організаційно-розпорядчої діяльності керівників, засновників та уповноважених осіб (підрозділів) закладів охорони здоров'я всіх форм власності, що базується на правових нормах, котрі спрямовані на створення та функціонування ефективної системи запобігання, протидії корупції в закладах охорони здоров'я, а також контролю ефективності антикорупційних заходів. Деякі юридичні аспекти антикорупційного менеджменту потребують серйозного удосконалення.

Антикоррупционный менеджмент в учреждениях здравоохранения: правовой аспект

М. А. Анищенко

Цель работы – проанализировать понятие антикоррупционного менеджмента и организационно-правовые аспекты осуществления антикоррупционной деятельности в учреждениях здравоохранения, на основе проанализированного материала дать определение понятию «антикоррупционный менеджмент в учреждениях здравоохранения», определить правовые проблемы в организации указанной деятельности и наметить пути их решения.

Материалы и методы. Материал исследования – действующие нормативно-правовые акты и нормативные документы, регламентирующие осуществление антикоррупционной деятельности в учреждениях здравоохранения. Использовали структурно-функциональный и системно-аналитический методы, метод информационного поиска и обобщения.

Результаты. Анализируя действующие нормативно-правовые акты, установили, что антикоррупционный менеджмент включает следующие основные направления деятельности (функции): определение лица (подразделения), ответственного за предотвращение и выявление коррупции в учреждении здравоохранения и создание необходимых условий для ее (его) успешной работы; разработка и утверждение необходимых внутренних документов по вопросам антикоррупционной деятельности, их постоянное своевременное обновление; имплементация антикоррупционного законодательства в другие внутренние документы учреждения здравоохранения; осуществление оценки коррупционных рисков; обеспечение надлежащего предотвращения и урегулирования конфликта интересов; обеспечение открытости и прозрачности деятельности учреждения здравоохранения; организация антикоррупционного образования работников учреждения здравоохранения; осуществления надлежащего управления информацией о коррупционных правонарушениях; обеспечение постоянного ведения необходимых реестров и баз данных; контроль и мониторинг за эффективностью антикоррупционных мер.

Выводы. Антикоррупционный менеджмент учреждений здравоохранения – вид организационно-распорядительной деятельности руководителей, учредителей и уполномоченных лиц (подразделений) учреждений здравоохранения всех форм собственности,

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/171228>

УДК: 005:[343.352:614.21]-048.66
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.2.171228

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 209–214

Ключові слова: антикорупційний менеджмент, заклади охорони здоров'я, запобігання та протидія корупції.

E-mail: AMAkpu@ukr.net

Надійшла до редакції: 02.04.2019 // Після доопрацювання: 11.05.2019 // Прийнято до друку: 21.05.2019

основанной на правовых нормах, направленный на создание и функционирование эффективной системы предотвращения и противодействия коррупции в учреждениях здравоохранения, а также контроля эффективности антикоррупционных мер. Некоторые юридические аспекты антикоррупционного менеджмента требуют серьезного совершенствования.

Ключевые слова: антикоррупционный менеджмент, учреждения здравоохранения, предотвращение и противодействие коррупции.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 209–214

Anti-corruption management in the health care system: the legal aspect

М. А. Anishchenko

The purpose of the research. To analyze the concept of anti-corruption management and organizational and legal aspects of the implementation of anti-corruption activities in health care institutions, on the basis of the analyzed material, to define the concept of "anti-corruption management in health care institutions", to determine legal problems in the organization of the indicated activity and to outline ways of their solution.

Materials and methods. The research material is the current normative legal acts and normative documents regulating the implementation of anti-corruption activities in health care institutions. Structural-functional and system-analytical methods, method of information search and generalization were used.

Results. Analyzing the current legal acts, anti-corruption management includes the following main areas of activity (functions): determination of the person (unit) responsible for preventing and detecting corruption in the health care establishment and creating the necessary conditions for its (her) successful work; development and approval of the necessary internal documents on issues of anti-corruption activities, their constant and timely updating; implementation of anti-corruption legislation in other internal documents of the health care institution; realization of corruption risk assessment; ensuring proper prevention and conflict resolution of interests; ensuring openness and transparency of the health care institution's activities; organization of anti-corruption education of employees of the institution of health care; the proper management of information on corruption offenses; maintenance of the necessary registers and databases; control and monitoring of the effectiveness of anti-corruption measures.

Conclusions. Thus, the anti-corruption management of healthcare institutions is a type of organizational and managerial activity of managers, founders and authorized persons (departments) of healthcare institutions of all forms of ownership, based on legal norms, aimed at creating and operating an effective system of preventing and combating corruption in healthcare institutions, as well as control the effectiveness of anti-corruption measures. Some legal aspects of anti-corruption management require serious improvement.

Key words: anti-corruption management, hospitals, prevention and counteraction to corruption.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (2), 209–214

Протидія корупції на сучасній стадії розвитку суспільства і держави є одним із пріоритетних напрямів державної правової політики в Україні. Відповідно до даних міжнародної організації Трансперенсі Інтернешнл, за результатами опитувань експертів і представників бізнесу, Україна набрала 32 бали зі 100 можливих, на 2 бали більше, ніж торік, і посіла 122 місце за підсумками 2018 року, розділивши його з Малі, Малаві та Ліберією [1].

Як повідомляє РБК-Україна з посиланням на опитування КМІС, здійснене влітку 2018 року, 53,2 % респондентів мають досвід корупції під час отримання медичних послуг [2].

Тому питання побудови ефективної системи запобігання, протидії в закладах охорони здоров'я, тобто питання антикорупційного менеджменту, є надзвичайно актуальним і важливим, потребує продовження наукових розробок і практичних упроваджень.

Мета роботи

Проаналізувати поняття антикорупційного менеджменту та організаційно-правові аспекти здійснення антикорупційної діяльності в закладах охорони здоров'я, на основі проаналізованого матеріалу дати визначення поняттю «антикорупційний менеджмент у закладах охорони здоров'я», визначити правові проблеми в організації зазначеної діяльності та окреслити шляхи їхнього вирішення.

Матеріали і методи дослідження

Матеріалом дослідження є чинні нормативно-правові акти та нормативні документи, що регламентують здійснення антикорупційної діяльності в закладах охорони здоров'я. Використовували структурно-функціональний і системно-аналітичний методи, метод інформаційного пошуку та узагальнення.

Результати

За визначення С. Яременка та О. Яременко, антикорупційний менеджмент – це вид організаційно-управлінської діяльності у сферах управління ресурсами організації (фінансові, матеріальні, інформаційні), планування та організації діяльності, управління персоналом, спрямований на створення в державній організації системи запобігання та протидії корупції, усунення причин її виникнення [3]. За визначенням Б. Головкина, антикорупційний менеджмент – це діяльність із розроблення та впровадження антикорупційних стратегій і процедур у публічній і приватній сферах, а також здійснення контролю за їхньою ефективністю [4].

Аналізуючи чинні нормативно-правові акти, з'ясували, що антикорупційний менеджмент включає такі основні напрями діяльності (функції):

- визначення особи (підрозділу), відповідальної за запобігання та виявлення корупції в закладі охорони здоров'я, створення необхідних умов для її (його) успішної роботи;
- розроблення та затвердження необхідних внутрішніх документів із питань антикорупційної діяльності, їхнє постійне своєчасне оновлення;
- імплементація антикорупційних норм в інші внутрішні документи закладу охорони здоров'я;
- оцінювання корупційних ризиків;
- забезпечення належного запобігання та врегулювання конфлікту інтересів;
- забезпечення відкритості та прозорості діяльності закладу охорони здоров'я;
- провадження антикорупційної освіти працівників закладу охорони здоров'я;
- здійснення належного управління інформацією про корупційні правопорушення;
- забезпечення постійного ведення необхідних реєстрів і баз даних;
- контроль і моніторинг за ефективністю антикорупційних заходів.

Отже, відповідно до вимог законодавства, в будь-якому закладі має бути визначена особа, що займається питаннями протидії корупції. Це випливає зі змісту ст. 61 Закону України «Про запобігання корупції» [5]. Постанова Кабінету України від 04.09.2013 р. № 706 «Питання запобігання корупції» зобов'язує керівників кожної державної установи, підприємства чи організації створювати такі підрозділи або визначати відповідних осіб, а також рекомендує інституалізацію боротьби з корупцією в комунальних установах, підприємствах, організаціях [6]. Національне агентство з питань запобігання корупції розробило спеціальні методичні рекомендації щодо діяльності уповноважених осіб з питань запобігання та виявлення корупції або уповноважених підрозділів. Виходячи з аналізу викладених актів, створення антикорупційних інституцій в межах закладу охорони здоров'я може бути у двох формах: у формі уповноваженої (відповідальної) особи або у формі підрозділу. Призначення керівника підрозділу має здійснюватись керівником закладу охорони здоров'я за погодженням із керівником уповноваженого підрозділу органу управління цього закладу охорони здоров'я. Рекомендовано, що на 100 працівників запропоновано одну штатну одиницю відповідного підрозділу. Варто врахувати кількість посадових осіб і кількість суб'єктів декларування, що працюють у закладі. Однак рекомендації не дають чітких вказівок у цьому випадку [7].

Рекомендовано забезпечити у функціонуванні уповноважених осіб (підрозділів) 2 основні принципи: пряме підпорядкування керівнику закладу та функціональну незалежність.

У комунальних або державних закладах, кількість працівників у яких не перевищує 50 осіб і їхня діяльність не пов'язана з високим корупційним ризиком (у тому числі надання медичних послуг), рекомендовано

визначити уповноважену особу. Однак перед тим, як визначити штатного працівника уповноваженою особою, потрібно перевірити її повноваження на наявність/відсутність конфлікту інтересів. Це означає, що не повинно бути розбіжності між приватним інтересом і повноваженнями певної особи, що можуть вплинути або впливають на об'єктивність ухвалених рішень. Оскільки в юридичних особах публічного права (тобто в комунальних і державних закладах охорони здоров'я) згідно з Законом України «Про запобігання корупції», положення щодо запобігання і врегулювання конфлікту інтересів поширюється лише на посадових осіб (тобто працівників, що наділені організаційно-розпорядчими та/або адміністративно-господарськими функціями), аби повністю та безпечливо зняти питання конфлікту інтересів у цьому випадку, керівникам закладів охорони здоров'я потрібно визначити уповноваженими особами працівників, що не є посадовими особами. Тобто уповноваженою особою бажано визначити працівника, який не наділений адміністративно-господарськими та/або організаційно-розпорядчими функціями, що виключає можливість керувати персоналом або розпоряджатися державним і комунальним майном. Отже, уповноваженою особою з питань запобігання та виявлення корупції закладу охорони здоров'я бажано визначити юрисконсульта, економіста, бухгалтера або іншого рядового працівника, який не є посадовою особою, для уникнення конфлікту інтересів.

Також цікавим питанням визначення та функціонування уповноваженої особи з питань запобігання та виявлення корупції в закладах охорони здоров'я є дотримання названого принципу функціональної незалежності, адже відповідно до постанови Кабінету Міністрів України від 04.09.2013 р. № 706 і Методичних рекомендацій щодо діяльності уповноважених підрозділів (уповноважених осіб) з питань запобігання та виявлення корупції вказано, що на уповноважених осіб (підрозділів) заборонено покладення будь-яких додаткових функцій, які дуже складно виконати в умовах визначення уповноваженою особою штатного працівника такого закладу (що здійснюється дуже часто в умовах браку фінансування та кількості штатних одиниць) [7]. Звісно, якщо, наприклад, на юрисконсульта закладу охорони здоров'я додатково покладено виконання функцій уповноваженої особи з питань запобігання та виявлення корупції, то принцип функціональної незалежності не буде реалізовано. З іншого боку, якщо реалізувати законне право працівника на працю за сумісництвом і прийняти цього ж юрисконсульта на 0,5 ставки юрисконсультом або іншим спеціалістом за сумісництвом в цьому ж закладі охорони здоров'я, прописати та відповідним чином затвердити відповідну посадову інструкцію, що відповідає завданням, функціям, правам та обов'язкам уповноваженої особи з питань запобігання та виявлення корупції, то на ці 0,5 ставки буде досягнута функціональна незалежність.

В іншому, ще доцільнішому варіанті, для забезпечення антикорупційної діяльності в закладі охорони здоров'я

слід виділити окрему ставку юрисконсульта або економіста (іншого фахівця) з відповідно прописаною посадовою інструкцією. Або, якщо бути зовсім точним у правовому аспекті, потрібно до штатного розкладу ввести посаду «професіонал з антикорупційної діяльності», що передбачена Національним класифікатором України ДК 003:2010 «Класифікатор професій», який затверджений наказом Держспоживстандарту України від 28.07.2010 р. № 327 (з актуальними змінами) з кодом 2414.2., що належить до розділу Класифікатора «Професіонали» [8].

Методичні рекомендації також визначають кваліфікаційні вимоги до уповноваженої особи або працівників уповноваженого підрозділу. Так, антикорупціонери закладів охорони здоров'я повинні мати вищу юридичну або економічну освіту та, бажано, стаж роботи у правоохоронних органах та інституціях внутрішнього аудиту. Цими методичними рекомендаціями визначено також обставини, за наявності яких особа не може бути призначена керівником (працівником) уповноваженого підрозділу або визначена уповноваженою особою.

Відповідно до Методичних рекомендацій щодо діяльності уповноважених підрозділів (уповноважених осіб) з питань запобігання та виявлення корупції такими умовами є:

- досягнення 65-річного віку;
- визнання в установленому законом порядку недієздатною або такою, дієздатність якої обмежена;
- наявність судимості за вчинення умисного злочину, якщо така судимість не погашена або не знята в установленому законом порядку;
- позбавлення відповідно до рішення суду права займатися діяльністю, що пов'язана з виконанням функцій держави, або займати відповідні посади;
- наявність адміністративного стягнення за корупційне або пов'язане з корупцією правопорушення протягом 3 років від дня набуття відповідним рішенням суду законної сили;
- наявність громадянства іншої держави;
- непроходження спеціальної перевірки або ненадання згоди на її проведення;
- підпадання під заборону, що встановлена Законом України «Про очищення влади» [7].

Щодо останніх двох пунктів (з приводу спеціальної перевірки та очищення влади), аналізуючи Закони України «Про запобігання корупції» та «Про очищення влади», встановлено: до працівників юридичних осіб публічного права (а отже до працівників комунальних і державних закладів охорони здоров'я) названі норми не застосовуються, тобто спеціальна перевірка та перевірка згідно з Законом України «Про очищення влади» для цих працівників не передбачена. Вважаємо, що варто в методичних рекомендаціях ці норми додатково роз'яснити, аби помилково з них не випливали обов'язки проходження спеціальної перевірки уповноваженими особами з питань запобігання та виявлення корупції, в тому числі комунальних і державних закладів охорони здоров'я.

Серед внутрішніх антикорупційних документів, які потребують уваги, найважливішим, безумовно, є антикорупційна програма закладу охорони здоров'я. Частиною другою статті 62 Закону України «Про запобігання корупції» визначено, що в обов'язковому порядку антикорупційна програма затверджується керівниками:

1) державних, комунальних підприємств, господарських товариств (в яких державна або комунальна частка перевищує 50 %), де середньооблікова кількість працівників за звітний (фінансовий) рік перевищує 50 осіб, а обсяг валового доходу від реалізації продукції (робіт, послуг) за цей період перевищує 70 млн гривень;

2) юридичних осіб, які є учасниками попередньої кваліфікації, учасниками процедури закупівлі відповідно до Закону України «Про здійснення державних закупівель», якщо вартість закупівлі товару (товарів), послуги (послуг), робіт дорівнює або перевищує 20 млн гривень [5].

Це означає, що заклади охорони здоров'я, які реалізують свою діяльність у формі комунального некомерційного підприємства або казенного некомерційного підприємства, якщо їх середньооблікова кількість за звітний рік перевищує 50 осіб, а валовий дохід за рік перевищує 70 млн гривень, зобов'язані розробляти та затверджувати антикорупційну програму. Прогнозуємо, що таких закладів з обов'язком затвердити антикорупційну програму за типовою формою, що затверджена рішенням Національного агентства з питань запобігання корупції, нараховуватиметься по Україні чимало.

Звертаємо увагу, що з аналізованої норми виходить, що приватні заклади охорони здоров'я (до прикладу аптеки та інші суб'єкти господарювання, що здійснюють фармацевтичну діяльність), які є учасниками публічних закупівель товарів, робіт і послуг, вартість котрих дорівнює або перевищує 20 млн гривень, також зобов'язані мати розроблену та затверджену антикорупційну програму встановленої форми.

Для закладів, що не відповідають названим критеріям, наявність затвердженої антикорупційної програми, що відповідає затвердженій НАЗК формі, є не обов'язковим елементом антикорупційного менеджменту. Такі заклади можуть або взагалі не мати антикорупційної програми, або розробити та затвердити програму в довільній формі.

