

ISSN 0367 — 3057

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

4·2000

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

О.О. ЦУРКАН, д-р фармац. наук, академік МАІ — головний редактор,
О.М. БІЛОВОЛ, д-р мед. наук, А.Л. БОЙКО, Є.Є. БОРЗУНОВ, д-р фармац. наук, В.О. БОРИЩУК,
канд. фармац. наук, академік УАНП (заступник головного редактора), В.Г. ВАРЧЕНКО, О.П. ВІКТОРОВ, д-р мед. наук, (заступник головного редактора), В.П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, академік МАІ, А.П. ГРОМОВИК, канд. фармац. наук, Ю.І. ГУБСЬКИЙ, д-р мед. наук, академік УАНП і НАН України, С.І. ДІХТАРЬОВ, д-р фармац. наук, С.М. ДРОГОВОЗ, д-р мед. наук, В.А. ЗАГОРІЙ, канд. фармац. наук, Б.С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, академік АТК України, Р.С. КОРИТИНЮК, д-р фармац. наук, академік МАІ, В.П. КУХАР, д-р хім. наук, академік НАН України, В.І. ЛІТВІНЕНКО, д-р хім. наук, чл.-кор. ІА України, М.О. ЛОЗИНСЬКИЙ, д-р хім. наук, чл.-кор. НАН України, Н.П. МАКСЮТИНА, д-р хім. наук, Н.Ф. МАСЛОВА, д-р біол. наук, І.І. МАТИЙЧИН, І.Ф. МЕЩИШЕН, д-р біол. наук, Н.І. М'ЯКУШКО (відповідальний секретар), І.М. ПЕРЦЕВ, д-р фармац. наук, М.С. ПОНОМАРЕНКО, д-р фармац. наук, академік МАІ (заступник головного редактора), В.В. ПОСТОЛЬНИК, В.В. РУДЕНКО, К.М. СИТНИК, д-р біол. наук, академік НАН України, О.В. СТЕФАНОВ, д-р біол. наук, чл.-кор. АМН України, О.І. ТИХОНОВ, д-р фармац. наук, академік АНТК України, В.Д. ЧЕРЕДНИЧЕНКО, канд. фармац. наук, В.П. ЧЕРНИХ, д-р хім. та д-р фармац. наук, чл.-кор. НАН України, (заступник головного редактора), О.В. ЩЕРБАК, канд. мед. наук

РЕДАКЦІЙНА РАДА

В.Г. БАБЯК, Н.О. ВЕТЮТНЕВА, д-р фармац. наук, Д.С. ВОЛОХ, д-р фармац. наук, академік МАІ, О.І. ГРИЗОДУБ, д-р фармац. наук, О.П. ГУДЗЕНКО, канд. фармац. наук, М.О. КАЗАРІНОВ, д-р фармац. наук, Т.Г. КАЛИНЮК, д-р фармац. наук, Т.В. КОВАЛЬЧУК, канд. фармац. наук, Ф.А. КОНСВ, д-р фармац. наук, О.П. ЛАЗАРЄВ, д-р біол. наук, А.П. ЛЕБЕДА, канд. с.-г. наук, О.І. ЛУЙК, д-р мед. наук, М.О. ЛЯПУНОВ, д-р фармац. наук, І.А. МАЗУР, д-р фармац. наук, О.Ю. МАКОВЕЦЬКА, канд. біол. наук, Ф.І. МАМЧУР, д-р мед. наук, Б.Л. ПАРНОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, В.В. ПЕТРЕНКО, д-р фармац. наук, Ю.В. ПІДПРУЖНИКОВ, д-р фармац. наук, В.І. ПРОКОПІШИН, д-р фармац. наук, О.І. РУДЕНКО, Л.О. СЕМИКІНА, В.П. СОБОЛЕВСЬКИЙ, А.Л. СЯТИНЯ, В.В. ТРОХИМЧУК, д-р фармац. наук, Ф.П. ТРИНУС, д-р мед. наук, І.С. ЧЕКМАН, д-р мед. наук, чл.-кор. НАН України, В.Т. ЧУМАК, канд. хім. наук

ДО ВІДОМА АВТОРІВ!

Редакційна колегія повідомляє про зміни, внесені у “Правила для авторів”.

“1. Статті супроводжуються листом установи за підписом її керівника та головного бухгалтера, яким гарантується оплата публікації.

Розмір оплати за статтю до 6 сторінок становить 120 грн. Оплата може здійснювати безпосередньо автор статті або організація-спонсор через ощадбанк або банк України.

Стаття вважається прийнятою до публікації після рецензування та надходження коштів на рахунок видавництва “Здоров’я”.

Витяг з рішення редакційної колегії від 06.04.2000 р.

Розрахунковий рахунок журналу: Видавництво “Здоров’я”, р/р 26001209801605
Печерському УСБ Києва, МФО 322090, ЗКПО видавництва 02473139, ЗКПО
банку 093220990. За публікацію статті у “Фармацевтичному журналі”

Міністерство охорони здоров'я України • Українська фармацевтична академія
• Державний науковий центр лікарських засобів • Об'єднання "Укрфармакія"
• Комітет з медичної та мікробіологічної промисловості України

Двомісячний
науково-практичний журнал

ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.