Зауважимо також, що в разі затвердження антикорупційної програми, є необхідність призначення особи, яка відповідальна за реалізацію антикорупційної програми. Така особа не є тотожною уповноваженою особою з питань запобігання та виявлення корупції. Статус особи, котра відповідальна за реалізацію антикорупційної програми, визначається ст. 64 Закону України «Про запобігання корупції» [5].

Одним із найважливіших антикорупційних документів у будь-якій юридичній особі, зокрема в закладах охорони здоров'я, є план заходів щодо запобігання корупції, що розробляється уповноваженою особою та затверджується керівником закладу. Відзначимо також, що цей план заходів не є тотожним антикорупційній програмі, методичні рекомендації передбачають наявність як першого, так

і другого антикорупційного документа. Хоча, на нашу думку, в цьому є елементи певного зайвого дублювання і двох уповноважених осіб (з реалізації антикорупційної програми та з питань запобігання і виявлення корупції), і двох антикорупційних документів (антикорупційної програми та плану заходів щодо запобігання корупції). Вважаємо, прогресивне антикорупційне законодавство має рухатися в напрямі, зокрема й анулювання зайвих дублювань в антикорупційних правовідносинах.

Ще одним обов'язковим документом з антикорупційної діяльності в юридичних особах, у тому числі в закладах охорони здоров'я, є звіт про оцінювання корупційних ризиків і заходи щодо їх усунення (мінімізацію). Обов'язкова наявність такого документа впливає зі змісту ч. 2 ст. 61 Закону України «Про запобігання корупції», якою передбачено, що керівник, засновники (учасники) юридичної особи забезпечують регулярне оцінювання корупційних ризиків в її діяльності та здійснюють відповідні антикорупційні заходи. Сама методологія оцінювання корупційних ризиків відсутня, однак варто використовувати під час визначення ризиків цього виду Методологію оцінювання корупційних ризиків у діяльності органів влади, що затверджена рішенням НАЗК від 02.12.2016 р. № 126. Згідно з цією методологією, бажано створити власну методологію оцінювання корупційних ризиків у кожному конкретному закладі та/або положення про комісію з визначення корупційних ризиків закладу охорони здоров'я, аби ці важливі питання були чітко внормованими.

Важливим документом є також етичний кодекс кожного конкретного закладу охорони здоров'я, адже сумлінне виконання етичних норм є запорукою запобігання корупції, оскільки етичні норми допомагають боротися з корупцією навіть на побутовому рівні, викоринювати корупцію на перших етапах, є ціннісними соціокультурними антикорупційними орієнтирами. Функціонування таких кодексів передбачено ст. 37 Закону України «Про запобігання корупції».

Можливим і бажаним у рамках антикорупційного менеджменту є створення інших локальних актів антикорупційного спрямування, що детально регламентують певні антикорупційні процедури (наприклад, Положення про запобігання та врегулювання конфлікту інтересів у діяльності посадових осіб закладів охорони здоров'я тощо).

Важливим питанням антикорупційного менеджменту є своєчасний перегляд та оновлення антикорупційних локальних документів.

Варто враховувати, що антикорупційні норми законодавства та антикорупційної програми мають бути імплементовані в інші локальні документи закладів охорони здоров'я (наприклад, положення про структурні підрозділи та організаційні процедури, антикорупційні застереження у господарсько-правових договорах і контрактах тощо).

Обов'язковими напрямками антикорупційної роботи є оцінювання корупційних ризиків і робота з питань запобігання та врегулювання конфлікту інтересів. Ці питання вже частково висвітлені, мають низку правових проблем

і є предметом окремих наукових досліджень. У межах цього дослідження треба наголосити на обов'язковості такого виду діяльності для юридичних осіб, зокрема в закладах охорони здоров'я (оцінювання корупційних ризиків обов'язкове для закладів охорони здоров'я всіх форм власності, запобігання та врегулювання конфлікту інтересів – для комунальних і державних закладів охорони здоров'я).

Щодо забезпечення відкритості та прозорості діяльності закладу охорони здоров'я, то це питання регулюється передусім ст. 60 Закону України «Про запобігання корупції», іншими нормативно-правовими актами [5]. Крім того, варто дотримуватися прозорості й у власне антикорупційній діяльності: на офіційному вебсайті закладу оприлюднювати інформацію щодо уповноваженої особи, контактні номери засобів зв'язку (бажано мобільного), адресу електронної пошти тощо; оприлюднювати антикорупційну програму, наказ про оцінювання корупційних ризиків, інші антикорупційні документи тощо.

Проведення освітніх антикорупційних заходів є обов'язковим нормативно визначеним елементом антикорупційного менеджменту, поживлення та поглиблення якого є доволі проблемним через відсутність освітніх програм для самих уповноважених. Вважаємо, що на рівні закладу охорони здоров'я актуальною є не тільки антикорупційна освіта працівників, але й антикорупційна освіта пацієнтів. Зустріч уповноваженої особи та керівника закладу охорони здоров'я з пацієнтами цього закладу щодо антикорупційних питань має бути звичайним антикорупційним освітнім заходом.

Здійснення належного управління інформацією про корупційні правопорушення в закладах охорони здоров'я означає, що така інформація в разі її отримання працівниками чи посадовими особами закладів охорони здоров'я має бути доведена до відома правоохоронних органів. Якщо ж ця інформація не була надана правоохоронним органам, настає адміністративна відповідальність за ст. 172⁹ Кодексу України про адміністративні правопорушення, суб'єктом якої (для закладів охорони здоров'я) є посадові особи закладів охорони здоров'я [9].

У межах антикорупційного менеджменту необхідно забезпечувати постійне ведення необхідних реєстрів і баз даних. До цих баз даних належать журнал консультацій з антикорупційних питань; журнал обліку осіб, яких притягнуто до юридичної відповідальності за корупційні чи пов'язані з корупцією правопорушення; журнал повідомлень про конфлікт інтересів; журнал повідомлень про корупційні правопорушення. Для зручності можна вести інші реєстри, наприклад, облік антикорупційних нормативно-правових актів.

Контроль і моніторинг ефективності антикорупційних заходів також є невіддільною складовою антикорупційного менеджменту в закладах охорони здоров'я. Цей вид діяльності покладається на уповноважених осіб (підрозділів) із питань запобігання та виявлення корупції закладів охорони здоров'я, а також підрозділи внутрішнього контролю.

Висновки

1. Антикорупційний менеджмент закладів охорони здоров'я є видом організаційно-розпорядчої діяльності керівників, засновників та уповноважених осіб (підрозділів) закладів охорони здоров'я всіх форм власності, що базується на правових нормах, спрямований на створення та функціонування ефективної системи запобігання, протидії корупції в закладах охорони здоров'я, а також контролю ефективності антикорупційних заходів.

2. Основними обов'язковими складовими антикорупційного менеджменту є визначення особи (підрозділу), яка відповідальна за запобігання та виявлення корупції в закладі охорони здоров'я, створення необхідних умов для її (його) успішної роботи; розроблення та затвердження необхідних внутрішніх документів із питань антикорупційної діяльності, їхнє постійне своєчасне оновлення; імплементацію антикорупційних норм в інші внутрішні документи закладу охорони здоров'я; оцінювання корупційних ризиків; забезпечення належного запобігання та врегулювання конфлікту інтересів; забезпечення відкритості, прозорості діяльності закладу охорони здоров'я; провадження антикорупційної освіти працівників закладу охорони здоров'я; здійснення належного управління інформацією про корупційні правопорушення; забезпечення постійного ведення необхідних реєстрів і баз даних; контроль і моніторинг за ефективністю антикорупційних заходів.

3. Деякі юридичні аспекти антикорупційного менеджменту потребують серйозного удосконалення. Наприклад, вважаємо за потрібне усунути певне дублювання функцій уповноважених осіб із питань запобігання та виявлення корупції та відповідальних осіб за реалізацію антикорупційної програми через внесення змін до Закону України «Про запобігання корупції». Так, відсутня методика провадження антикорупційної діяльності в юридичних особах приватного права (до яких належать приватні заклади охорони здоров'я), що потребує врегулювання на рівні Кабінету Міністрів України. Вважаємо за потрібне впровадити методологію здійснення антикорупційної діяльності саме в закладах охорони здоров'я (оскільки вони мають свою специфіку) на рівні Міністерства охорони здоров'я.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Аніщенко М. А., канд. юр. наук, доцент каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Анищенко М. А., канд. юр. наук, доцент каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Anishchenko M. A., PhD, Associated Professor of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] «Індекс сприйняття корупції»: Україна дещо зміцнила позиції. URL.: <https://www.radiosvoboda.org/a/29735869.html>
- [2] Українці назвали найбільш корупційні сфери. URL.: <https://www.rbc.ua/ukr/news/ukraintsy-nazvali-naibolee-korruptsiionnye-1544099504.html>
- [3] Яременко С., Яременко О. Антикорупційна програма як інструмент антикорупційного менеджменту державної організації. *Держслужба-вець*. 2016. №1. URL.: <https://i.factor.ua/ukr/journals/ds/2016/january/issue-1/article-14777.html>
- [4] Головкін Б. Антикорупційний менеджмент у митній справі. *Фіскальна політика в Україні в кримінально-правовому вимірі*: зб. тез доп. Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції, 26 квітня 2016. Вінниця: Нілан-ЛТД, 2016. С. 60–65. URL.: http://dspace.nlu.edu.ua/bitstream/123456789/11166/1/Golovkin_60-65.pdf
- [5] Про запобігання корупції: Закон України від 14.10.2014 р. №1700-VII. URL.: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1700-18>
- [6] Питання запобігання та виявлення корупції: Постанова Кабінету Міністрів України від 04.09.2013 р. №706. URL.: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/706-2013-%D0%BF>
- [7] Методичні рекомендації щодо діяльності уповноважених підрозділів (уповноважених осіб) з питань запобігання та виявлення корупції: затверджені рішенням НАЗК від 13.07.2017 р. №317. URL.: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0317884-17>
- [8] Національний класифікатор України ДК 003:2010 «Класифікатор професій»: затверджений наказом Держспоживстандарту України від 28.07.2010 р. №327 (з актуальними змінами). URL.: https://vk24.ua/useful_information/klasifikator-profesiy
- [9] Кодекс України про адміністративні правопорушення від 04.12.1984 р. №8073-X. URL.: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/80732-10>

References

- [1] «Index of Corruption Perception»: Ukraine has strengthened its position somewhat. Retrieved from <https://www.radiosvoboda.org/a/29735869.html> [in Ukrainian].
- [2] Ukrainians nazvali naibilsh koruptsiini sfery [Ukrainians called the most corrupt areas]. Retrieved from <https://www.rbc.ua/ukr/news/ukraintsy-nazvali-naibolee-korruptsiionnye-1544099504.html> [in Ukrainian].
- [3] Yaremenko, S., & Yaremenko, O. (2016) Antykoruptsiina prohrama yak instrument antykoruptsiinoho menedzhmentu derzhavnoi orhanizatsii [Anticorruption program as an instrument of anti-corruption management of a state organization]. *Derzhsluzhbovecy*, 1. Retrieved from <https://i.factor.ua/ukr/journals/ds/2016/january/issue-1/article-14777.html> [in Ukrainian].
- [4] Golovkin, B. (2016) Antykoruptsiinyi menezhment u mytnii spravi [Anticorruption management in customs]. *Fiskalna polityka v Ukraini v kryminalno-pravovomu vymiri* Abstracts of Papers of the All-Ukrainian Scientific and Praktical Conference, Retrieved from http://dspace.nlu.edu.ua/bitstream/123456789/11166/1/Golovkin_60-65.pdf [in Ukrainian].
- [5] (2014) Zakon Ukrainy «Pro zapobihannia koruptsii» vid 14.10.2014 r. №1700-VII [Law of Ukraine «On Prevention of Corruption» from October 14, 2014, №1700-VII]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1700-18#n649> [in Ukrainian].
- [6] (2013) Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy «Pytannia zapobihannia ta vyavlennia koruptsii» vid 04.09.2013 r. №706 [Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine «Issues of prevention and detection of corruption» from September 4, 2013 №706]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/706-2013-%D0%BF> [in Ukrainian].
- [7] (2017) Metodichni rekomendatsii shchodo diialnosti upovnovazhenykh pidrozdiliv (upovnovazhenykh osib) z pytan zapobihannia ta vyavlennia koruptsii vid 13.07.2017 r. №317. [Methodical recommendations on the activities of authorized subdivisions (authorized persons) on prevention and detection of corruption from July 31, 2017, №317]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0317884-17> [in Ukrainian].
- [8] (2010) Natsionalnyi klasyfikator Ukrainy DK 003:2010 «Klasyfikator profesii», zatverdzhenyi nakazom Derzhspozhyvstandartu Ukrainy vid 28.07.2010 r. №327 (z aktualnymy zminamy). [National Classifier of Ukraine DK 003: 2010 «Classifier of Occupations», approved by the Order of State Committee of Ukraine for Technical Regulation and Consumer Policy of Ukraine dated July 28, 2010 №327 (with actual changes)]. Retrieved from https://vk24.ua/useful_information/klasifikator-profesiy [in Ukrainian].
- [9] (1984) Kodeks Ukrainy pro administratyvni pravoporushennia vid 04.12.1984 r. №8073-X [Code of Ukraine on Administrative Offenses from December 4, 1984, №8073-X]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/80732-10> [in Ukrainian].



Організація діяльності аптек

О. С. Соловійов

Межрегіональна академія управління персоналом, м. Київ, Україна

Мета роботи – визначення проблемних аспектів щодо правового та нормативного забезпечення організації діяльності аптек, формулювання пропозицій щодо його вдосконалення.

Матеріали та методи. Матеріал дослідження – чинні нормативно-правові акти та нормативні документи, що регламентують діяльність аптечних закладів. Використовували методи інформаційного пошуку, аналізу, систематизації та узагальнення.

Висновки. На підставі аналізу можна зробити висновок, що система організації здійснення аптечної діяльності є зарегульованою, окремі нормативно-правові акти продубльовано в нормативних документах. Однак окремі питання провадження діяльності залишилися поза увагою, зокрема, у спеціальних нормативно-правових актах не врегульовано питання щодо побудови та структури системи управління якості саме в аптечних закладах, хоча зазначена система є предметом державного контролю. Враховуючи це, термінового вирішення потребує питання систематизації нормативно-правової документації щодо організації діяльності аптечних закладів у напрямі узгодження норм, усунення дублювання, колізій, прогалін. У регулюванні будь-якого процесу, відносин основною складовою має стати не кількість, а якість. Тому регулювання діяльності аптек, що безпосередньо пов'язане зі здійсненням державою та суспільством найважливішої функції – захисту життя та здоров'я людини, має бути здійснене належним чином на законодавчому рівні.

Организация деятельности аптек

А. С. Соловьев

Цель работы – определение проблемных аспектов по правовому и нормативному обеспечению организации деятельности аптек, формулирование предложений по его совершенствованию.

Материалы и методы. Материал исследования – действующие нормативно-правовые акты и нормативные документы, регламентирующие деятельность аптечных учреждений. Использованы методы информационного поиска, анализа, систематизации и обобщения.

Выводы. На основании проведенного анализа можно сделать вывод, что система организации осуществления аптечной деятельности является зарегулированной, отдельные нормативно-правовые акты продублированы в нормативных документах. Однако некоторые вопросы осуществления деятельности остались без внимания, в частности, в специальных нормативно-правовых актах не урегулирован вопрос построения и структуры системы управления качеством именно в аптечных заведениях, хотя указанная система является предметом государственного контроля. Учитывая изложенное, срочного решения требует вопрос систематизации нормативно-правовой документации по организации деятельности аптечных учреждений в направлении согласования норм, устранения дублирования, коллизий, пробелов. В регулировании любого процесса, отношений основной составляющей должно быть не количество, а качество. Поэтому регулирование деятельности аптек, непосредственно связанное с осуществлением государством и обществом важнейшей функции – защитой жизни и здоровья человека, должно быть осуществлено должным образом на законодательном уровне.

Ключевые слова: деятельность аптек, нормативно-правовые акты, лекарственные средства, торговля.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 215–221

Organization of pharmacy

O. S. Soloviov

The aim of work – definition of problematic aspects concerning the legal and normative provision of the organization of the pharmacy's activity, the formulation of proposals for its improvement.

Materials and methods. The materials of the research are modern regulatory acts and technical documents regulating the activities of pharmacies. The methods of information retrieval, analysis, systematization and generalization were used.

ВІДОМОСТІ
ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/171237>

УДК: 615.1.661.12
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.2.171237

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 215–221

Ключові слова: діяльність аптек, нормативно-правові акти, лікарські засоби, торгівля.

E-mail: a.soloviov71@gmail.com

Надійшла до редакції: 02.04.2019 // Після доопрацювання: 15.04.2019 // Прийнято до друку: 06.05.2019

Conclusions. On the basis of the carried-out analysis, it can be concluded that the system of organization of pharmacy activity is regulated, separate normative-legal acts are duplicated in normative documents. On the other hand, some issues of implementation of activities remained neglected, in particular, the special legal acts did not regulate the question of the construction and structure of the quality management system at the pharmacy facilities, although this system is subject to state control. Taking into account the above, an urgent solution arises the issue of systematization of regulatory documents on the organization of pharmacy establishments in the direction of harmonization of norms, elimination of duplication, collisions, gaps. In the regulation of any process, relations should not be quantity, but quality. The regulation of the activities of pharmacies, which is directly related to the state and society's implementation of the most important function – protection of human life and health – must be carried out properly at the legislative level.

Key words: pharmacies, organization and administration, drugs, trade.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (2), 215–221

Організація аптечної діяльності регламентується низкою нормативно-правових актів і нормативних документів. Аналіз цих джерел показує наявність у них невизначених питань, невідповідність (колізії), дублювання норм тощо. Хоча окремі дослідники звертали увагу на такі факти [1,2], але їхнє дослідження залишилося поза увагою правотворчих і правозастосовних органів.

Прикладом є невідповідність Державних будівельних норм (ДБН), зокрема ДБН В.2.2-10:2017 щодо кількості, складу приміщень, їхньої площі та ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, гуртової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів), що затверджені постановою Кабінету Міністрів України від 30.11.2016 № 929 (розділ «Роздрібна торгівля лікарськими засобами, вимоги щодо провадження господарської діяльності з виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки») [3]. Водночас Держлікслужба чітко контролює вимоги, викладені у ДБН В.2.2-40:2018 щодо проектування пандусів, спеціальних підйомачів та інших засобів доступності для людей із порушеннями опорно-рухового апарату; тактильних та візуальних елементів доступності: тактильної підлогової плитки, інформаційних таблиць, позначень шрифтом Брайля, аудіопокажчиків для людей із порушеннями зору; іншого візуального інформування, дублювання важливої звукової інформації текстами, організації сурдоперекладу, використання систем звукопідсилення для людей із порушеннями слуху тощо [4].

Можна також навести приклади невідповідності найменувань посад фармацевтичних працівників, названих у нормативно-правових актах Міністерства охорони здоров'я та Класифікаторі професій ДК 003:2010 тощо.

Все це актуалізує дослідження організаційно-правових засад діяльності аптечних закладів для її вдосконалення, що безпосередньо пов'язано з життям і здоров'ям людей.

Мета роботи

Визначення проблемних аспектів щодо правового та нормативного забезпечення організації діяльності аптек, формулювання пропозицій щодо його вдосконалення.

Матеріали і методи дослідження

Матеріал дослідження – чинні нормативно-правові акти та нормативні документи, що регламентують діяльність

аптечних закладів. Використовували методи інформаційного пошуку, аналізу, систематизації та узагальнення.

Результати

Для вичерпного дослідження організаційних проблем створення аптечних закладів і здійснення ними діяльності вважаємо за доцільне проаналізувати нормативно-правові акти та нормативні документи загального спрямування щодо здійснення аптечної діяльності (роздрібною торгівлі лікарськими засобами).

Зрозуміло, що ст. 42 (право на підприємницьку діяльність, яка не заборонена законом) та ст. 49 (право на охорону здоров'я, медичну допомогу та медичне страхування) Конституції України [5] є основоположними в організаційно-правовому забезпеченні аптечної діяльності. Іншим впливовим документом є кодифікований акт – Основи законодавства України про охорону здоров'я (в частині кваліфікації персоналу, а також прав та обов'язків фармацевтичних працівників (ст. 74 – заняття медичною та фармацевтичною діяльністю; ст. 75 – підготовка, перепідготовка та підвищення кваліфікації медичних і фармацевтичних працівників; ст. 77 – професійні права та пільги медичних і фармацевтичних працівників; ст. 78 – професійні обов'язки медичних і фармацевтичних працівників; ст. 78¹ – обмеження, що встановлені для медичних і фармацевтичних працівників під час здійснення ними професійної діяльності) [6]. Суттєвий вплив на організацію аптечної діяльності щодо організаційно-правових форм суб'єктів роздрібною торгівлі лікарськими засобами забезпечує Закон України «Про внесення змін до Податкового кодексу України та деяких інших законодавчих актів України щодо покращення адміністрування та перегляду ставок окремих податків і зборів» [7], щодо обов'язковості використання реєстраторів розрахункових операцій шляхом внесення доповнень до Закону України «Про застосування реєстраторів розрахункових операцій у сфері торгівлі, громадського харчування та послуг» [8] і щодо удосконалення процедури повернення лікарських засобів і виробів медичного призначення шляхом внесення доповнень до Закону України «Про захист прав споживачів» [9]. Факт обов'язковості використання реєстраторів розрахункових операцій ставить під сумнів доцільність здійснення роздрібною аптечної діяльності з боку фізичних осіб – підприємців, які були більш-менш конкурентоздатними саме у зв'язку з можливістю невикористання реєстраторів розрахункових операцій.

Окремі аспекти організації та здійснення аптечної діяльності регламентовані на законодавчому рівні. Опрацювання цих документів дає таку узагальнену картину:

1. Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. (розділ III – виробництво лікарських засобів; розділ IV – державний контроль якості лікарських засобів; розділ VI – реалізація лікарських засобів) [10].

2. Закон України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення» від 24.02.1994 р. (ст. 15 – вимоги до проектування, будівництва, розробки, виготовлення і використання нових засобів виробництва та технологій) [11].

3. Закон України «Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори» від 15.02.1995 р. (ст. 21 – діяльність з використання наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у медичній практиці; ст. 25 – зберігання наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів; ст. 27 – придбання, реалізація наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів; ст. 28 – рецепти на наркотичні засоби і психотропні речовини; ст. 29 – порядок обігу прекурсорів, включених до таблиці IV Переліку) [12].

4. Закон України «Про метрологію та метрологічну діяльність» від 05.06.2014 р. (ст. 17 – перевірка засобів вимірювальної техніки, що перебувають в експлуатації; ст. 20 – метрологічний нагляд та його види) [13].

5. Закон України «Про ліцензування видів господарської діяльності» від 02.03.2015 р. № 222-VIII (ст. 5 – експертно-апеляційна рада з питань ліцензування; ст. 7 – перелік видів господарської діяльності, що підлягають ліцензуванню; ст. 9 – ліцензійні умови; ст. 16 – анулювання ліцензії) [14].

6. Закон України «Про основні засади державного нагляду (контролю) у сфері господарської діяльності» від 05.04.2007 р. (ст. 6 – позапланові заходи зі здійснення державного нагляду (контролю); ст. 13 – рішення про відбір зразків продукції; ст. 14 – порядок відбору зразків продукції; ст. 16 – витрати, пов'язані з відбором, доставкою та проведенням експертизи (випробування) зразків продукції) [15] тощо.

Серед названих законодавчих актів найбільшу увагу слід приділити Закону України «Про лікарські засоби», який нині не відповідає зобов'язанням України, що викладені в Законі України «Про ратифікацію Угоди про асоціацію між Україною, з однієї сторони, та Європейським Союзом, Європейським співтовариством з атомної енергії і їхніми державами-членами, з іншої сторони», набрав чинності 27.09.2014 р. [16]. У цьому контексті цікавим є законопроект «Про особливості імплементації окремих положень законодавства Європейського Союзу щодо обігу лікарських засобів» № 4465 від 18.04.2016 р. [17]. У ньому, крім положень Директиви № 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради «Кодекс Співтовариства відносно лікарських засобів (для застосування людиною)», були враховані й інші акти вторинного права ЄС, зокрема Директива № 2004/23/ЄС Європейського Парламенту та Ради «Про встановлення стандартів

якості та безпеки для донорства, отримання, перевірки, обробки, консервації, зберігання та поширення тканин і клітин людини»; Директива № 2001/20/ЄС Європейського Парламенту та Ради «Про наближення законів, постанов та адміністративних положень держав-членів стосовно запровадження належної клінічної практики при проведенні клінічних досліджень лікарських засобів для застосування людиною»; Директива № 2003/94/ЄС Європейського Парламенту та Ради «Про встановлення принципів і настанов належної виробничої практики щодо лікарських засобів для застосування людиною та досліджуваних лікарських засобів для застосування людиною»; Постанова (ЄС) № 1394/2007 Європейського Парламенту і Ради «Про лікарські засоби прогресивної терапії, що вносить зміни до Директиви 2001/83/ЄС і до Постанови (ЄС) № 726/2004»; Постанова (ЄС) № 141/2000 Європейського Парламенту і Ради «Про орфанні лікарські засоби»; Постанова (ЄС) № 1901/2006 Європейського Парламенту і Ради «Про лікарські засоби для педіатричного застосування та що вносить зміни у постанову (ЄС) № 1768/92, директиву 2001/20/ЄС, директиву 2001/83/ЄС та постанову (ЄС) № 726/2004»; Постанова (ЄС) № 726/2004 Європейського Парламенту і Ради «Про встановлення процедур Спільноти для отримання торгової ліцензії та нагляду за обігом лікарських засобів, що призначені для людей і застосовуються у ветеринарії, а також створення Європейського агентства з лікарських засобів» [18].

На думку фахівців, одним з основних досягнень процесу імплементації можна вважати встановлення єдиного правового режиму провадження діяльності на ринку лікарських засобів за суб'єктним складом. Нині, як відомо, для низки розвинутих країн встановлений спеціальний пільговий режим діяльності на ринку лікарських засобів України, внаслідок чого вітчизняні суб'єкти фармацевтичної діяльності перебувають у не однакових умовах з окремими іноземними фармацевтичними компаніями [19]. У цьому контексті є можливість встановлення необхідного правового режиму інтелектуальної власності щодо ліків, що впливає також на доступність ліків для пацієнтів, а також встановлює можливість забезпечення конкурентоздатності для лікарських засобів вітчизняного виробництва [20].

Питання юридичної відповідальності за правопорушення при здійсненні аптечної діяльності регламентуються Кодексом України про адміністративні правопорушення, зокрема ст. 42⁴ – продаж лікарських засобів без рецепта в заборонених законодавством випадках; ст. 44 – незаконні виробництво, придбання, зберігання, перевезення, пересилання наркотичних засобів або психотропних речовин без мети збуту в невеликих розмірах; ст. 44² – порушення обмежень, встановлених для медичних і фармацевтичних працівників під час здійснення ними професійної діяльності; ст. 167 – введення в обіг або реалізація продукції, що не відповідає вимогам стандартів; ст. 168¹ – виконання робіт, надання послуг громадянам-споживачам, які не відповідають вимогам стандартів, норм і правил;

ст. 170 – недодержання стандартів під час транспортування, зберігання та використання продукції (крім харчових продуктів); ст. 188¹⁰ – невиконання законних вимог посадових осіб центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів [21].

Серед постанов Кабінету Міністрів України в аптечній діяльності треба застосовувати: «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів) від 30.11.2016 р. № 929 (розділ «Роздрібна торгівля лікарськими засобами, вимоги щодо провадження господарської діяльності з виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки»); «Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів» від 06.05.2000 р. № 770; «Про затвердження Порядку провадження діяльності, пов'язаної з обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, та контролю за їх обігом» від 03.06.2009 р. № 589; «Про затвердження переліку професій, виробництв та організацій, працівники яких підлягають обов'язковим профілактичним медичним оглядам, порядку проведення цих оглядів та видачі особистих медичних книжок» від 23.05.2001 р. № 559 (п. 23 та 23¹ Переліку); «Про затвердження Положення про Державний реєстр лікарських засобів» від 31.03.2004 р. № 411; «Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)» від 26.05.2005 р. № 376; «Про затвердження Порядку здійснення державного контролю якості лікарських засобів, що ввозяться в Україну» від 14.09.2005 р. № 902; «Про затвердження Порядку провадження торговельної діяльності та правил торговельного обслуговування на ринку споживчих товарів» від 15.06.2006 р. №833 (звернути увагу на розділ «Правила торговельного обслуговування споживачів (покупців)»); «Про затвердження гранично допустимої кількості наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, що містяться в препаратах» від 10.10.2007 р. № 1203; «Про заходи щодо стабілізації цін на лікарські засоби» від 17.10.2008 р. № 955; «Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і виробу медичного призначення» від 25.03.2009 р. № 333; «Деякі питання державного контролю якості лікарських засобів» від 03.02.2010 р. № 260 (слід звернути увагу на Порядок відбору зразків лікарських засобів для лабораторного аналізу під час здійснення державного контролю якості таких засобів) [22].

Але найбільш суперечливими в контексті порівняння з нормативними документами є накази Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України: «Про затвердження критеріїв віднесення лікарських засобів, що містять малу кількість наркотичних засобів або психотропних речовин і прекурсорів, до категорії лікарських засобів, які відпускаються без рецептів» від 14.05.2003 р.

№ 210; «Про затвердження Переліків отруйних та сильнотоксичних лікарських засобів» від 17.08.2007 р. № 490; «Про організацію зберігання різних груп лікарських засобів і виробів медичного призначення в аптеках від 16.03.1993 р. № 44 (має рекомендаційний характер); «Про подальше удосконалення системи післядипломної підготовки лікарів (провізорів)» від 22.07.1993 р. № 166; «Про затвердження Положення про проведення іспитів на передатестаційних циклах» від 18.05.1994 р. № 73; «Про вдосконалення атестації провізорів та фармацевтів» від 12.12.2006 р. № 818; «Щодо організації проведення обов'язкових профілактичних медичних оглядів працівників окремих професій, виробництв і організацій, діяльність яких пов'язана з обслуговуванням населення і може призвести до поширення інфекційних хвороб» від 23.07.2002 р. № 280; «Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад та посад молодших спеціалістів з фармацевтичною освітою у закладах охорони здоров'я» від 28.10.2002 р. № 385; «Про затвердження Правил утилізації та знищення лікарських засобів» від 24.04.2015 р. № 242; «Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків» від 19.07.2005 р. № 360; «Про затвердження Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів» від 15.05.2006 р. №275; «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів» від 16.09.2011 р. № 595; «Про затвердження Порядку встановлення заборони (тимчасової заборони) та поновлення обігу лікарських засобів на території України» від 22.11.2011 р. № 809; «Про затвердження Переліку товарів, які мають право придбавати та продавати аптечні заклади та їх структурні підрозділи» від 06.07.2012 р. № 498 (у редакції наказу МОЗ України 23.11.2015 р. № 764); «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів» від 02.04.2018 р. № 599; «Про деякі питання заборони рекламування лікарських засобів» від 06.06.2012 р. № 422; «Про затвердження протоколів провізора (фармацевта)» від 11.10.2013 р. № 875; «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною торгівлі» від 29.09.2014 р. № 677 (розділ 2 – організація проведення вхідного контролю якості лікарських засобів в аптеках (роздрібна торгівля)); «Про затвердження реєстру гранично оптово-відпускних цін на лікарські засоби» від 25.03.2017 р. № 325; «Про затвердження форми примірною договору про відшкодування витрат, понесених у зв'язку з відпуском лікарських засобів, вартість яких повністю чи частково відшкодовується» від 25.03.2017 р. № 326 [22].

Крім того, деякі нормативно-правові акти продубльовано в нормативних документах, що не підлягають реє-

страції в органах юстиції. До таких документів належать настанова «Лікарські засоби. Належна практика зберігання. СТ-Н МОЗ України 42-5.1:2011» (в редакції наказу МОЗ № 634 від 03.10.2011); настанова «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції. СТ-Н МОЗ України 42-5.0:2014» (в редакції наказу МОЗ від 22.08.2014 р. № 593); Про затвердження настанови «Належна аптечна практика: стандарти якості аптечних послуг від 30.05.2013 р. № 455; Про затвердження і введення в дію Державної фармакопеї України (II видання) від 08.12.2015 р. № 830; Державні будівельні норми. Будинки і споруди. Заклади охорони здоров'я. ДБН В.2.2-10:2017. Видання офіційне (звернути увагу на розділ 1.4.); ДБН щодо обов'язкового створення безбар'єрного простору в Україні для маломобільних груп населення, а саме ДБН В.2.2-40:2018 «Будинки і споруди. Інклюзивність будівель і споруд. Основні положення» (норми офіційно набрали чинності з 01.04.2019 р.); Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників. Випуск 78 «Охорона здоров'я». Затверджено наказом МОЗ України від 29.03.2002 р. № 117 (звернути увагу на розділ «Професіонали в галузі фармації»); Національний класифікатор України. Класифікатор професій ДК 003:2010. Наказ Держспоживстандарту України від 28.07.2010 р. № 327 [22].