ЛИПЕНЬ — СЕРПЕНЬ

2000 • Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 4

ЗМІСТ

НАУКА — ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я (пропозиції до впровадження)

- Лозинський М.О., Геваза Ю.І., Махновський М.К., Дмитруха В.С. Стан розробок субстанції лікарських препаратів в Інституті органічної хімії НАН України..... 3

ДО ПИТАННЯ ГАРМОНІЗАЦІЇ НОРМАТИВНИХ ДОКУМЕНТІВ ЩОДО УМОВ ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ВІДПОВІДНИМИ ДОКУМЕНТАМИ ЕС

- Цуркан О.О., Железний О.О. Оптимізація забезпечення гарантії відповідності умов виробництва лікарських засобів..... 9
Загорій В. А., Дорошенко Т.Ю., Баула О.П. До питання якості допоміжних речовин, які використовуються у виробництві таблетованих лікарських форм..... 15

МЕНЕДЖМЕНТ ТА МАРКЕТИНГ У ФАРМАЦІЇ

- Заліська О.М. Напрямки досліджень з фармакоекономіки..... 20
Сятиня М.Л., Долінський Л.Б., Бабський А.А. Застосування вексельних схем розрахунків на фармацевтичному ринку України..... 24
Щербак О.В. Сучасний фармацевтичний ринок препаратів альфа-ліпоєвої кислоти в Україні.... 29
Громовик Б.П., Кухар О.О., Собко Н.М. Порівняльний аналіз рівня розуміння проблем контрацепції студентками-старшокурсницями фармацевтичного та економічного факультетів..... 32
Дмитрієвський Д.І., Юрченко Г.М., Шрам Н.А. Аналіз стану лікарського забезпечення постраждалих у надзвичайних ситуаціях при отруєнні сильнодіючими отруйними речовинами..... 37
Вивчаємо маркетинг
Басовський А.А. Поведінка споживачів при здійсненні покупки..... 40

У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ АСОЦІАЦІЇ УКРАЇНИ..... 47

ОГЛЯДИ

- Печерський П.П., Вишневський І.А., Нежувака В.В., Косяченко К.Л., Печерська О.П. Формування лікарських порошкових систем в умовах вібраційного поля..... 51

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

- Паховчишин С.В., Гриценко В.Ф., Гончарик В.П., Касперський В.О., Кожара Л.І., Гончарук О.В., Чуйко Н.О. Структурно-механічні властивості гелів дисперсного кремнезему у геосені..... 56
Лесик Р.Б. Синтез 5-циміналіден-2-[N-метил-(4-оксифеніл)]-амінотазолін-2-ону-4 та його антиексудативна активність..... 59
Овруцький О.В., Бобкова Л.С., Овруцький В.М., Шумейко В.М., Шаркіна Н.І. Вивчення ролі глутамінової кислоти у біологічній дії гідразидів кислот фосфору..... 61
Зволінська Н.М., Сур С.В., Мартюшова В.М. Обґрунтuvання критеріїв за показником "в'язкість" для контролю якості препаратів "Гемодез", "Неогемодез" та субстанцій полівінілпіролідону..... 65
Руденко В.В. Дослідження технологічних та фізико-хімічних властивостей лікарського засобу "Полісоль"..... 71
Ветютнєва Н.О., Москаленко О.О. Оцінка якості гомеопатичної матричної настоянки "Тагахасум" та її розведення..... 76
Ковалюва А.М. Хемотаксономічне вивчення роду *Astragalus L.* 81
Семенів Д.В., Фундитус В.Я., Ліпкан Г.М. Вплив субстанції аронії гідрофільної на ексудативне запалення при ураженні ¹³⁷Cs..... 86





Литвиненко В.І., Попова Н.В., Картмазова Л.С., Оккерт І.Л. Фармакогностичне дослідження культивованого рапонтикума сафлоровидного (*Rhaponticum carthamoides* (Wild.) DC.) 90
Васильєва О.А., Картмазова Л.С., Ковальов В.М., Краснікова Т.О. Вивчення анатомічної будови пагонів та листя ожини сизої..... 95

У КОМИТЕТИ З КОНТРОЛЮ ЗА НАРКОТИКАМИ ПРИ МОЗ УКРАЇНИ

Інформаційний лист № 27/466 від 27.06.2000 р..... 99

ДО СТВОРЕННЯ ДЕРЖАВНОГО ДЕПАРТАМЕНТУ З КОНТРОЛЮ ЗА ЯКІСТЮ, БЕЗПЕКОЮ ТА ВИРОБНИЦТВОМ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ І ВИРОБІВ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

Постанова Кабінету Міністрів України "Про затвердження Положення про Державний департамент з контролю за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів і виробів медичного призначення"..... 100

ЮВІЛЕЙ

Віталій Григорович Варченко..... 103

Свідоцтво про реєстрацію КВ № 1004 від 17 жовтня 1994 р.

Журнал включено до переліку видань, визнаних ВАК України

Засновники: Міністерство охорони здоров'я України, Українська фармацевтична академія, Державний науковий центр лікарських засобів, об'єднання "Укрфармація", Комітет з медичної та мікробіологічної промисловості України.

Розрахунковий рахунок журналу: Видавництво "Здоров'я", р/р 26001209801605 Печерському УСБ Києва, МФО 322090, ЗКПО видавництва 02473139, ЗКПО банку 093220990.

Валютний р/р у доларах США 26008284001605 Печерському УСБ Києва, МФО 322090, ЗКПО видавництва 02473139, ЗКПО банку 093220960. Для покриття витрат по виданню "Фармацевтичного журналу". 01054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б.

Фармацевтичний журнал № 4, липень—серпень, 2000. Двомісячний науково-практичний журнал. Заснований у 1928 р. Головний редактор О.О. Цуркан. Київ, Видавництво "Здоров'я". 01054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б.

Редактор відділу *Т. К. Семенюк*. Коректор *В. С. Дубок*

Здано до набору 06.07.2000. Підписано до друку 07.08.2000. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1. Ум.-друк. арк. 9,1. Обл.-вид. арк. 11,56. Тираж 722 пр. Зам. 3045.

Адреса редакції: 01032, Київ, вул. Комінтерну, 16. Тел. 244-28-92.
АТ Фірма "ВІПОЛ", 03151, Київ-151, вул. Волинська, 60.