Варто звернути увагу на стандарт ISO 9001:2000 «Системи управління якістю. Вимоги» – міжнародний стандарт, який встановлює вимоги до системи менеджменту якості. На підставі цього документа доречно розробити локальні акти (стандартні операційні процедури (СОП), різноманітні інструкції, які детально описують послідовність робіт на аптечному підприємстві), що забезпечують належну діяльність підпорядкованих аптечних закладів та їхніх структурних підрозділів як закладів охорони здоров'я і відповідають міжнародним стандартам ISO: СОП №01 «Умови і правила експлуатації засобів вимірювань та контролю умов зберігання лікарських засобів в аптечних закладах» (СОП №01); СОП №02 «Порядок проведення вхідного контролю якості лікарських засобів в аптечній мережі» (СОП №02); СОП №03 «Порядок постачання лікарських засобів в аптечну мережу» (СОП №03); СОП №04 «Порядок роботи з розпорядженнями Держлікслужби України» (СОП №04); СОП №05 «Порядок зберігання різних груп лікарських засобів в аптечних закладах» (СОП №05); СОП №06 «Порядок руху товару в аптечній мережі» (СОП №06); СОП №07 «Транспортування лікарських засобів в аптечній мережі» (СОП №07); СОП №08 «Порядок повернення лікарських засобів постачальнику» (СОП №08); СОП №09 «Контроль на відсутність комах, гризунів та інших амбарних шкідників»; СОП №10 «Система навчання персоналу на підприємстві» (СОП №10); СОП №11 «Порядок проведення самоінспекції в аптечній мережі» (СОП №11) [22].

Названими документами реалізується система якості продукції підприємства, чітко визначені окремі процеси в роботі аптечної мережі, встановлена їхня послідовність і логічний перехід від попереднього до наступного, встановлені за посадами виконавці та контролери тощо.

Висновки

1. На підставі аналізу можна зробити висновок, що система організації здійснення аптечної діяльності зарегульована, окремі нормативно-правові акти продубльовано в нормативних документах. З іншого боку, деякі питання провадження діяльності залишилися поза увагою, зокрема у спеціальних нормативно-правових актах не врегульовано питання щодо побудови та структури системи управління якістю саме в аптечних закладах, хоча ця система є предметом державного контролю.

2. Враховуючи наведене, термінового вирішення потребує питання систематизації нормативно-правової документації щодо організації діяльності аптечних закладів у напрямі узгодження норм, усунення дублювання, колізій, прогалин. У регулюванні будь-якого процесу, відносин основною складовою має стати не кількість, а якість. Тому регулювання діяльності аптек, що безпосередньо пов'язане зі здійсненням державою та суспільством найважливішої функції – захисту життя та здоров'я людини, має виконуватися належним чином на законодавчому рівні.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Соловійов О. С., д-р фарм. наук, д-р мед. наук, доцент, зав. каф. організації та клінічної фармації, Межрегіональна академія управління персоналом, м. Київ, Україна.

Сведения об авторе:

Соловьев А. С., д-р фарм. наук, д-р мед. наук, доцент, зав. каф. организации и клинической фармации, Межрегиональная академия управления персоналом, г. Киев, Украина.

Information about author:

Soloviov O. S., PhD, MD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacy, Interregional Academy Personnel Management, Kyiv, Ukraine.

Список літератури

- [1] Пашков В. М. Монополізація аптечних мереж: наслідки та перспективи. *Аптека*. 2018. №26(1147). С. 6–7.
- [2] Ціленко В. А. Державні будівельні норми в системі організаційно-господарського впливу на суб'єктів фармацевтичної діяльності. *Теоретико-правові засади формування сучасного медичного права в Україні: матеріали Другої Всеукраїнської науково-практичної конференції*, 18 жовтня 2013 р. Полтава: Техсервіс, 2013. С. 69–71.
- [3] Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів) : Постанова Кабінету Міністрів України від 30.11.2016 № 929. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-n>
- [4] Приходько О. Контроль якості, ДБН та кваліфікація персоналу аптеки в сільській місцевості на порядку денному Громадської ради при Держлікслужбі. *Аптека*. 2019. №15(1186). С. 7.
- [5] Конституція України : прийнята на 5 сесії Верховної Ради від 28.06.1996 р. № 254к/96-ВР. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/254k/96-vr>
- [6] Основи законодавства України про охорону здоров'я : Закон України від 19.11.1992 р. №2801-XII. URL.: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>
- [7] Про внесення змін до Податкового кодексу України та деяких інших

- законодавчих актів України щодо покращення адміністрування та перегляду ставок окремих податків і зборів : Закон України від 23.11.2018 р. №2628-VIII. URL.: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2628-19>
- [8] Про застосування реєстраторів розрахункових операцій у сфері торгівлі, громадського харчування та послуг : Закон України від 06.07.1995 р. №265/95-ВР. URL.: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/265/95-вр>
- [9] Про захист прав споживачів: Закон України від 12.05.1991 р. №1023-XII. URL.: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/1023-12>
- [10] Про лікарські засоби : Закон України від 04.04.1996 р. №123/96-ВР. URL.: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/123/96-вр>
- [11] Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення : Закон України від 24.02.1994 р. №4004-XII. URL.: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/4004-12>
- [12] Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори : Закон України від 15.02.1995 р. №60/95-ВР. URL.: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/60/95-вр>
- [13] Про метрологію та метрологічну діяльність : Закон України від 05.06.2014 р. №1314-VII. URL.: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1314-18/ed20140605>
- [14] Про ліцензування видів господарської діяльності: Закон України від 02.03.2015 р. №222-VIII. URL.: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/222-19>
- [15] Про основні засади державного нагляду (контролю) у сфері господарської діяльності : Закон України від 05.04.2007 р. №877-V. URL.: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/877-16/>
- [16] Про ратифікацію Угоди про асоціацію між Україною, з однієї сторони, та Європейським Союзом, Європейським співтовариством з атомної енергії і їхніми державами-членами, з іншої сторони : Закон України від 16.04.2014 р. №1578-VII. URL.: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1678-18>
- [17] Законопроект «Про особливості імплементації окремих положень законодавства Європейського Союзу щодо обігу лікарських засобів» від 18.04.2016 р. №4465 URL.: http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_1?pf3511=58784
- [18] Угода про асоціацію між Україною та ЄС: соціально-трудовий вимір. Книга перша: збірник актів законодавства України та *acquis communautaire* / упоряд. З. Я. Козак. Львів: Суспільство і довкілля, 2015. 1144 с.
- [19] Пашков В. М. Правове забезпечення імплементації законодавства ЄС щодо обігу лікарських засобів. *Медичне право*. 2016. №2(18). С. 55–62.
- [20] Pashkov V. M., Golovanova I. A., Olefir A. A. The impact of the legal regime of intellectual property protection in the pharmaceutical market. *Wiadomości Lekarskie*. 2016. T. LXIX. №3 (cz. II). P. 582–586.
- [21] Кодекс України про адміністративні правопорушення від 07.12.1984 р. №8073-X. URL.: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/80731-10> (дата звернення 10.05.2019).
- [22] Міністерство охорони здоров'я України. Офіційний сайт. Документи. URL.: <http://moz.gov.ua/dokumenty> (дата звернення 11.05.2019).
- [4] Pryhodko, O. (2019) Kontrol yakosti, DBN ta kvalifikatsiia personalu apteki v silskii mistsevoli na poriadku dennomu Hromadskoi rady pry Derzhliksluzhbi [Quality control, DBN and the qualification of pharmacy staff in the countryside on the agenda of the Public Council under the State Service of Internal Affairs]. *Apteka*, 15(1186), 7. [in Ukrainian].
- [5] (1996) *Konstytutsiia Ukrainy [The Constitution of Ukraine]*, Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/254r/96-вр> [in Ukrainian].
- [6] Zakon Ukrainy «Osnovy zakonodavstva Ukrainy pro okhoronu zdorovia» vid 19.11.1992 р. №2801-XII [Law of Ukraine «Fundamentals of Ukrainian Legislation on Health Care» from November 19, 1992, №2801-XII] Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12> [in Ukrainian].
- [7] Zakon Ukrainy «Pro vnesennia zmin do Podatkovoho kodeksu Ukrainy ta deiakykh inshykh zakonodavchykh aktiv Ukrainy shchodo pokrashchennya administruvannya ta perehyadu stavok okremykh podatkov i zboriv» vid 23.11.2018 r. №2628-VIII [Law of Ukraine «On Amendments to the Tax Code of Ukraine and some other legislative acts of Ukraine on improving the administration and revision of rates of individual taxes and fees» from November 23, 2018, №2628-VIII] Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2628-19> [in Ukrainian].
- [8] Zakon Ukrainy «Pro zastosuvannia reiestratoriv rozrakhunkovykh operatsii u sferi torhivli, hromadskoho kharchuvannia ta posluh» vid 06.07.1995 r. №265/95-VR [Law of Ukraine «On the Application of Registrars of Settlement Operations in the Field of Trade, Catering and Services» from July 6, 1995, №265/95-VR] Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/265/95-вр> [in Ukrainian].
- [9] Zakon Ukrainy «Pro zakhyst prav spozhyvachiv» vid 12.05.1991 r. №1023-XII [Law of Ukraine «On Protection of Consumer Rights» from May 12, 1991, №1023-XII] Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/1023-12> [in Ukrainian].
- [10] Zakon Ukrainy «Pro likarski zasoby» vid 04.04.1996 r. №123/96-VR [Law of Ukraine «On Medicines» from April 4, 1996, №123/96-VR] Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/123/96-вр> [in Ukrainian].
- [11] Zakon Ukrainy «Pro zabezpechennia sanitarnoho ta epidemichnoho blahopoluchchia naseleennia» vid 24.02.1994 r. №4004-XII [Law of Ukraine «On ensuring sanitary and epidemiological well-being of the population» from February 24, 1994, №4004-XII] Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/4004-12> [in Ukrainian].
- [12] Zakon Ukrainy «Pro narkotychni zasoby, psykhotropni rehovyny i precursory» vid 15.02.1995 r. №60/95-VR [Law of Ukraine «On Narcotic Drugs, Psychotropic Substances and Precursors» from February 15, 1995, №60/95-VR] Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/60/95-вр> [in Ukrainian].
- [13] Zakon Ukrainy «Pro metrolohiu ta metrolohichnu diialnist» vid 05.06.2014 r. №1314-VII [Law of Ukraine «On metrology and metrological activity» from June 5, 2014, №1314-VII] Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1314-18/ed20140605> [in Ukrainian].
- [14] Zakon Ukrainy «Pro litsenzuvannia vydiv hospodarskoi diialnosti» vid 02.03.2015 r. №222-VIII [Law of Ukraine «On Licensing of Types of Economic Activities» from March 2, 2015, №222-VIII] Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/222-19> [in Ukrainian].
- [15] Zakon Ukrainy «Pro osnovni zasady derzhavnoho nahliadu (kontroliu) u sferi hospodarskoi diialnosti» vid 05.04.2007 r. №877-V [Law of Ukraine «On the Basic Principles of State Supervision (Control) in the Field of Economic Activity» from April 5, 2007, №877-V] Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/877-16> [in Ukrainian].
- [16] Zakon Ukrainy «Pro ratyfikatsiiu Uhody pro asotsiatsiiu mizh Ukrainoiu, z odnii storony, ta Yevropeiskym Soiuzom, Yevropeiskym spivtovarystvom z atomnoi enerhii i yikhnimi derzhavamy-chlenamy, z inshoi storony» vid 16.04.2014 r. №1578-VII [Law of Ukraine «On ratification of the Association Agreement between Ukraine, on the one hand, and the European Union, the European Atomic Energy Community and their Member States, on the other hand» from April 16, 2014, №1578-VII] Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1678-18> [in Ukrainian].
- [17] Законопроект «Про особливості імплементації окремих положень законодавства Європейського Союзу щодо обігу лікарських засобів» від 18.04.2016 р. №4465 [Bill «On the peculiarities of the implementation of certain provisions of the European Union legislation on the circulation of medicinal products» from April 18, 2016, №4465] Retrieved from http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_1?pf3511=58784 [in Ukrainian].

- [18] (2015) Uhoda pro asotsiatsiiu mizh Ukrainoiu ta YES: sotsialno-trudovyi vymir [Agreement on Association between Ukraine and the EU: Social and Labor Dimension]. *Knyha persha: zbirnyk aktiv zakonodavstva Ukrainy ta acquis communautaire*, Z. Ya. Kozak (uporiadnyk). Lviv: Suspilstvo i dovkillia. [in Ukrainian].
- [19] Pashkov, V. M. (2016) Pravove zabezpechennia implementatsii zakonodavstva YeS shodo obihu likarskyh zasobiv [Legal framework for the implementation of EU legislation on the circulation of medicines]. *Medychno pravo*, 2(18), 55–62. [in Ukrainian].
- [20] Pashkov, V. M., Golovanova, I. A., & Olefir, A. A. (2016) The impact of the legal regime of intellectual property protection in the pharmaceutical market. *Wiadomosci Lekarskie*, LXIX, 3(cz. II), 582–586.
- [21] Kodeks Ukrainy pro administratyvni pravoporushennia vid 07.12.1984 r. №8073-X [Code of Ukraine on Administrative Offenses from December 7, 1984, №8073-X] Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/80731-10> [in Ukrainian].
- [22] Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy (2019). Ofitsiynyi sait. Dokumenty [Ministry of Health of Ukraine. Official site. Documents]. Retrieved from <http://moz.gov.ua/dokumenty>. [in Ukrainian].



Коморбідна патологія у хворих на множинну мієлому

Л. П. Кузнецова^{1,A,D,E,F}, М. О. Панасенко^{*2,B,C}

¹ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», ²Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Суттєві успіхи досягнуті в лікуванні множинної мієломи. Однак смертність пацієнтів залишається доволі високою, що пов'язано з коморбідністю. Тому вплив коморбідних станів на перебіг і виживання пацієнтів із множинною мієломою залишається актуальною проблемою.

Для огляду літератури використали пошукову систему PubMed для ідентифікації публікацій, що пов'язані з впливом коморбідності на виживаність хворих із множинною мієломою.

Коморбідність демонструє вплив на безрецидивне виживання та загальне виживання хворих на множинну мієлому. Інфекції є важливим фактором ризику ранньої смерті пацієнтів із множинною мієломою. Кардіоваскулярні порушення та ниркова недостатність є важливими ускладненнями, які пов'язані з безрецидивним виживанням і загальним виживанням. Кардіоваскулярні та тромбоемболічні події можуть бути пов'язані з лікуванням множинної мієломи, а саме із застосуванням інгібіторів протеосом та імуномодулювальних препаратів.

Висновки. Коморбідність відіграє важливу роль у прогнозі для пацієнтів із множинною мієломою. Лікування хворих на множинну мієлому для поліпшення безрецидивного та загального виживання має передбачати профілактику, лікування коморбідної патології.

Коморбидная патология у пациентов с множественной миеломой

Л. Ф. Кузнецова, М. А. Панасенко

Существенные успехи достигнуты в лечении множественной миеломы. Тем не менее, смертность пациентов сохраняется достаточно высокой, что связано с коморбидностью. Поэтому влияние коморбидных состояний на течение множественной миеломы и выживание пациентов остается актуальной проблемой.

Для обзора литературы использовали поисковую систему PubMed для идентификации публикаций, связанных с влиянием коморбидности на выживание пациентов с множественной миеломой.

Коморбидные состояния влияют на безрецидивное выживание и общее выживание пациентов с множественной миеломой. Инфекции – важный фактор риска смерти этих пациентов. Кардиоваскулярные события и почечная недостаточность являются важными осложнениями, которые связаны с безрецидивным выживанием и общим выживанием. Кардиоваскулярные и тромбоемболіческие события могут быть связаны с лечением множественной миеломы, а именно с ингибиторами протеосом и иммуномодулирующими препаратами.

Выводы. Коморбидность играет важную роль в прогнозе для пациентов с множественной миеломой. Лечение больных с множественной миеломой для улучшения безрецидивного и общего выживания должно предусматривать профилактику, лечение коморбидной патологии.

Ключевые слова: коморбидность, множественная миелома, кардиоваскулярные болезни, почечная недостаточность, инфекции, ингибиторы протеосом, иммуномодуляция.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 222–227

Comorbidities in patients with multiple myeloma

L. P. Kuznietsova, M. O. Panasenکو

Most clinicians consider performance status and comorbidities rather than chronological age in determining prognosis and treatment. Significant advancements in the treatment of myeloma have occurred including routine use of proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs; however, the impact of comorbidity on clinical outcomes has not been fully investigated.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/171245>

УДК: 616.11/14-02:616.15-006-085.28-06]-08-084
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.2.171245

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 222–227

Ключові слова: коморбідність, множинна мієлома, кардіоваскулярні хвороби, ниркова недостатність, інфекції, інгібітори протеосом, імуномодуляція.

*E-mail: panasenkomari@ukr.net

Надійшла до редакції: 08.04.2019 // Після доопрацювання: 23.04.2019 // Прийнято до друку: 03.05.2019

Here, we performed a review of the literature utilizing PubMed search engines to identify all publications comparing influence of comorbidities on survival of patients with multiple myeloma.

Comorbidities of patients with multiple myeloma have been demonstrated to affect progression-free survival and overall survival. Infections pose the greatest risk of early death in these patients. Cardiovascular and renal impairment is a dreaded complication in multiple myeloma and has been associated with decreased progression-free survival and overall survival. Cardiovascular complications associated with proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs are an important component in supportive care of patients with myeloma.

Conclusions. Comorbidity plays a critical role in the outcome of myeloma patients in terms of early mortality. The management of multiple myeloma patients with comorbidities is a challenge that should be addressed improving the measurement of comorbidity and the coordination of care.