НАУКА – ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

(пропозиції до впровадження)

УДК 615.7

**М.О.ЛОЗИНСЬКИЙ, д-р хім. наук, акад. НАН України,
Ю.І.ГЕВАЗА, д-р хім. наук, М.К.МАХНОВСЬКИЙ, В.С.ДМИТРУХА, інженери**

СТАН РОЗРОБОК СУБСТАНЦІЙ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ В ІНСТИТУТІ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ

Інститут органічної хімії НАН України

Пошук, синтез, скринінг та впровадження у практику нових високоефективних біологічно активних сполук є чи не найактуальнішою проблемою сучасної хімічної науки і технології, медицини та ветеринарії.

Велике значення для здоров'я людини має наявність потрібного асортименту лікарських засобів, їх доступність (ціна) та ефективність. Сьогодні на ринку України є багатий вибір лікарських препаратів, що виробляються різними зарубіжними фірмами. Ціни на зазначені препарати часто недоступні для рядового українського споживача. Виробництво вітчизняних ліків після розпаду СРСР за відомих причин різко пішло на спад. Підприємства медичної та хімічної промисловості України не можуть скласти конкуренцію зарубіжним фірмам у виробництві лікарських засобів, унаслідок чого ринок переповнений дорогими імпортними препаратами інколи сумнівної якості.

Значним поштовхом до розширення та розвитку робіт, пов'язаних з відтворенням ринку вітчизняних лікарських засобів, стала Комплексна програма розвитку медичної та мікробіологічної промисловості України на 1997–2000 роки, якою передбачено поліпшення забезпечення населення і потреб тваринництва лікарськими засобами, медичною та ветеринарною технікою. Програмою передбачена розробка та впровадження у виробництво в короткі строки найважливіших життєво необхідних лікарських засобів. До програми включено як препарати-дженерики (тобто, препарати, строк патентного захисту яких уже закінчився і які знаходяться на ринку у вільному продажу), так і оригінальні препарати (захищені патентами). Слід зазначити, що на світовому ринку препарати-дженерики користуються значним попитом, здебільшого за значно нижчі їх ціни порівняно з цінами на оригінальні препарати. Позитивним є і те, що поява на ринку дженериків спричиняє швидке зниження цін на оригінальні патентовані засоби. Частка препаратів-дженериків на світовому ринку займає близько половини всіх лікарських засобів, а в Україні вона становить до 80 % [1]. В чому ж полягає причина такої популярності препаратів-дженериків? Відповідь на це питання криється у тих вимогах, які сьогодні ставляться до нового лікарського засобу [2]. По-перше, оригінальний препарат не тільки повинен бути новим, але й порівняно з аналогом більш ефективним і менш токсичним, володіти комбінованою та пролонгованою дією, не викликати алергії та інших побічних явищ. По-друге, він має бути конкурентоспроможним, його виробництво повинно бути забезпечене доступною сировиною, технологія – безвідходна або маловідходна і така, що швидко може бути освоєна на виробництві. А розробка оригінальних препаратів потребує значних затрат. Для проходження шляху: пошук біологічно активної речовини, її синтез, встановлення її фізіологічної дії, визначення ефективності і токсичності, проведення доклінічних та клінічних випробувань, розробка науково-технічної документації (технологічного регламенту, фармакопейної статті), організація вироб-

ництва препарату — потрібно в середньому 8—10 років. Кожний з вищеперелічених етапів розробки нового препарату потребує затрат значних коштів, внаслідок чого ціни на оригінальні препарати значно вищі, ніж на препарати-дженерики.

Таким чином, формування українського ринку лікарських засобів за рахунок, насамперед препаратів-дженериків, на даному етапі є виправданим. Однак слід пам'ятати, що дженерики — вже вчорашній день розвитку фармацевтичної хімії, а асортимент лікарських засобів повинен постійно поновлюватися за рахунок більш ефективних оригінальних препаратів, це зрештою піднесе авторитет нашої країни на світовому ринку лікарських засобів.

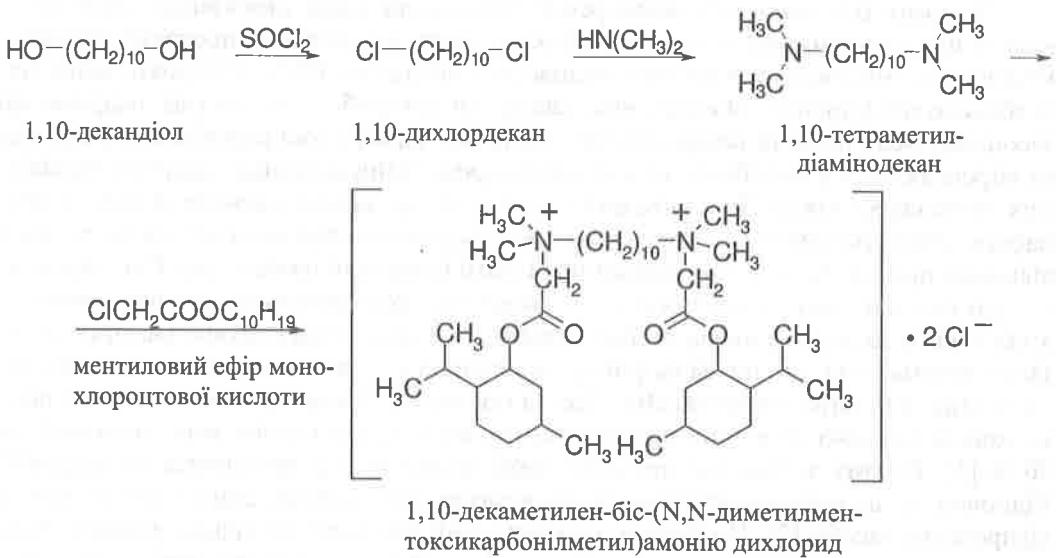
У виконанні вищезазначененої програми були задіяні інститути НАН України, ряд інститутів хімічного та фармацевтичного профілю, медичні університети, фармацевтичні та хімічні заводи України. Головною організацією відповідальною за виконання даної програми в частині синтетичних хімічних робіт, було призначено Інститут органічної хімії НАН України, в якому протягом багатьох років проводились і зараз проводяться роботи з синтезу та виявлення активності нових фізіологічно активних речовин, у т.ч. і перспективних субстанцій лікарських препаратів. Серед множини цих субстанцій є препарати серцево-судинної, антимікробної, противірусної, антидепресантної, антифібринолітичної та іншої дії.

Нижче наведено характеристики препаратів, у розробці яких брали безпосередню участь автори цієї роботи. Почнемо з розробок оригінальних препаратів, які вперше синтезовано в Україні і для яких розроблено оригінальні технології виробництва.

ДЕКАМЕТОКСИН

Декаметоксин — 1,10-декаметилен-біс-(N,N-диметилментоксикарбонілметил)амонію дихлорид. Випуск субстанції препарату здійснює Дослідне виробництво ІОХ НАН України.

Технологія одержання декаметоксину здійснюється за схемою



Препарат відноситься до класу бісчетвертинних амонійних солей, а за фармакологічною дією — до групи antimікробних препаратів. Декаметоксин має широкий спектр antimікробної дії: активний відносно грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів (стафілококи, ентеробактерії, спорові мікроорганізми, корінебактерії, найпростіші, дріжджеподібні гриби, дерматоміцети та віруси). Декаметоксин підвищує чутливість бактерій до антибіотиків. На мікробні клітини препарат діє бактерицидно, спороцидно, фунгіцидно.

Декаметоксин вживають при гнійних та грибкових захворюваннях шкіри, проктиті, виразковому коліті, гострих гнійних кон'юнктивітах, після офтальмологічних операцій, при стоматологічних захворюваннях, захворюваннях вуха, горла

та носа. Він використовується також як антисептичний засіб для обробки шкіри рук медичного персоналу, операційного поля хворих, медичного інструментарію, шовного матеріалу, а також для хімічної стерилізації та консервації кістково-сухожильних транспланнатів.

Декаметоксин — основна складова таблеток “Септефрил”, які рекомендовано для використання в медичній практиці для сублінгвального застосування.

Таблетки “Септефрил” призначають при фарингітах, ангінах, тонзилітах, стоматитах, дистрофічно-запальний формі пародонтозу, кандидозних ураженнях слизової оболонки ротової порожнини, а також для профілактики гнійно-запальних захворювань ротової порожнини після видалення зубів та профілактики дифтерії.

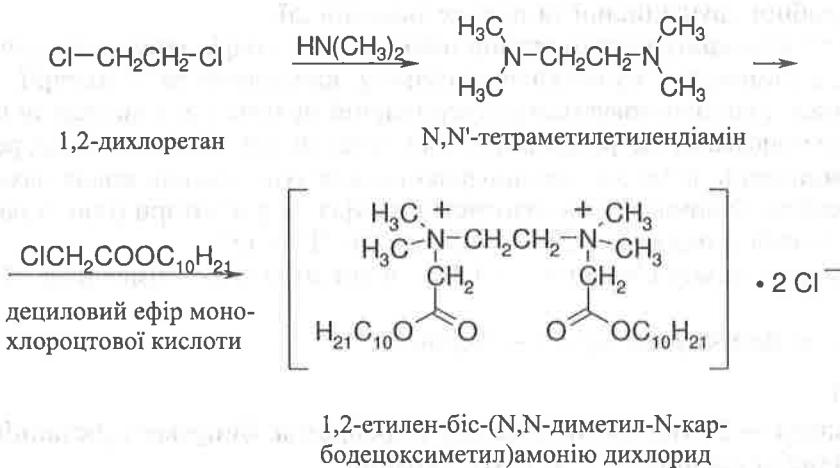
Форма випуску препарату — таблетки, водні та спиртові розчини.

Декаметоксин використовується також у ветеринарній практиці для лікування респіраторних захворювань, маститів у корів, а також для лікування та профілактики аскосферозу бджіл.

ЕТОНІЙ

Етоній — 1,2-етилен-біс-(N,N-диметил-N-карбодецоксиметил)амонію дихлорид виготовляється на Дослідному виробництві ІОХ НАН України та хіміко-фармацевтичному заводі “Фармак”.

Технологія одержання препарату здійснюється за схемою



Етоній відноситься до класу бісчетвертинних амонійних солей, а за фармакологічною дією до — групи antimікробних препаратів. Має бактерицидну та бактеріостатичну дію, ефективний відносно стафілококів, кишкової палички тощо. Володіє місцевоанестезуючою, ранозагоювальною та хіміотерапевтичною активністю.

Застосовується у dermatologічній практиці для лікування трофічних язв, хронічних піодермій, дерматозів та дерматитів, термічних та хімічних опіків, мікробній екземі. В офтальмологічній практиці — для лікування повзучих язв рогівки та запальних процесів мікробного походження. В практиці ЛОР — для лікування гнійних отитів та хронічних тонзилітів. В стоматології етоній використовується для лікування всіх видів стоматитів, при каріесі зубів, пульпіті, пломбуванні зубів.

У ветеринарії етоній використовується для лікування токсичної диспепсії, колібактеріозу, сальмонельозу та гастроентерітів у телят та поросят раннього віку. Ефективність лікування етонієм шлунково-кишкових та респіраторних захворювань молодняка сільськогосподарських тварин досягає 95–98 %, в той час, як антибіотиками — тільки 60–70 %.

Форма випуску препарату — порошок, паста, мазь. Розчини препарату готують з порошку на ізотонічному розчині хлористого натрію.