Key words: comorbidity, multiple myeloma, cardiovascular diseases, renal insufficiency, infections, proteasome inhibitor, immunomodulation.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (2), 222–227

Множинна мієлома (ММ) – злоякісне захворювання, що характеризується неконтрольованою клональною проліферацією плазматичних клітин. ММ за поширеністю посідає друге місце серед онкогематологічної патології, що в європейських країнах становить 4–5 випадків на 100 000 населення [1]. Зазвичай, ММ виникає в людей похилого віку, середній вік на момент встановлення діагнозу становить 70 років. Майже 75 % смертей унаслідок ММ виникають у пацієнтів віком понад 65 років [19]. Хоча нові лікарські засоби істотно поліпшують виживання хворих на ММ, серед пацієнтів похилого віку ефективність лікування суттєво менша [13,20]. Добре відомі біологічні та генетичні прогностичні фактори, як-от вік, не пояснюють цю розбіжність [21].

Частота виникнення ММ збільшується з віком, тому поліпшення виживання пацієнтів під час застосування сучасних імуномодулювальних ліків, інгібіторів протеасом супроводжується збільшенням кількості хворих на ММ із коморбідною патологією [16]. Зв'язок коморбідності з віком суттєво збільшує ризики виникнення токсичності специфічного лікування. Ключовим завданням є вибір оптимального лікування для цих пацієнтів [17]. Нестабільних пацієнтів із суттєвою супутньою патологією зазвичай не залучають у клінічні дослідження, тому ефективність нових ліків для них відносно невідома.

Відомо, що при множинній мієломі пацієнти старечого віку мають гірший прогноз порівняно з іншими хворими [14]. Для цього є кілька підстав: по-перше, вік асоціюється з органною дисфункцією, зниженням функціонального статусу та збільшенням коморбідної патології [15], по-друге, у хворих старечого віку зменшується адаптація до стресорних факторів із кумулятивним дефіцитом багатьох фізіологічних систем, наслідком чого є збільшення ризику госпіталізацій, зменшення очікуваного періоду життя.

Датське популяційне дослідження коморбідності та смертності при множинній мієломі включило 2190 пацієнтів, із них 40,9 % мали коморбідну патологію [23]. Загальна коморбідність була збільшеною порівняно з популяційною когортою, частіше виявлялась серед чоловіків (42,9 %). Як у молодих пацієнтів, так і в пацієнтів похилого віку коморбідність асоціювалася зі збільшенням смертності. Добре відомі ускладнення ММ і смертність унаслідок множинної мієломи можуть частково пояснити

збільшення частоти коморбідності. Наприклад, збільшення ризику інфаркту міокарда протягом першого року може бути наслідком збільшення ризику тромбоемболій при множинній мієломі [22]. Коморбідність збільшує смертність хворих на ММ.

У деяких дослідженнях оцінювали вплив прогностичних факторів і коморбідності на ранню смертність у хворих на ММ. Концепція ранньої смертності не стандартизована та показала в дослідженнях високу варіабельність. Augustson E. M. et al. [27] уперше звернули увагу на аналіз ранньої смертності у 2005 р. Аналізуючи результати 5 досліджень, вони довели: рання смертність протягом 2 місяців виникає у 10 % хворих, із них у 45 % причиною смерті були бактеріальні інфекції. Kastritis E. et al. [28] визначили при ММ ранню смертність протягом 2 місяців у 6 % хворих, ранню смертність протягом 6 місяців у 13 % хворих, ранню смертність протягом 12 місяців у 18 % хворих. Kumar S. K. et al. [29] показали результати дослідження у клініці Мауо, де рання смертність протягом 12 місяців становила 13 %; M. A. Dimopoulos et al. [30] виявили: за даними групи дослідження мієломи у Греції, ниркова недостатність асоціюється з ранньою смертністю протягом 2 місяців від 12 % у хворих із тяжкою нирковою недостатністю до 3 % у пацієнтів із незначною нирковою недостатністю або її відсутністю.

Holmström M. O. et al. [31] презентували аналіз національної бази даних Данії, де хворі на ММ, яким не призначали високодозну хіміотерапію, мали ранню смертність протягом 6 місяців у 22 % випадків, що пов'язано з загальним станом, ISS і лактатдегідрогеназою. Найбільш частими причинами смерті були інфекції, серцева недостатність і ниркова недостатність.

O'Donnell E. K. et al. [32] показали результати дослідження медичного центру Бостона, де рання смертність протягом 2 років становила 32 % і була пов'язана з ISS, літичним ураженням кісток і нирковою недостатністю. Hsu P. et al. [33] опублікували результати дослідження в м. Тайпей, де ранню смертність протягом 2 місяців мали 12,6 % хворих. Серед найбільш частих причин смерті – інфекції, ниркова недостатність і серцева недостатність.

У дослідженні R. Ríos-Tamayo et al. [35] продемонстровано, що вік, наявність ниркової недостатності, респіраторні захворювання належать до незалежних факторів ризику ранньої смертності протягом 2 місяців. Основни-

ми предикторами ранньої смертності протягом 6 місяців були вік, ниркова недостатність і захворювання печінки. Аналіз ранньої смертності протягом 12 місяців встановив взаємозв'язок із віком, ISS, вірусним гепатитом С.

Підвищення в'язкості крові, протипухлинне лікування збільшують ризик тромбоемболічних подій на 1–2 %. Цей ризик може збільшуватися до 25 % залежно від хіміотерапевтичних, імуномодулювальних препаратів, що застосовуються в лікуванні ММ [2]. При ММ неконтрольований синтез легких ланцюгів імуноглобулінів може стати причиною вторинного амілоїдозу серця, що може призвести до серцевої недостатності [3].

ММ залишається інкурабельним захворюванням, але сучасні методи лікування, особливо це стосується імуномодулювальних ліків та інгібіторів протеосом, дають можливість поліпшити виживання та якість життя пацієнтів [4]. Застосування імуномодулювальних ліків, як-от леналідоміду, може бути пов'язано зі збільшенням ризику тромбоемболічних подій [2,42].

Першим інгібітором протеосом, ефективність якого досліджена в пацієнтів із ММ, був бортезоміб [5]. На підставі клінічного дослідження другої фази SUMMIT Управління з продовольства і медикаментів США (FDA) дозволило застосування бортезомібу у 2003 р. [10]. Частково зворотна нейротоксичність є найбільш частою побічною дією препарату. У клінічному дослідженні APEx продемонстрована відсутність різниці між ризиком кардіоваскулярних подій залежно від лікування з призначенням бортезомібу та без нього [6].

Навіть порівняно з бортезомібом суттєво поліпшив виживання пацієнтів інгібітор протеосом останньої генерації карфілзоміб, але його протипухлинна дія пов'язана зі збільшенням ризику кардіоваскулярних подій, особливо серцевої недостатності та аритмій [2,4]. Збільшення випадків артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності та ішемічної хвороби серця у хворих, які отримували карфілзоміб, леналідомід і дексаметазон, порівняно з хворими, які отримували леналедомід і дексаметазон, у рамках дослідження ASPIRE показало необхідність продовження досліджень [7]. У дослідженні ENDEAVOR порівнювали ефективність і безпеку карфілзомібу з бортезомібом. Частота досягнення відповіді на лікування ММ і частота кардіоваскулярних побічних дій, включаючи артеріальну гіпертензію та серцеву недостатність, були істотно більшими при застосуванні карфілзомібу [8].

Пероральний інгібітор протеосом іксазоміб дозволений для лікування рефрактерної множинної мієломи у 2015 р. У великому дослідженні найбільш частою побічною дією була патологія шлунково-кишкового тракту. Частота випадків артеріальної гіпертензії, інфаркту міокарда під час застосування іксазомібу наближалася до плацебо. Частота тромбоемболічних подій була меншою під час застосування іксазомібу [9]. Венозні тромбоемболічні події також несподівано рідко траплялися в пацієнтів, які лікувалися комбінацією бортезомібу, леналедомібу і дексаметазону [10].

Застосування променевої терапії на грудну клітку та додавання антрациклінів до лікування збільшують ризик

виникнення кардіотоксичності. Рівень біомаркерів та ехокардіографія до лікування не дають змоги ідентифікувати пацієнтів зі збільшеним ризиком кардіоваскулярних подій [11]. Концентрація тропоніну в сироватці крові вірогідно не вказує на ризик серцевої недостатності. Але збільшення рівня NT-pro-BNP може бути пов'язане зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка [12].

Міжнародна робоча група з мієломи запропонувала індекс коморбідності Чарлсона, що враховує вік пацієнта, когнітивний, фізичний стан, наявність коморбідних захворювань [18]. Цей оціночний індекс базується на даних трьох проспективних клінічних досліджень і прогнозує смертність і ризик токсичності в пацієнтів на множинну мієлому. В інших дослідженнях визначені прогностичні фактори загального виживання пацієнтів на ММ: вік, перша лінія лікування ММ, гіперкальціємія та порушення функції нирок, – а індекс коморбідності Чарлсона не показав незалежних предикторних властивостей [24].

Новітні шкали ризику включають активність ММ за міжнародною системою стадіювання (ISS), лактатдегідрогеназу, цитогенетичні аномалії високого ризику [25]. Вважається, що функціональні або геріатричні шкали оцінювання ризику повинні надати переваги в терапевтичній стратегії, враховуючи побічні дії ліків і смертності [26], але більшість шкал (індекс коморбідності Чарлсона, індекс коморбідності при трансплантації гемопоетичних клітин, індекс Каплан-Фейнштейна) не є специфічними саме для ММ. Не було чітко продемонстровано, яка саме з цих шкал є найбільш придатною для хворих на ММ.

Висновки

1. Збільшується кількість доказів, що вказують на критичну роль коморбідності в перебігу ММ, предиктори загального виживання відрізняються від предикторів ранньої смертності. Ниркова недостатність залишається жорстким і стабільним предиктором ранньої смертності, але відносний внесок інших коморбідних станів: респіраторних інфекцій, захворювань печінки, вірусного гепатиту С – залежать від періоду оцінювання. Популяція пацієнтів похилого віку вкрай гетерогенна, й необхідні нові стратегії оцінювання їхнього прогнозу. Нестабільні пацієнти із суттєвою супутньою патологією зазвичай не представлені у клінічних дослідженнях, тому ефективність нових ліків для них відносно невідома.

2. Запобігання та лікування кардіоваскулярних і тромботичних подій, що асоціюються з новітньою терапією ММ, є важливим напрямом супровідної терапії в цих пацієнтів. Поліпшення профілактики та лікування інфекцій, дисфункції серця, нирок і печінки при ММ є шляхом для зменшення ранньої смертності при ММ [34]. У доступній фаховій літературі не знайшли даних проспективних досліджень прогнозу для хворих на ММ зі специфічними коморбідними станами. Необхідні популяційні дослідження для ідентифікації прогностичних факторів ранньої смерті серед невідібраних пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Кузнецова Л. П., д-р мед. наук, професор каф. загальної практики – сімейної медицини, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Панасенко М. О., старший лаборант каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Кузнецова Л. Ф., д-р мед. наук, профессор каф. общей практики – семейной медицины, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Панасенко М. А., старший лаборант каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Kuznietsova L. P., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of General Practice – Family Medicine, State Institution “Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine”.

Panasenko M. O., MD, Senior Laboratory Assistant of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / A. J. Cowan C. Allen, A. Barac et al. *JAMA Oncol.* 2018. Vol. 4. Issue 9. P. 1221–1227. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2128
- [2] De Stefano V., Za T., Rossi E. Venous thromboembolism in multiple myeloma. *Semin. Thromb. Hemost.* 2014. Vol. 40. Issue 3. P. 338–347. doi: 10.1055/s-0034-1370793
- [3] European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias / M. Gavriatopoulou, P. Musto, J. Caers, et al. *Leukemia.* 2018. Vol. 32. Issue 9. P. 1883–1898. doi: 10.1038/s41375-018-0209-7
- [4] Cornell R. F., Kassim A. A. Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. *Bone Marrow Transplant.* 2016. Vol. 51. Issue 4. P. 479–491. doi: 10.1038/bmt.2015.307
- [5] A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma / P. G. Richardson, B. Barlogie, J. Berenson et al. *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. Issue 26. P. 2609–2617. doi: 10.1056/NEJMoa030288
- [6] Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators / P. G. Richardson, P. Sonneveld, M. W. Schuster et al. *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. Issue 24. P. 2487–2498. doi: 10.1056/NEJMoa043445
- [7] Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma / A. K. Stewart, S. V. Rajkumar, M. A. Dimopoulos et al. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. Issue 2. P. 142–152. doi: 10.1056/NEJMoa1411321
- [8] Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study / M. A. Dimopoulos, P. Moreau, A. Palumbo et al. *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17. Issue 1. P. 27–38. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00464-7
- [9] Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma / P. Moreau, T. Masszi, N. Grzasko et al. *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. P. 1621–1634. doi: 10.1056/NEJMoa1516282
- [10] A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma / P. G. Richardson, W. Xie, S. Jagannath et al. *Blood.* 2014. Vol. 123. Issue 10. P. 1461–1469. doi: 10.1182/blood-2013-07-517276
- [11] Carfilzomib and the cardiorenal system in myeloma: an endothelial effect / A. Rosenthal, J. Luthi, M. Belohlavek et al. *Blood Cancer J.* 2016. Vol. 6, e384. doi: 10.1038/bcj.2015.112
- [12] Cardiac and renal complications of carfilzomib in patients with multiple myeloma / M. A. Dimopoulos, M. Roussou, M. Gavriatopoulou et al. *Blood Adv.* 2017. Vol. 1. Issue 7. P. 449–454. doi: 10.1182/bloodadvances.2016003269
- [13] Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / P. Moreau, J. San Miguel, H. Ludwig et al. *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24. Suppl 6. P. 133–137. doi: 10.1093/annonc/mdt297
- [14] Improved survival among younger but not among older patients with Multiple Myeloma in the Netherlands, a population-based study since 1989 / M. Schaapveld, O. Visser, S. Siesling et al. *Eur. J. Cancer.* 2010. Vol. 46. Issue 1. P. 160–169. doi: 10.1016/j.ejca.2009.07.006
- [15] Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care / L. P. Fried, L. Ferrucci, J. Darer et al. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2004. Vol. 59. Issue 3. P. 255–263. doi: 10.1093/gerona/59.3.M255
- [16] Patterns of multiple myeloma during the past 5 decades: stable incidence rates for all age groups in the population but rapidly changing age distribution in the clinic / I. Turesson, R. Velez, S. Y. Kristinsson et al. *Mayo Clin. Proc.* 2010. Vol. 85. Issue 3. P. 225–230. doi: 10.4065/mcp.2009.0426
- [17] Age and aging in blood disorders: multiple myeloma / S. Zweegman, A. Palumbo, S. Bringhen et al. *Haematologica.* 2014. Vol. 99. Issue 7. P. 1133–1137. doi: 10.3324/haematol.2014.110296
- [18] Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group / A. Palumbo, S. Bringhen, M. Mateos et al. *Blood.* 2015. Vol. 125. P. 2068–2074. doi: 10.1182/blood-2014-12-615187
- [19] SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007 / S. F. Altekruse, C. L. Kosary, M. Krapcho et al. *National Cancer Institute, Bethesda.* – 2010.
- [20] Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials / S. Bringhen, M. V. Mateos, S. Zweegman et al. *Haematologica.* 2013. Vol. 98. Issue 6. P. 980–987. doi: 10.3324/haematol.2012.075051
- [21] IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma / W. J. Chng, A. Dispenzieri, C. S. Chim et al. *Leukemia.* 2014. Vol. 28. Issue 2. P. 269–277. doi: 10.1038/leu.2013.247
- [22] Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study / S. Y. Kristinsson, R. M. Pfeiffer, M. Bjorkholm et al. *Blood.* 2010. Vol. 115. Issue 24. P. 4991–4998. doi: 10.1182/blood-2009-11-252072
- [23] The impact of comorbidity on mortality in multiple myeloma: a Danish nationwide population-based study / H. Gregersen, A. Vangsted, N. Abildgaard et al. *Cancer Med.* 2017. Vol. 6. Issue 7. P. 1807–1816. doi: 10.1002/cam4.1128
- [24] The role of initial clinical presentation, comorbidity and treatment in multiple myeloma patients on survival: a detailed population-based cohort study / B. E. Oortgiesen, E. N. van Roon, P. Joosten et al. *Pharmacol.* 2017. Vol. 73. Issue 6. P. 771–778. doi: 10.1007/s00228-017-2227-1
- [25] Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group / A. Palumbo, H. Avet-Loiseau, S. Oliva et al. *Clin Oncol.* 2015. Vol. 33. Issue 26. P. 2863–2869. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267
- [26] Larocca A., Palumbo A. How I treat fragile myeloma patients. *Blood.* 2015. Vol. 126. Issue 19. P. 2179–2185. doi: 10.1182/blood-2015-05-612960
- [27] Analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002 Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma / B. M. Augustson, G. Begum, J. A. Dunn et al. *J Clin Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 9219–9226. doi: 10.1200/JCO.2005.03.2086
- [28] Very early death (<2 months) In myeloma is associated with advanced age, poor performance status and reduced use of novel agents, while early death within 12 months is associated with high risk features of both the disease and the patient / E. Kastriitis, E. Terpos, M. Roussou et al. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2013. Vol. 122.