ЛОМАДЕН

Ломаден — дихлорид біс-(N,N-диметил-N-карбодецоксиметил)-N-етиламонію сульфід випускає Дослідне виробництво ІОХ НАН України.

Технологія одержання ломадену здійснюється за схемою



Відноситься до класу бісчетвертинних амонійних солей. Має широкий спектр антимікробної, фунгіцидної та протистоцидної дії.

До дії препарату високочутливі найпростіші, стафілококи, стрептококи, пастерели, сальмонели, збудники аспергільозу, кандидозів та дизентерії.

Ломаден використовується у ветеринарній практиці для лікування колібактеріозу, сальмонелльозу, гастроентеритів, токсичної диспепсії, аспергільозу, респіраторних захворювань, а також для профілактики шлунково-кишкових захворювань. Ефективність дії ломадену на золотистий стафілокок в чотири рази, а на кишкову палочку в десять разів вище, ніж у препарату "Етоній".

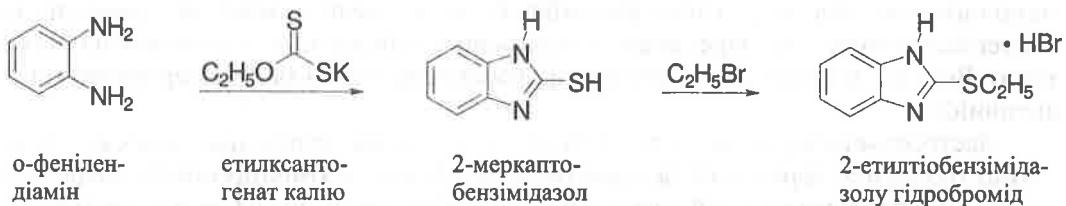
Ломаден запатентований у США, Великобританії, Німеччині, Франції та Японії.

Форма випуску препарату — порошок.

БЕМІТИЛ

Бемітил — 2-етилтібензімідазолу гідробромід. Випускає субстанцію бемітилу Дослідне виробництво ІОХ НАН України.

Технологія одержання препарату здійснюється за схемою



Актопротекторній засіб, що вирішує проблеми адаптації людського організму до несприятливих умов зовнішнього середовища, збереження працездатності організму при виконанні навантажень, пов'язаних з дією екстремальних факторів, а також відновлення працездатності організму після екстремальних впливів.

Бемітил спрямований на підвищення стійкості організму до гіпоксії та збільшує працездатність при фізичних навантаженнях.

Застосовується при лікуванні астенічних станів, неврозів, після перенесених травм та при інших станах для яких потрібна стимуляція психічних та фізичних функцій.

ТОМЕРЗОЛ

Томерзол — 5-етокси-2-етилтіобензіміазолу гідрохлорид. Випуск субстанції препарату планується організувати на Дослідному виробництві ІОХ НАН України.

Технологія одержання томерзолу здійснюється за схемою



Ефективний імуностимулятор і засіб терапії при розладі мозкового кровообігу.

Томерзол підвищує стійкість організму до гіпоксії усіх видів більш ефективно, ніж добре відомі гіпоксанти пірацетам та оксибутират натрію. Він ефективний в період і після різних гіпоксических станів, включаючи геморагічний і травматичний шок та отруєння фосфорорганічними речовинами.

Виходячи з даних медико-біологічних досліджень, томерзол можна рекомендувати як лікарський засіб для профілактики та корекції ішемічних порушень мозкової гемодинаміки, конкретно — запобіганню розладів кровонадходжень та метаболізму мозку при неврологічних порушеннях, які пов'язані із змінами мозкового кровообігу.

Препарат має антирадикальну активність. Вивчення його гострої та хронічної токсичності та віддалених наслідків показало, що томерзол не має протипоказань до застосування. У даний час препарат проходить клінічні дослідження в медичних закладах Києва.

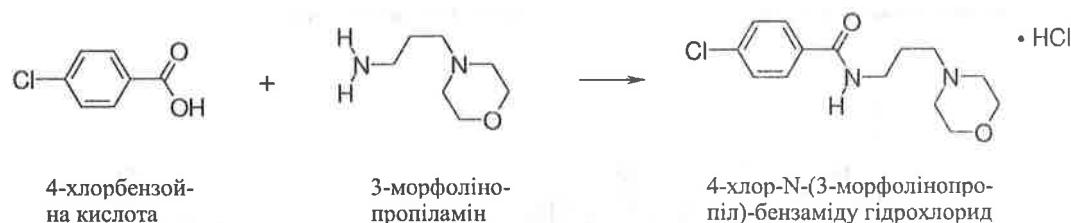
Томерзол запатентований в Україні та Росії.

Форма випуску препарату — таблетки та ін'єкційний розчин.

БЕФОЛ

Бефол — 4-хлор-N-(3-морфолінопропіл)-бензаміду гідрохлорид. Виробництво субстанції препарату освоєно на Дослідному виробництві ІОХ НАН України.

Технологія одержання бефолу здійснюється за наступною спрощеною схемою



Препарат відноситься до антидепресантів МАО. Як і антидепресанти цього типу дії, підвищує вміст у ЦНС нейромедіаторних моноамінів, проявляє антирєзпінову дію, потенціює ефект фенаміну.

Препарат розроблявся в тісній співпраці з Інститутом фармакології Академії медичних наук РФ (акад. А.В.Вальдман).

Бефол застосовують при неглибоких депресіях з неврозоподібною і нерізко вираженою іпохондричною симптоматикою. В клініці алкоголізму препарат можна застосовувати для лікування астеносубдепресивних станів, адynamічних субдепресіях, що супроводжуються поганим настроєм, пригніченістю, апатією, підвищеною стомлюваністю, безсонням.

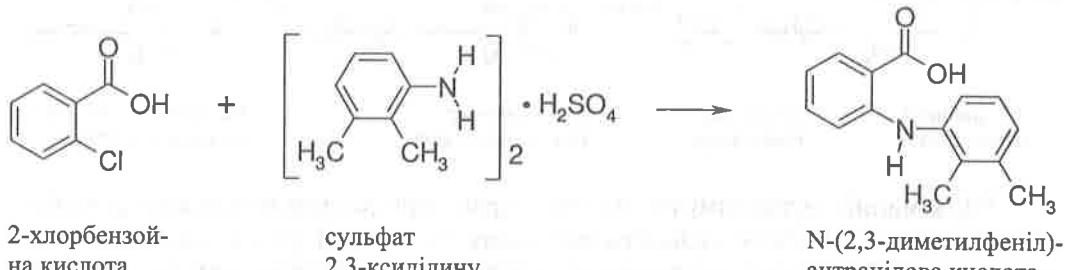
Форма випуску препарату — таблетки.

МЕФЕНАМИНОВА КИСЛОТА

Мефенамінова кислота – N-(2,3-диметилфеніл)-антранілова кислота.

В Україні субстанція мефенамінової кислоти виготовлялась на Дослідному виробництві ІОХ НАН України.

Технологія одержання препарату здійснюється за схемою



Мефенамінова кислота є похідним антранілової кислоти і за структурою схожа на саліцилову кислоту та її похідні, що використовуються як протизапальні засоби. Відноситься до протизапальних засобів нестепероїдної природи.

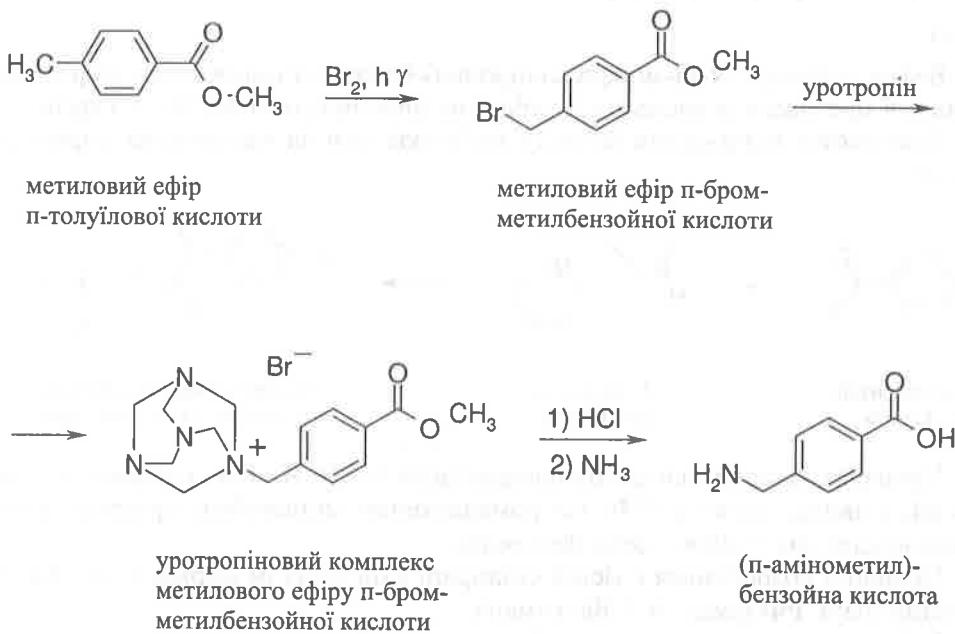
Мефенамінова кислота має анальгезуючу, жарознижувальну та протизапальну активність. Застосовується для лікування ревматизму, поліартритів, невралгій, головного та зубного болю, а також як жарознижувальний засіб при різних гарячкових станах.

В аптечну мережу надходить у вигляді таблеток.

АМБЕН

Амбен — пара-(амінометил)-бензойна кислота. Випускає субстанцію амбену Дослідне виробництво ІОХ НАН України.

Технологія одержання препарату здійснюється за схемою



Це антифібринолітичний засіб. Використовується для зупинки кровотеч при хірургічних операціях, а також внутрішніх кровотеч.

В аптечну мережу надходить у вигляді ін'єкцій, сиропів для дітей, а також входить до складу гемостатичної губки. Розробляється таблеткова форма препарату.

В ІОХ НАН України розроблено ряд оригінальних препаратів, виробництво яких ще не організовано. Серед них слід відзначити препарати серцево-судин-

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ
НАУК УКРАЇНИ



ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ
ХІМІЇ

ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ, ЩО РОЗРОБЛЕНІ І РОЗРОБЛЯЮТЬСЯ
В ІНСТИТУТІ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

Препарати
серцево-судинної дії



ФОРИДОН



НІКОРАНДИЛ



ФЛОКАЛІН

Протизапальна
дія



ДИФТОРАНТ

Утеростимулятор



АДЕМОЛ

Протипухлинна
дія



ЦИКЛОФОСФАН

МЕБІФОН

МІЄЛАСАН

Антигіпоксант



ТОМЕРЗОЛ

**СУБСТАНЦІЙ ЛІКАРСЬКИХ
ПРЕПАРАІВ ВИПУСК ЯКІХ ОСВОЕНО
НА ДОСЛІДНОМУ ВИРОБНИЦТВІ
ІНСТИТУТУ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ
НАН УКРАЇНИ**



ної дії — нікорандил та форидон, утеростимулятор — адемол, який використовується в акушерській практиці, мієлосан, циклофосфан, мебіфон. Випуск деяких з цих препаратів розпочнеться найближчим часом.

Поряд з розробкою оригінальних препаратів провадилася розробка технології та науково-технічної документації на препарати-дженерики: метилурацил, дитилін, метацин, таурин, дифенін, ніфтолід, аміналон, піперазину адипінат. Ці препарати в різних лікарських формах надходили і надходять в аптечну мережу.