- [29] Continued improvement in survival in multiple myeloma: Changes in early mortality and outcomes in older patients / S. K. Kumar, A. Dispenzieri, M. Q. Lacy et al. *Leukemia*. 2014. Vol. 28. Issue 5. P. 1122–1128. doi: 10.1038/leu.2013.313
- [30] Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents / M. A. Dimopoulos, S. Delimpasi, E. Katodritou et al. *Ann Oncol*. 2014. Vol. 25. Issue 1. P. 195–200. doi: 10.1093/annonc/mdt483
- [31] Causes of early death in multiple myeloma patients who are ineligible for high-dose therapy with hematopoietic stem cell support: A study based on the nationwide Danish Myeloma Database / M. O. Holmström, P. Gimsing, N. Abildgaard et al. *Am J Hematol*. 2015. Vol. 90. Issue 4. E73–E74. doi: 10.1002/ajh.23932
- [32] Early mortality in newly diagnosed multiple myeloma in the context of novel drugs / E. K. O'Donnell, J. Kabrt, N. Ezenwajaku et al. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2015. Vol. 126.
- [33] Risk of early mortality in patients with newly diagnosed multiple myeloma / P. Hsu, T. W. Lin, J. P. Gau et al. *Medicine*. 2015. Vol. 94. Issue 50. P. 1–7. doi: 10.1097/MD.0000000000002305
- [34] Limiting early mortality: Do's and don'ts in the management of patients with newly diagnosed multiple myeloma / W. I. Gonsalves, K. Godby, S. K. Kumar, et al. *Am J Hematol*. 2016. Vol. 91. Issue 1. P. 101–108. doi: 10.1002/ajh.24129
- [35] Early mortality in multiple myeloma: the time-dependent impact of comorbidity: A population-based study in 621 real-life patients / R. Ríos-Tamayo, J. Sáinz, J. Martínez-López et al. *Am J Hematol*. 2016. Vol. 91. Issue 7. P. 700–704. doi: 10.1002/ajh.24389
- References**
- [1] Cowan, A. J., Allen, C., Barac, A., Basaleem, H., Bensenor, I., Curado, M. P., et al. (2018) Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol.*, 4(9), 1221–1227. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2128
- [2] De Stefano, V., Za, T., & Rossi, E. (2014) Venous thromboembolism in multiple myeloma. *Semin. Thromb. Hemost.*, 40(3), 338–347. doi: 10.1055/s-0034-1370793
- [3] Gavriatopoulou, M., Musto, P., Caers, J., Merlini, G., Kastritis, E., van de Donk, N., et al. (2018) European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia*, 32(9), 1883–1898. doi: 10.1038/s41375-018-0209-7
- [4] Cornell, R. F., & Kassim, A. A. (2016) Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. *Bone Marrow Transplant.*, 51(4), 479–91. doi: 10.1038/bmt.2015.307
- [5] Richardson, P. G., Barlogie, B., Berenson, J., Singhal, S., Jagannath, S., Irwin, D., et al. (2003) A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 348(26), 2609–2617. doi: 10.1056/NEJMoa030288
- [6] Richardson, P. G., Sonneveld, P., Schuster, M. W., Irwin, D., Stadtmauer, E. A., Facon, T., et al. (2005) Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 352(24), 2487–2498. doi: 10.1056/NEJMoa043445
- [7] Stewart, A. K., Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Masszi, T., Špička, I., Oriol, A., et al. (2015) Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 372(2), 142–152. doi: 10.1056/NEJMoa1411321
- [8] Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Palumbo, A., Joshua, D., Pour, L., Hájek, R., et al. (2016) Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.*, Vol. 17(1), 27–38. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00464-7
- [9] Moreau, P., Masszi, T., Grzasko, N., Bahlis Nizar, J., Hansson, M., et al. (2016) Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 374, 1621–1634. doi: 10.1056/NEJMoa1516282
- [10] Richardson, P. G., Xie, W., Jagannath, S., Jakubowiak, A., Lonial, S., Raju, N. S., et al. (2014) A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood.*, 123(10), 1461–1469. doi: 10.1182/blood-2013-07-517276
- [11] Rosenthal, A., Luthi, J., Belohlavek, M., Kortüm, K. M., Mookadam, F., Mayo, A., et al. (2016) Carfilzomib and the cardiorenal system in myeloma: an endothelial effect. *Blood Cancer J.*, 6, e384. doi: 10.1038/bcj.2015.112
- [12] Dimopoulos, M. A., Roussou, M., Gavriatopoulou, M., Psimenou, E., Ziogas, D., Eleutherakis-Papaikovou, E., et al. (2017) Cardiac and renal complications of carfilzomib in patients with multiple myeloma. *Blood Adv.*, 1(7), 449–454. doi: 10.1182/bloodadvances.2016003269
- [13] Moreau, P., San Miguel, J., Ludwig, H., Schouten, H., Mohty, M., Dimopoulos, M., et al. (2013) Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 24, Suppl 6, 133–137. doi: 10.1093/annonc/mdt297
- [14] Schaapveld, M., Visser, O., Siesling, S., Schaar, C. G., Zweegman, S., Vellenga, E., et al. (2010) Improved survival among younger but not among older patients with Multiple Myeloma in the Netherlands, a population-based study since 1989. *Eur. J. Cancer.*, 46(1), 160–169. doi: 10.1016/j.ejca.2009.07.006
- [15] Fried, L. P., Ferrucci, L., Darer, J., Williamson, J., Anderson, G., et al. (2004) Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 59(3), 255–263. doi: 10.1093/gerona/59.3.M255
- [16] Tureson, I., Velez, R., Kristinsson, S. Y., & Landgren, O. (2010) Patterns of multiple myeloma during the past 5 decades: stable incidence rates for all age groups in the population but rapidly changing age distribution in the clinic. *Mayo Clin. Proc.*, 85(3), 225–230. doi: 10.4065/mcp.2009.0426
- [17] Zweegman, S., Palumbo, A., Bringhen, S., & Sonneveld, P. (2014) Age and aging in blood disorders: multiple myeloma. *Haematologica.*, 99(7), 1133–1137. doi: 10.3324/haematol.2014.110296
- [18] Palumbo, A., Bringhen, S., Mateos, M., Larocca, A., Facon, T., Kumar, S. K., et al. (2015) Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group. *Blood.*, 125(13), 2068–2074. doi: 10.1182/blood-2014-12-615187
- [19] Altekruse, S. F., Kosary, C. L., Krapcho, M., Neyman, N., Aminou, R., & Waldron, W. (2010) SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007. *National Cancer Institute, Bethesda.*
- [20] Bringhen, S., Mateos, M. V., Zweegman, S., Larocca, A., Falcone, A. P., Oriol, A., et al. (2013) Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica.*, 98(6), 980–987. doi: 10.3324/haematol.2012.075051
- [21] Chng, W. J., Dispenzieri, A., Chim, C. S., Fonseca, R., Goldschmidt, H., Lentzsch, S., et al. (2014) IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*, 28(2), 269–277. doi: 10.1038/leu.2013.247
- [22] Kristinsson, S. Y., Pfeiffer, R. M., Bjorkholm, M., Goldin, L. R., Schulman, S., Blimark, C., et al. (2010) Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood.*, 115(24), 4991–4998. doi: 10.1182/blood-2009-11-252072
- [23] Gregersen, H., Vangsted, A., Abildgaard, N., Andersen, N. F., Pedersen, R. S., Frølund, U. C., et al. (2017) The impact of comorbidity on mortality in multiple myeloma: a Danish nationwide population-based study. *Cancer Med.*, 6(7), 1807–1816. doi: 10.1002/cam4.1128
- [24] Oortgiesen, B. E., van Roon, E. N., Joosten, P., Kibbelaar, R. E., Storm, H., Hovenga, S., et al. (2017) The role of initial clinical presentation, comorbidity and treatment in multiple myeloma patients on survival: a detailed population-based cohort study. *Pharmacol.*, 73(6), 771–778. doi: 10.1007/s00228-017-2227-1
- [25] Palumbo, A., Avet-Loiseau, H., Oliva, S., Lokhorst, H. M., Goldschmidt, H., Rosinol, L., et al. (2015) Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Clin Oncol.*, 33(26), 2863–2869. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267
- [26] Larocca, A., & Palumbo, A. (2015) How I treat fragile myeloma patients. *Blood.*, 126(19), 2179–2185. doi: 10.1182/blood-2015-05-612960

- [27] Augustson, B. M., Begum, G., Dunn, J. A., Barth, N. J., Davies, F., Morgan, G., et al. (2005) Analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002-Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma. *J Clin Oncol.*, 23(36), 9219–9226. doi: 10.1200/JCO.2005.03.2086
- [28] Kastritis, E., Terpos, E., Roussou, M., et al. (2013) Very early death (<2 months) In myeloma is associated with advanced age, poor performance status and reduced use of novel agents, while early death within 12 months is associated with high risk features of both the disease and the patient. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 122.
- [29] Kumar, S. K., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Gertz, M. A., Buadi, F. K., Pandey, S., et al. (2014) Continued improvement in survival in multiple myeloma: Changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia.*, 28(5), 1122–1128. doi: 10.1038/leu.2013.313
- [30] Dimopoulos, M. A., Delimpasi, S., Katodritou, E., Vassou, A., Kyrtsonis, M. C., Repousis, P., et al. (2014) Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann Oncol.*, 25(1), 195–200. doi: 10.1093/annonc/mdt483
- [31] Holmström, M. O., Gimsing, P., Abildgaard, N., Andersen, N. F., Helleberg, C., Clausen, N. A., et al. (2015) Causes of early death in multiple myeloma patients who are ineligible for high-dose therapy with hematopoietic stem cell support: A study based on the nationwide Danish Myeloma Database. *Am J Hematol.*, 90(4), 73–74. doi: 10.1002/ajh.23932
- [32] O'Donnell, E. K., Kabrt, J., Ezenwajiaku, N., Yee, A. J., Horick, N., & Raje, N. S. (2015) Early mortality in newly diagnosed multiple myeloma in the context of novel drugs. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 126.
- [33] Hsu, P., Lin, T. W., Gau, J. P., Yu, Y. B., Hsiao, L. T., Tzeng, C. H., et al. (2015) Risk of early mortality in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Medicine.*, 94(50), 1–7. doi: 10.1097/MD.0000000000002305
- [34] Gonsalves, W. I., Godby, K., Kumar, S. K., & Costa, L. J. (2016) Limiting early mortality: Do's and don'ts in the management of patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol.*, 91(1), 101–108. doi: 10.1002/ajh.24129
- [35] Ríos-Tamayo, R., Sáinz, J., Martínez-López, J., Puerta, J. M., Chang, D. Y., Rodríguez, T., et al. (2016) Early mortality in multiple myeloma: the time-dependent impact of comorbidity: A population-based study in 621 real-life patients. *Am J Hematol.*, 91(7), 700–704. doi: 10.1002/ajh.24389



Стан і перспективи розвитку стоматологічної допомоги населенню України

О. В. Возний^{*1,C,E}, С. М. Германчук^{2,A,D}, В. І. Струк^{3,B,D}, В. І. Біда^{2,E,F}, А. В. Погоріла^{4,B,E}

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²Інститут стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна, ³КМУ «Міська стоматологічна поліклініка», м. Чернівці, Україна, ⁴Харківський національний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Результати епідеміологічних досліджень і статистичні дані МОЗ України показують, що протягом останніх років показники стоматологічної захворюваності в Україні залишаються на високому рівні. Несвоєчасне надання стоматологічної допомоги зумовлює виникнення ускладнень, як-от часткової та повної втрати зубів, естетичних і функціональних розладів, а також потребує складної стоматологічної реабілітації із застосуванням складних конструкцій зубних протезів.

Мета роботи – оцінювання стану та перспектив розвитку стоматологічної допомоги населенню шляхом порівняльного аналізу змін показників надання ортопедичної допомоги дорослому населенню України державними закладами, за статистичними даними МОЗ України, в динаміці.

Матеріали та методи. Для аналізу обрали дані наукової літератури, статистичні показники Міністерства охорони здоров'я України та Центру медичної статистики МОЗ України.

Результати. Наведені кількісні та якісні показники стоматологічної допомоги населенню України впродовж останніх років у динаміці, які засвідчують потребу постійного моніторингу стану стоматологічного здоров'я населення, впровадження нових лікувально-діагностичних і медико-профілактичних технологій і необхідних форм статистичної звітності, що сприятиме створенню дієвої системи оцінювання якості та ефективності стоматологічної допомоги та підвищенню рівня стоматологічного здоров'я населення.

Висновки. Результати аналізу надання ортопедичної стоматологічної допомоги дорослому населенню України показали наявність змін кількісних показників зубного протезування як по роках, так і по регіонах.

Координація стоматологічної допомоги та запровадження ефективної системи моніторингу стану стоматологічного здоров'я населення в усі ланки лікувально-діагностичного процесу та необхідних форм статистичної звітності сприятиме створенню дієвої системи оцінювання кількісних та якісних показників стоматологічної допомоги.

Состояние и перспективы развития стоматологической помощи населению Украины

А. В. Возный, С. М. Германчук, В. И. Струк, В. И. Беда, А. В. Погорелая

Результаты эпидемиологических исследований и статистические данные МОЗ Украины свидетельствуют, что в последние годы показатели стоматологической заболеваемости в Украине остаются на высоком уровне. Несвоевременное оказание стоматологической помощи обуславливает возникновение осложнений в виде частичной и полной потери зубов, эстетических и функциональных нарушений, а также требует сложной стоматологической реабилитации с применением сложных конструкций зубных протезов.

Цель работы – оценка состояния и перспектив развития стоматологической помощи населению путем сравнительного анализа изменений показателей предоставления ортопедической помощи взрослому населению Украины государственными учреждениями, согласно статистическим данным МЗ Украины, в динамике.

Материалы и методы. Для анализа выбраны данные научной литературы, статистические показатели МЗ Украины и Центра медицинской статистики МЗ Украины.

Результаты. Приведены количественные и качественные показатели стоматологической помощи населению Украины в течение последних лет в динамике, которые свидетельствуют о необходимости постоянного мониторинга состояния стоматологического здоровья населения, внедрение новых лечебно-диагностических и медико-профилактических технологий и необходимых форм статистической отчетности, что будет способствовать созданию действенной системы оценки качества и эффективности стоматологической помощи и повышению уровня стоматологического здоровья населения.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ

УДК: 616.31-082-054.5(477):005.412
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.2.171248



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/171248>

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 228–234

Ключові слова: стоматологічне здоров'я, статистичні дані, ортопедична допомога.

*E-mail: aleksandrvoznnyy.1965@gmail.com

Надійшла до редакції: 03.03.2019 // Після доопрацювання: 24.04.2019 // Прийнято до друку: 06.05.2019

Выводы. Результаты анализа предоставления ортопедической стоматологической помощи взрослому населению Украины показали наличие изменений количественных показателей зубного протезирования как по годам, так и по регионам.

Координация стоматологической помощи и внедрение эффективной системы мониторинга состояния стоматологического здоровья населения во все звеньях лечебно-диагностического процесса и необходимых форм статистической отчетности будет способствовать созданию эффективной системы оценки количественных и качественных показателей стоматологической помощи.

Ключевые слова: стоматологическое здоровье, статистические данные, ортопедическая помощь.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 228–234

State and development prospects of dental care for the Ukrainian population

O.V. Voznyi, S. M. Hermanchuk, V. I. Struk, V. I. Bida, A. V. Pohorila

The results of epidemiological studies and statistics of the Ministry of Health of Ukraine show that in recent years, the level of dental morbidity in Ukraine remains high. Late dental care causes such complications as partial and total loss of teeth, aesthetic and functional disorders, and requires dental rehabilitation with the use of complex structures of dentures.

Despite the development of dental science and the introduction of modern methods of treatment of dental diseases into practice that allow solving the most difficult clinical situations, the level of dental morbidity remains high. The decrease in the level of dental health negatively affects the state of general somatic health, causing social maladaptation, which in general is negatively reflected at the level of country's socio-economic development.

The article presents quantitative and qualitative indicators of dental care to the population of Ukraine in recent years in the dynamics, which testify to the need for constant monitoring of the state of dental health of the population, the introduction of new therapeutic diagnostic and medical-preventive technologies and the necessary forms of statistical reporting, which will facilitate the creation of effective systems for assessing the quality and effectiveness of dental care and raising the level of dental health of the population.

Aim. The aim of our study is to assess the status and prospects of dental care for population by comparative analysis of changes in providing orthopedic care for the Ukrainian population by government institutions, according to dynamic statistics of Ministry of Health of Ukraine.

Materials and methods. For the analysis, selected data of scientific literature, statistical indicators of the Ministry of Health of Ukraine and the Center of Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine were used.

Conclusions. The results of the analysis showed the existence of changes in the quantitative indicators of dentures both in years and regions. Coordination of dental care and the introduction of an effective system of monitoring will contribute to the creation of an effective system for assessing the quality of dental care.

Key words: dentistry, prosthodontics, statistical data.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (2), 228–234

Результати епідеміологічних досліджень і статистичні дані МОЗ України засвідчують, що протягом останніх років показники стоматологічної захворюваності в Україні стабільно залишаються на високому рівні. Несвоєчасне надання стоматологічної допомоги зумовлює виникнення ускладнень, як-от часткової і повної втрати зубів, естетичних і функціональних розладів. Крім того, зниження рівня стоматологічного здоров'я негативно впливає на стан загальносоматичного здоров'я, спричиняючи соціальну дезадаптацію осіб, що загалом негативно позначається на рівні соціально-економічного розвитку країни [1,2].

Медична реформа в Україні, метою якої було наближення медичної допомоги безпосередньо до споживача шляхом загального запровадження первинної ланки медичної допомоги – сімейної медицини-загальної практики й одночасне зменшення потреби та обсягів надання високоспеціалізованої та стаціонарної медичної допомоги, фактично ліквідувала стоматологічну медичну допомогу у структурі первинної ланки медичної допомоги, оскільки було запропоновано передати стоматологічну допомогу в функції сімейних лікарів (які зазвичай тільки початково знайомляться зі стоматологічною нозологією та зовсім не вивчають технологію

стоматологічних маніпуляцій). Стоматологічна допомога фактично залишилася тільки на вторинному та третинному рівні. Така ситуація не сприяє належному наданню стоматологічної допомоги населенню та взагалі виключає можливість централізованого проведення профілактики стоматологічних захворювань на місцях [3]. Поряд з тим запровадження рекомендацій ВООЗ у країнах Європи щодо забезпечення профілактичних заходів довело значну соціальну й медичну ефективність для підвищення та збереження високого рівня стоматологічного здоров'я населення. Більшість країн Євросоюзу, які запровадили рекомендовані ВООЗ принципи, вже досягли цілей щодо стоматологічного здоров'я [4].

Результати аналізу сучасного стану стоматологічної галузі в Україні та перспектив її розвитку свідчать про необхідність реорганізації стоматологічної служби для підвищення її доступності та поліпшення якості надання послуг.

Мета роботи

Оцінювання стану та перспектив розвитку стоматологічної допомоги дорослому населенню шляхом порів-

няльного аналізу змін показників надання ортопедичної допомоги дорослому населенню України державними закладами, за статистичними даними МОЗ України, в динаміці.

Матеріали і методи дослідження

Для аналізу обрали офіційно опубліковані результати наукових досліджень, статистичні дані Міністерства охорони здоров'я України, Центру медичної статистики МОЗ України та показники роботи медичної служби по 24 областях України, м. Києві за 2013–2017 рр. [5–12].

Під час порівняльного аналізу вивчали динаміку зміни мережі лікувально-профілактичних закладів стоматологічного профілю, кількісних показників посад лікарів стоматологічного профілю в лікувально-профілактичних закладах системи МОЗ України, кількість первинних відвідувань стоматологів і зубних лікарів, кількість санованих із тих, хто потребував санації (абсолюції числа) в закладах охорони здоров'я системи МОЗ України, показники виготовлення загальної кількості зубних протезів: одиничних коронок, штифтових зубів, вкладок, напівкоронок, у тому числі литих, мостоподібних протезів, знімних протезів, зокрема бугельних суцільнолитих, постійних шин і шинопротезів, металокераміки та фарфору в динаміці.

Результати

У результаті досліджень встановили зменшення мережі лікувально-профілактичних закладів стоматологічного профілю. Кількість самостійних стоматологічних поліклінік скоротилася з 288 у 2008 р. до 197 у 2017 р., що становило 31,6 %; заклади, що мають стоматологічні

відділення (кабінети), скорочено з 4584 у 2008 р. до 1537 у 2017 р., тобто на 66,47 % [10].

Проаналізувавши дані щодо динаміки змін кількості посад лікарів-стоматологів у лікувально-профілактичних закладах системи МОЗ України, кількість первинних відвідувань стоматологів і зубних лікарів, кількість санованих із тих, хто потребував санації (абсолюції числа) у закладах охорони здоров'я системи МОЗ України, показники виготовлення загальної кількості зубних протезів: одиничних коронок, штифтових зубів, вкладок, напівкоронок, у тому числі литих, мостоподібних протезів, знімних протезів, зокрема бугельних суцільнолитих, постійних шин і шинопротезів, металокераміки та фарфору, – отримали результати, що наведені на *рис. 1–8*.

Показники кількості посад лікарів-стоматологів у лікувально-профілактичних закладах системи МОЗ України, включаючи кількість осіб, які задіяні на посадах, представлені на *рис. 1*.

Аналіз кількісних показників посад лікарів-стоматологів у лікувально-профілактичних закладах системи МОЗ України показав: з 2013 р. до 2017 р. кількість посад зменшилась на 1927 одиниць. Відбулося зменшення кількості фізичних осіб, які заняті на посадах, з 16 059 у 2013 р. до 13 782 у 2017 р., тобто фактичне скорочення лікарів стоматологічного профілю відбулося на 2277 осіб.

Кількість первинних відвідувань стоматологів і зубних лікарів наведена на *рис. 2*.

За даними, які отримали в динаміці за 5 років, можна зробити висновки:

- загальна кількість первинних відвідувань зменшилась на 19,2 %;
- кількість первинних відвідувань дорослого населення зменшилась на 20,4 %;

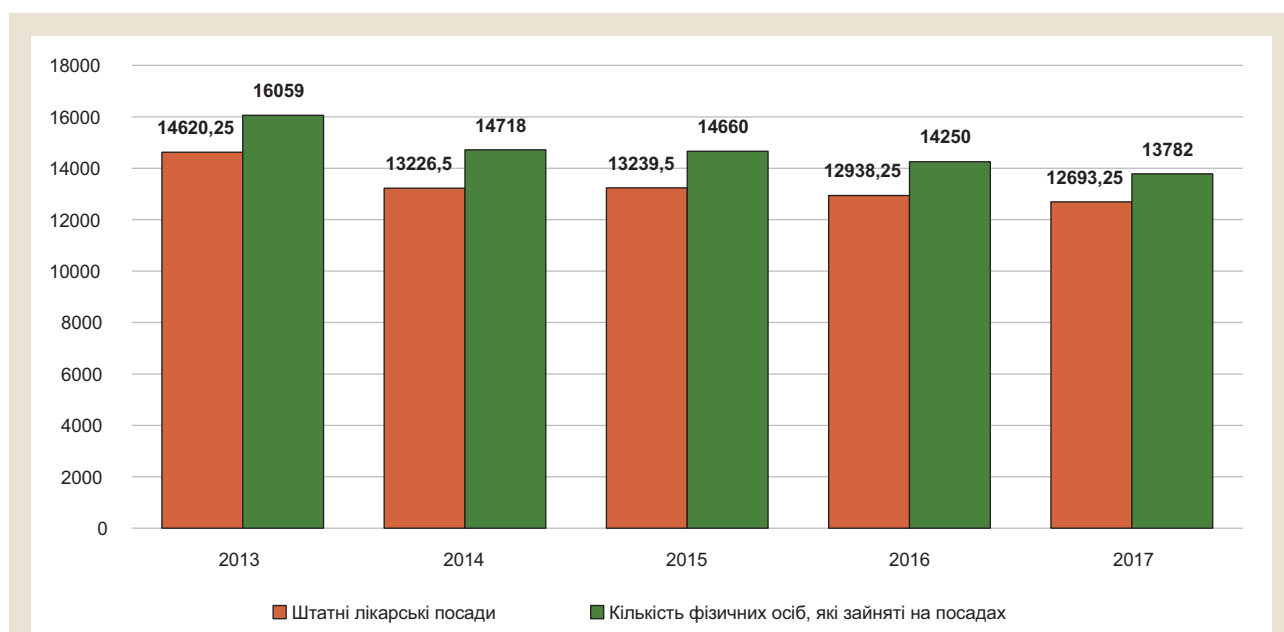


Рис. 1. Показники кількості штатних посад лікарів-стоматологів у лікувально-профілактичних закладах системи МОЗ України, кількість фізичних осіб, які зайняті на посадах.

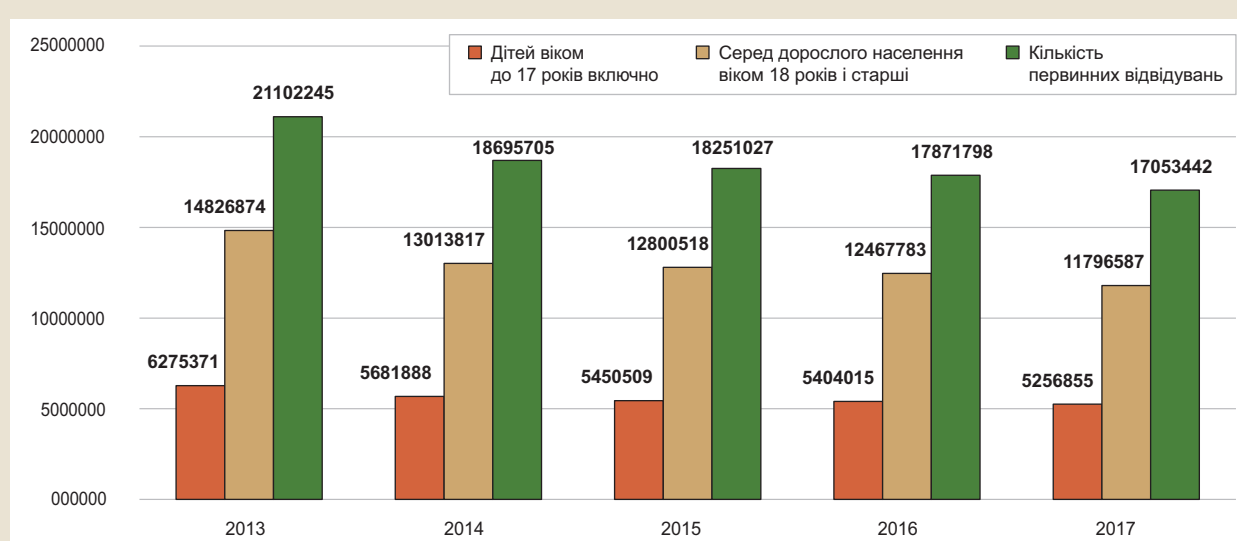


Рис. 2. Кількість первинних відвідувань стоматологів і зубних лікарів.

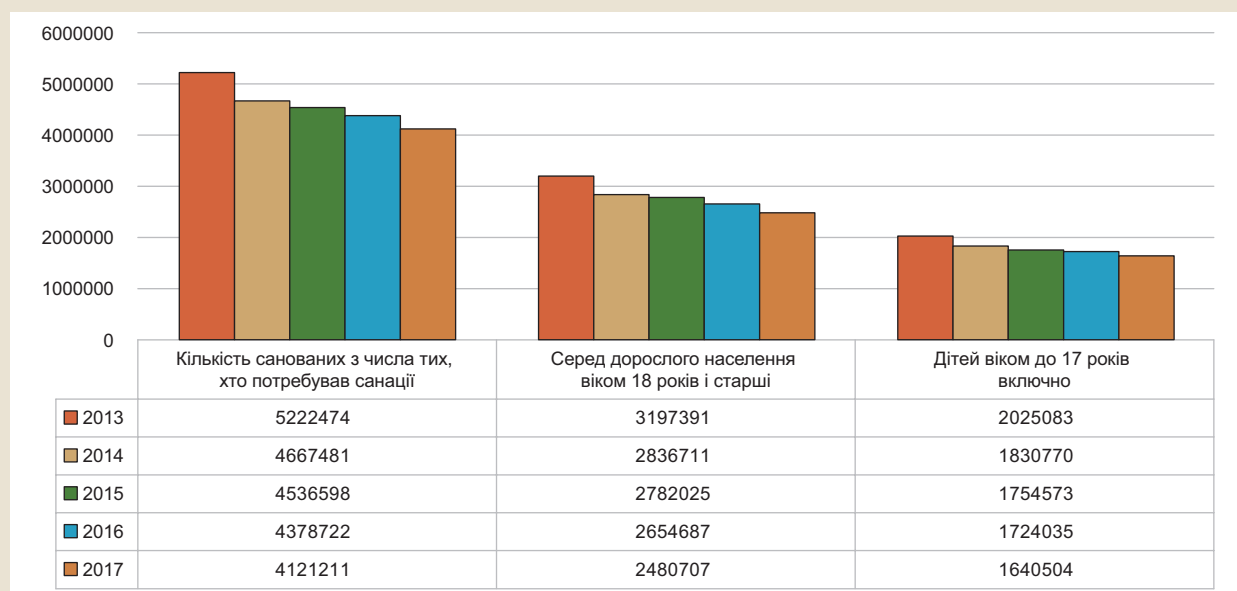


Рис. 3. Кількість санованих із числа тих, хто потребував санації (абсолютні числа) в закладах охорони здоров'я системи МОЗ України.

– кількість первинних відвідувань дітей зменшилась на 16,2 %.

Кількість санованих із тих, хто потребував санації (абсолютні числа) у закладах охорони здоров'я системи МОЗ України, наведено на рис. 3.

За даними, що наведені на рис. 3, під час аналізу результатів санованих осіб у закладах охорони здоров'я системи МОЗ України виявлено поступове зменшення показників. Загальна кількість санованих за 5 років зменшилася на 1 101 263 осіб, серед дорослого населення зменшення відбулось на 716 684 особи, серед дітей – на 384 579.

Комплексна стоматологічна допомога особам зі стоматологічною патологією потребує застосування ортопедичних заходів на прикінцевому етапі реабілітації, тому

важливим показником діяльності галузі вважають кількісні та якісні дані щодо виготовлення зубних протезів.

Показники кількості виготовлених одиниць одиничних коронок, штифтових зубів, вкладок, напівкоронок, зокрема литих, наведені на рис. 4.

Аналізуючи структуру виготовлення загальної кількості одиниць одиничних коронок, штифтових зубів, вкладок, напівкоронок, у тому числі литих загалом в Україні за період 2013–2017 рр., слід відзначити: найменша кількість виготовлених одиниць була у 2017 р. (341 101), порівняно з 2013 р. зменшення відбулось на 21,52 %.

Щодо кількості суцільнолитих одиничних коронок, штифтових зубів, вкладок, напівкоронок, то визначили збільшення у 2017 р. (85 167) порівняно з 2013 р. (80 825)

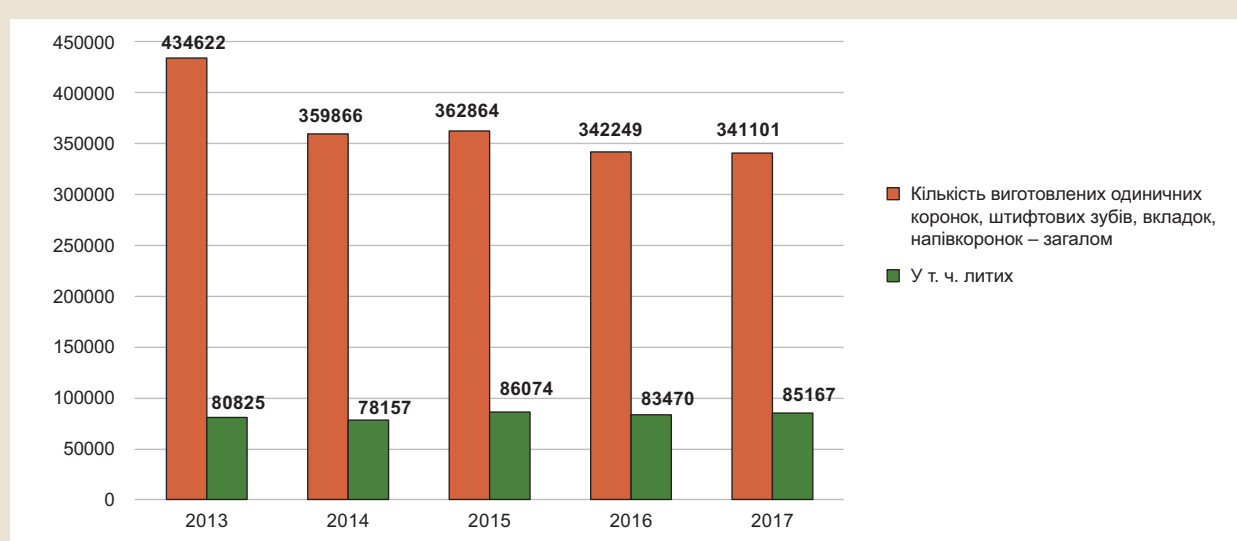


Рис. 4. Показники кількості виготовлених одиниць одиничних коронок, штифтових зубів, вкладок, напівкоронок, у тому числі литих.