1. Мнушко З.М., Вінник О.Ю., Пестун І.В. та ін. // Фармац. журн. — 1998. — № 4. — С. 19—25.
2. Варченко В., Ляпунов М. // Ліки України. — 1997. — № 5. — С. 3—8.

Надійшла до редакції 22.06.2000.

М.О.Лозинский, Ю.И.Геваза, Н.К.Махновский, В.С.Дмитруха

СОСТОЯНИЕ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ИНСТИТУТЕ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАН УКРАИНЫ

Проанализированы направления работ, связанных с созданием субстанций лекарственных препаратов в ИОХ НАН Украины. Приведены описания отдельных субстанций и схемы реакций, которые лежат в основе технологий их получения. Дан перечень субстанций, внедренных в производство, и тех, которые находятся на разных стадиях разработки.

M.O.Lozinskii, Yu.I.Gevaza, N.K.Makhnovskii, V.S.Dmytrukha

POSITION OF THE MEDICINAL PREPARATIONS SUBSTANCES ELABORATIONS IN THE INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY

SUMMARY

There were analysed the directions of work connected with creation of the medicinal preparations substances in the Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine. Descriptions of some substances and reactions schemes of the technological production process are shown. The list of the substances introduced into production and also the list of the substances at different stages of elaboration are given.

ДО ПИТАННЯ ГАРМОНІЗАЦІЇ НОРМАТИВНИХ ДОКУМЕНТІВ ЩОДО УМОВ ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ВІДПОВІДНИМИ ДОКУМЕНТАМИ ЄС

УДК 661.12:621.928.658

О.О.ЦУРКАН, д-р фармац. наук., проф., О.О.ЖЕЛЕЗНИЙ

ОПТИМІЗАЦІЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ГАРАНТІЙ ВІДПОВІДНОСТІ УМОВ ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

*Держкоммебіопром, Державна лабораторія з контролю якості лікарських засобів
Інституту фармакології та токсикології АМН України*

На даному етапі розвитку промислова фармація України знаходиться на шляху впровадження сучасних норм належної виробничої практики [8], гармонізованих до норм і правил, чинних у Європейському Союзі (ЄС) та скріплених відповідними директивами [4, 10].

До 1985 р. технічні деталі, що становили перепони в торгівлі, жорстко не регламентувалися директивними положеннями ЄС. Виняток становили т.з. “ди-

рективи низької напруги". Ці директиви тривалий час піддавалися критиці через наявність великої кількості винятків. Але використані в них підходи стали основою Нової Концепції (NEW APPROACH) гармонізації, яка була заявлена як нова політична програма ЄС [6].

Майже в кожній країні є нормативні вимоги до хіміко-фармацевтичної продукції (ХФП), послуги та структури, які можуть бути різними в різних країнах. Розбіжності стосуються методів контролю властивостей ХФП у випробувальних лабораторіях та принципів роботи і рівня компетенції організації, що здійснює нагляд за виконанням вимог до ХФП та управління її виробництвом.

До цього часу перепони, що зумовлювалися технічними нормативними документами, при експорті-імпорті продукції лікарських засобів доляються в Україні шляхом повторення процедури допуску або контролю, які у країні-виробнику вже були проведені за діючими в ній правилами.

Нова Концепція гармонізації [6] рекомендує чотири основоположні принципи усунення технічно зумовлених перепон, а саме:

- гармонізацію правових регламентувань обмежують тільки загальноузгодженими (т.з. основоположними) вимогами, яким повинна задовільнити ХФП, що надається в обіг;
- владними органами ставиться завдання органам, які несуть відповідальність за промислову стандартизацію по розробці документів широкого використання стосовно умов якості ХФП з урахуванням сучасного стану розвитку науки, технології і технологій;
- документи умов, що створюються, в жодному разі не повинні носити обов'язкового характеру — вони мають бути стандартами для добровільного використання;
- адміністративним органам вводиться в обов'язок вимагати відповідності ХФП, що виготовлена за гармонізованими стандартами (або, тимчасово, за національними стандартами), основоположним вимогам.

Таким чином, виробник лікарських засобів може виготовляти продукцію, яка тимчасово не відповідатиме гармонізованому стандарту, але він (виробник) у цьому випадку зобов'язаний довести відповідність використаної документації та властивостей виготовленої продукції основоположним вимогам.

На підставі положень про те, що правові й адміністративні приписи з безпеки, захисту здоров'я і послуг відносно лікарських засобів відрізняються за змістом та сферою використання, а розбіжності у процедурах контролю і сертифікації цієї продукції призводять до перепон у торгівлі та з урахуванням положення ст. 100а [5] Радою ЄС опубліковано Директиву 93/42/ЄС від 14.06.93 р. про лікарські засоби [2].

Визначено, що ця директива збігається з Директивою 90/385/ЄС [1] в частині правового розповсюдження регламентації стосовно продукції медичного призначення. З появою Директиви 93/42/ЄС Нова Концепція набула чинності і стосовно ХФП, оскільки положення цієї директиви гармонізовані з положеннями Директиви 90/385/ЄС.

Директива 93/42/ЄС включає основоположні вимоги до лікарських засобів та продукції медичного призначення, необхідність яких регламентує нова концепція [6]. Ці основоположні вимоги стосуються хімічних, фізичних або біологічних властивостей, мікробіологічного забруднення та упакування і маркування.

Згідно з положеннями нової концепції [6] та Договору ЄС [3] визначено, що торговельна перепона залежно від її причини усувається за допомогою певних заходів за умови уніфікації вимог національного органу з оцінки відповідності та прийняття угоди про створення єдиних систем проведення випробувань та сертифікації відповідності [5, 7].

Надання чинності [7] положенням Глобальної Концепції з сертифікації та випробувань [5] дало можливість однозначного розуміння технічно обумовлених

торговельних перепон, довіри до сертифікатів відповідності, їх міжнародного визнання та статусу галузі, що регулюється законодавчо, і модульної концепції оцінки відповідності.