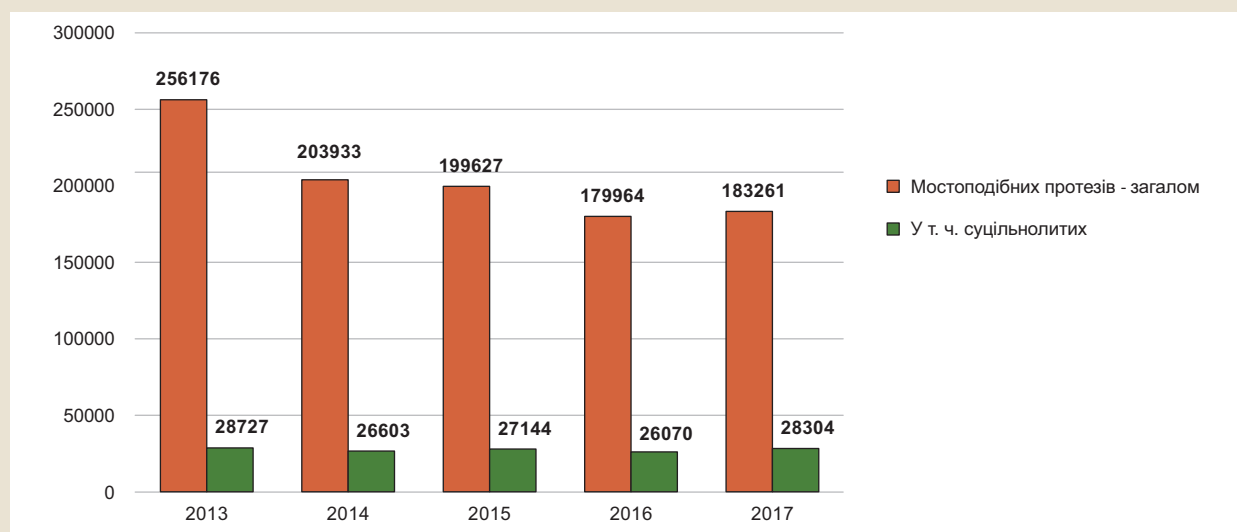


Рис. 5. Кількість виготовлених мостоподібних протезів у регіонах України за 2013–2017 рр.

на 5,37 %. Загалом частка виготовлених суцільнолитих конструкцій незнімних протезів в Україні становила у 2013 р. 18,60 %, а у 2017 р. – 24,97 %.

Дані про кількість виготовлених мостоподібних протезів у регіонах України за 2013–2017 рр. наведені на рис. 5.

Аналіз структури показників мостоподібних протезів показав поступове зменшення обсягів їх виготовлення. Найменше мостоподібних протезів виготовлено у 2016 р. (179 964), порівняно з 2013 р. (256 176) загальна кількість зменшилася на 29,75 %. Щодо кількості суцільнолитих мостоподібних протезів, за відзначені роки відбувалось незначне коливання показників, але в 2014–2017 рр. відповідно до загальної кількості відбулося відсоткове збільшення частки суцільнолитих мостоподібних протезів, у 2017 р. цей показник був на рівні 15,4 %.

Статистичні дані виготовлення знімних протезів, зокрема бугельних суцільнолитих наведені на рис. 6.

Аналізуючи показники виготовлення знімних протезів, у тому числі бугельних суцільнолитих, як і за показниками незнімних ортопедичних конструкцій, визначили тенденцію до зменшення загальної кількості виготовлених протезів, але відсутнє різке зниження у 2014 р. Загалом кількість виготовлених знімних протезів за 2013–2017 рр. зменшилась на 24,7 %. За 2013–2017 рр. відбулося чимале зменшення кількості бугельних суцільнолитих протезів (6064 в 2013 р. проти 4391 в 2017 р.). Статистично кількість виготовлених бугельних суцільнолитих протезів зменшилася на 27,59 %.

Показники кількості виготовлених постійних шин і шинопротезів наведені на рис. 7.

За статистичними даними, що наведені на рис. 7, загальна кількість виготовлених постійних шин і шинопротезів в Україні знизилася майже вдвічі з 2013 р.

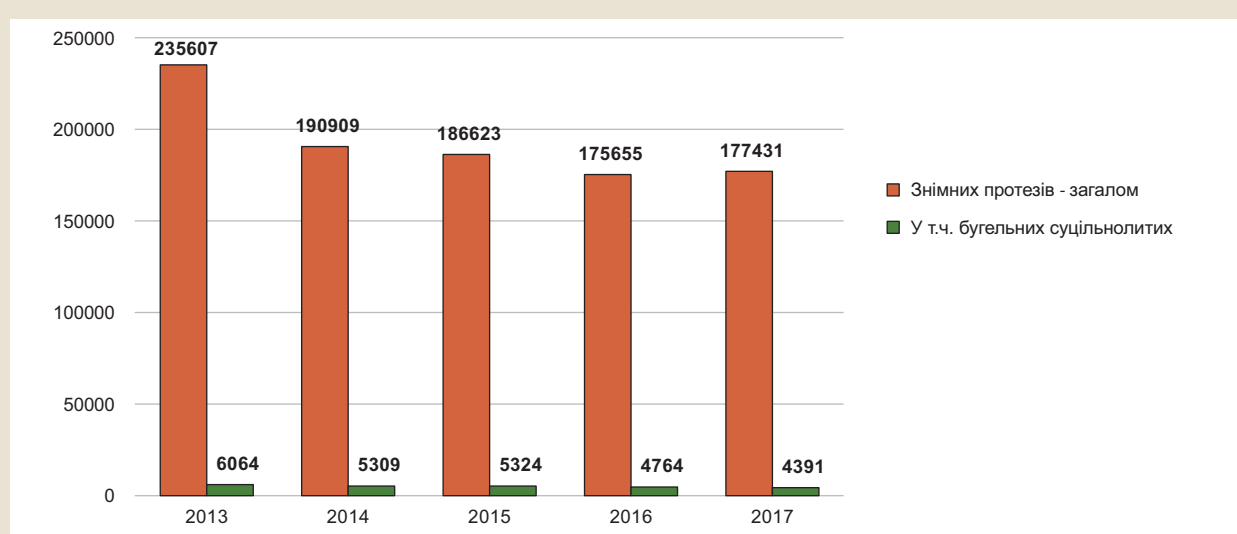


Рис. 6. Статистичні дані виготовлення знімних протезів, у тому числі бугельних суцільнолитих.

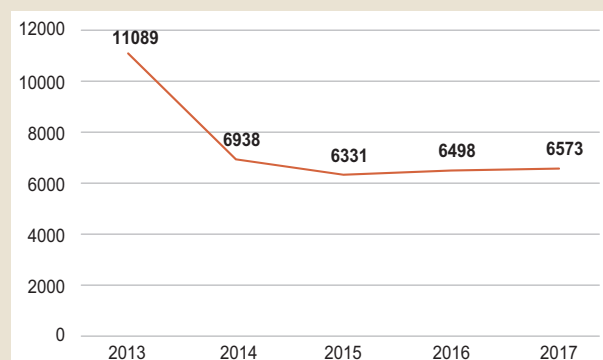


Рис. 7. Показники кількості виготовлених постійних шин і шинопротезів.

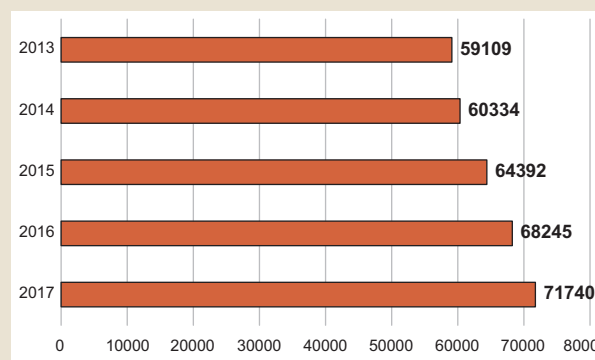


Рис. 8. Статистичні дані виготовлення одиниць металокераміки та фарфору.

(11 089) до 2015 р. (6331) і почала поступово зростати до 2017 р. включно.

Статистичні дані виготовлення одиниць металокераміки та фарфору наведені на рис. 8.

Аналіз структури показників одиниць металокераміки та фарфору показав збільшення загальної кількості з 59 109 у 2013 р. до 71 740 у 2017 р. Темп зростання становив 21,4 % за 5 років. Загалом у всіх регіонах України визначена чітка тенденція до зростання кількості виготовлених сучасних естетичних ортопедичних конструкцій, що свідчить про підвищення якісних показників надання ортопедичної допомоги населенню України.

Висновки

1. Порівняльний аналіз надання стоматологічної допомоги дорослому населенню України на підставі офіційно опублікованих статистичних даних МОЗ України засвідчив суттєве скорочення мережі лікувально-профілактичних закладів стоматологічного профілю з відповідним скороченням як посад, так і фізичних осіб – лікарів

стоматологічного профілю, а також зниження показників санації.

2. Встановили тенденцію до зменшення загальної кількості виготовлених традиційних зубних протезів за досліджуваній період до 24,7 % та збільшення показників одиниць металокераміки та фарфору (безметалева кераміка) з темпом зростання до 21,4 % за 5 років.

3. Координація стоматологічної допомоги та запровадження ефективної системи моніторингу стану стоматологічного здоров'я населення, удосконалення механізму забезпечення впровадження нових лікувально-діагностичних і медико-профілактичних технологій в усі ланки лікувально-діагностичного процесу в державних, комунальних і приватних стоматологічних закладах та необхідних форм статистичної звітності сприятиме створенню дієвої системи оцінювання якості стоматологічної допомоги та підвищенню рівня стоматологічного здоров'я населення.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Возний О. В., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Германчук С. М., канд. мед. наук, доцент, докторант каф. ортопедичної стоматології, Інститут стоматології Національної медичної академії імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.
Струк В. І., канд. мед. наук, доцент, головний лікар, КМУ «Міська стоматологічна поліклініка», м. Чернівці, Україна.
Біда В. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. ортопедичної стоматології, Інститут стоматології Національної медичної академії імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.
Погоріла А. В., асистент каф. ортопедичної стоматології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Возный А. В., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. терапевтической, ортопедической и детской стоматологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Германчук С. М., канд. мед. наук, доцент, докторант каф. ортопедической стоматологии, Институт стоматологии Национальной медицинской академии имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.
Струк В. И., канд. мед. наук, доцент, главный врач, КМУ «Городская стоматологическая поликлиника», г. Черновцы, Украина.
Беда В. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. ортопедической стоматологии, Институт стоматологии Национальной медицинской академии имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.
Погорелая А. В., ассистент каф. ортопедической стоматологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Voznyi O. V., Dr.hab., Associate Professor, Head of the Department of Therapeutic, Prosthetic and Pediatric Dentistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Hermanchuk S. M., PhD, Associate Professor, Doctoral Student of the Department of Orthopedic Dentistry, P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.
Struk V. I., PhD, Associate Professor, Public Medical Establishment "Municipal Stomatological Polyclinic", Chernivtsi, Ukraine.
Bida V. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Orthopedic Dentistry, P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.
Pohorila A. V., Teaching Assistant of the Department of Prosthetic Dentistry, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Біда В. І., Біда О. В., Забуга Ю. І. Державне управління реформуванням охорони здоров'я. Розвиток державного регулювання стоматологічної служби в Україні. Київ : Синопис, 2011. 116 с.
- [2] Антоненко М. Ю. Особливості організації лікувальної та профілактичної допомоги при стоматологічних захворюваннях в Європі та світі. *Науковий вісник Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця*. 2013. №3. С. 225–231.
- [3] Вихідні умови для застосування раціональної моделі профілактики стоматологічних захворювань в Україні / А. Еліашова, О. В. Клітинська, Ю. О. Мочалов, В. З. Розлуцька. *Молодий вчений*. 2015. №6(3). С. 67–69.
- [4] Біда О. В., Струк В. І., Забуга Ю. І. Аналіз стану стоматологічного здоров'я та рівня зубного протезування населення в Україні. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2013. Вип. 22(1). С. 370–377.

- [5] Вороненко Ю. В. Стоматологічна допомога в Україні. Кіровоград : Поліум, 2014. 84 с.
- [6] Канюра О. А. Шляхи удосконалення стоматологічної допомоги населенню. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Вип. 4(3). С. 295–298.
- [7] Вороненко Ю. В. Стоматологічна допомога в Україні. Кіровоград : Поліум, 2015. 85 с.
- [8] Вороненко Ю. В. Стоматологічна допомога в Україні. Кіровоград : Поліум, 2016. 84 с.
- [9] Вороненко Ю. В. Стоматологічна допомога в Україні. Кіровоград : Поліум, 2017. 86 с.
- [10] Вороненко Ю. В., Павленко О. В., Мазур І. П. Стоматологічна допомога в Україні: основні показники діагностики за 2008–2018 роки. Кропивницький : Поліум, 2018. 211 с.
- [11] Мазур І. П. Про стан та перспективи стоматологічної допомоги в Україні. *Современная стоматология*. 2017. №2. С. 69–71.
- [12] Удод О. А., Вороніна Г. С., Рубайло В. В. Ретроспективний аналіз деяких показників стоматологічної допомоги населенню індустріального міста. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. Вип. 4(1). С. 318–321. doi: 10.29254/2077-4214-2018-4-1-146-318-321

References

- [1] Bida, V. I., Bida, O. V., & Zabuha, Yu. I. (2011) *Derzhavne upravlinnia reformuvanniam okhorony zdorovia. Rozvytok derzhavnoho rehulivannia stomatolohichnoi sluzhby v Ukraini [Public administration of health care reform. Development of state regulation of dental services in Ukraine]*. Kyiv: Synopsy. [in Ukrainian].
- [2] Antonenko, M. Yu. (2013) Osoblyvosti orhanizatsii likuvalnoi ta profilaktychnoi dopomohy pry stomatolohichnykh zakhvoriuvanniakh v Yevropi ta sviti [Features of the organization of medical and preventive care at dental diseases in Europe and in the world]. *Naukovy visnyk Natsionalnoho medychnoho universytetu im. O. O. Bohomoltsia*, 3, 225–31. [in Ukrainian].
- [3] Eliasova, A., Mochalov, Yu. O., Klitynska, O. V., & Rozlutska, V. Z. (2015) Vyhidni umovy dlia zastosuvannia ratsionalnoi modeli profilaktyky stomatolohichnykh zakhvoriuvan v Ukraini [Initial conditions for rational models application in prevention of dental diseases in Ukraine]. *Molodyi vchenyi*, 6(3), С. 67–69. [in Ukrainian].
- [4] Bida, O. V., Struk, V. I., & Zabuha, Yu. I. (2013) Analiz stanu stomatolohichnoho zdorovia ta rivnia zubnoho protezuvannia naselennia v Ukraini [Analysing the state of dental health and the level of dental prosthetics of Ukrainian population]. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitnykiv NMAPO imeni P. L. Shupyka*, 22(1), 370–377. [in Ukrainian].
- [5] Voronenko, Yu. V. (2014) *Stomatolohichna dopomoha v Ukraini [Dental care in Ukraine]*. Kirovohrad: Polium. [in Ukrainian].
- [6] Kanyura, O. A. (2014) Shliakhy udoskonalennia stomatolohichnoi dopomohy naselenniu [Ways of Improvement of Public Dental Services]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, 4(3), 295–8. [in Ukrainian].
- [7] Voronenko, Yu. V. (2015) *Stomatolohichna dopomoha v Ukraini [Dental care in Ukraine]*. Kirovohrad: Polium. [in Ukrainian].
- [8] Voronenko, Yu. V. (2016) *Stomatolohichna dopomoha v Ukraini [Dental care in Ukraine]*. Kirovohrad: Polium. [in Ukrainian].
- [9] Voronenko, Yu. V. (2017) *Stomatolohichna dopomoha v Ukraini [Dental care in Ukraine]*. Kirovohrad: Polium. [in Ukrainian].
- [10] Voronenko, Yu. V., Pavlenko, O. V., & Mazur, I. P. (2018) *Stomatolohichna dopomoha v Ukraini: osnovni pokaznyky diialnosti za 2008–2018 roky [Dental care in Ukraine: the main indicators of activity for 2008–2018]*. Kropyvnytskyi: Polium. [in Ukrainian].
- [11] Mazur, I. P. (2017) *Pro stan ta perspektyvy stomatolohichnoi dopomohy v Ukraini [About the state and prospects of dental care in Ukraine]*. *Sovremennaya stomatologiya*, 2, 69–71. [in Ukrainian].
- [12] Udod, O. A., Voronina, H. S., & Rubailo, V. V. (2018) Retrospektyvnyi analiz deiaknykh pokaznykiv stomatolohichnoi dopomohy naselenniu industrialnoho mista [Retrospective analysis of the certain dental care indices for industrial city population]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, 4(1), 318–21. [in Ukrainian]. doi: 10.29254/2077-4214-2018-4-1-146-318-321