Глобальна концепція надає модулі, передбачені для оцінки відповідності. Всього їх вісім (A, B, C, D, E, F, G, H) з можливими комбінаціями. За допомогою використання системи модульної оцінки відповідності конкретизується відповідальність нотифікованих (заявлених) органів з оцінки відповідності та виробника лікарських засобів у забезпеченні відповідності. Не для всіх восьми модулів є можливість їх використання при оцінці відповідності ХФП.

Основна ідея Глобальної Концепції щодо сертифікації та випробувань [5] полягає у формуванні довіри до сертифікатів відповідності виробників, до сертифікатів відповідності органів з нагляду та до сертифікатів відповідності з організації управління шляхом використання таких інструментів, як акредитація та сертифікація.

Головною метою нової концепції [6] є створення можливості одночасного вирішення процесуально-правових проблем для великої номенклатури продукції шляхом використання положень однієї директиви, яка не потребує постійних змін. Виходячи з цього, для галузі лікарських засобів, де існує широка номенклатура однорідної продукції, необхідно встановити “основоположні вимоги” шляхом впровадження невеликої кількості директивних матеріалів або декількох директив.

Відповідно до положень [7] ЄС визначено напрямки реалізації політики в галузі оцінки відповідності, згідно з якими слід:

- забезпечити Нову Концепцію [6] у законодавстві на основі модулів для окремих фаз оцінки відповідності;
- вимагати загального використання європейських норм для забезпечення якості (EN серії 29000) і відповідності, що мають бути достатніми для нотифікованих органів (EN серії 45000);
- вимагати створення системи акредитації і застосування проведення порівнянь результатів оцінки відповідності;
- вивчати інфраструктуру забезпечення якості, у тому числі випробувальних лабораторій, системи сертифікації та нагляду, системи акредитації і тих факторів, що можуть негативно впливати на функціонування внутрішнього ринку, з метою розроблення необхідних заходів та їх фінансування.

Усі складені за Новою Концепцією [6] технічні рекомендації з гармонізації повинні містити основоположні вимоги, які підготовлені для промислової продукції лікарських засобів, а також давати роз'яснення, яким чином виробник може доводити відповідність своєї продукції цим основоположним вимогам.

Процес виробництва ХФП може бути розкладеним на дві фази: розробка і виготовлення. Кожна фаза зобов'язує виробника або іншу, третю сторону контролювати завдання обох етапів порізно.

Якщо модуль В стосується виключно фази розробки, то модулі С, D, E відносяться до фази виготовлення. Модулі А, G, H відповідно надають методи оцінки відповідності й охоплюють обидві фази — розробки і виготовлення.

Згідно з Директивою 93/42/ЄС, залежно від можливих ризиків у процесі розробки та виробництва, лікарські засоби поділяють на чотири класи. Правила цієї класифікації (додаток 9 Директиви 93/42/ЄС) виходять із ступеня дії лікарського засобу на людський організм. Відповідно до класів ризику процедури оцінки відповідності проводяться тільки під відповідальність виробника (клас 1) або за участю уповноваженого (заявленого, нотифікованого) органу (класи 2 і вищі).

Таким чином, ХФП класу ризику 1 зазвичай поставляються в обіг тільки під відповідальність виробника. Для продукції класу ризику 2 необхідна участь уповно-

важеного органу вже на рівні виробництва. Для продукції лікарських засобів з більш високим потенціалом небезпеки передбачається додатковий контроль на фазі розробки. Лікарські засоби з найвищим класом ризику контролюються на фазі розробки або проходять випробування дослідних зразків.

Директивні основоположні вимоги потребують наявності, обігу та утримання ефективно впроваджених відповідних гармонізованих стандартів на розробку, виробництво, маркування та упакування лікарських засобів.

Проте наявність гармонізованих стандартів ще не означає, що виробник зобов'язаний їх виконувати. Використання стандартів залишається добровільним, але, разом з тим, якщо виробник не використовує існуючі гармонізовані стандарти, він несе тягар відповідальності за доведення виконання ним “основоположних вимог”.

Так, у Німеччині повна переробка законодавства в галузі лікарських засобів і, разом з тим, зміна близько десяткох існуючих законів та приписів дозволили прийняти новий закон про продукцію медичного призначення. Але відповідні правові приписи, за допомогою яких має здійснюватися введення Директиви 93/42/ЄС, ще не видані, що не стало причиною збитків та занепаду виробників. Німеччина своєчасно надала Комісії ЄС перші заявлені органи, за допомогою яких виробники змогли своєчасно забезпечити процедури оцінки відповідності.

З використанням в оцінці відповідності лікарських засобів таких інструментів, як сертифікація та акредитація, в учасників фармацевтичного ринку формується довіра до:

- якості продукції;
- якості та компетентності випробувальних лабораторій, які здійснюють контроль цієї продукції;
- якості та компетентності органів із сертифікації, які здійснюють оцінку цієї продукції;
- якості та компетентності органів з акредитації, які здійснюють оцінку та контроль випробувальних хіміко-фармацевтичних, мікробіологічних і технічних контрольно-аналітичних лабораторій та підприємств і організацій, що їх залучено до галузі сертифікації (органів з сертифікації).

Політика в галузі сертифікації є складовою частиною політики з гармонізації нормативної документації та відповідних процедур.

Виходячи з вищевикладеного, є можливість управління якістю лікарських засобів та їх конкурентоспроможністю на ринках, а також перетоками продукції (експорт-імпорт) шляхом застосування відповідних нормативних документів, що використовуються на першому етапі як національні.

Для усунення міжнародних перепон у торгівлі є необхідність уповноваження для національної системи акредитації випробувальних хіміко-фармацевтичних, мікробіологічних і технічних лабораторій, а також органу з сертифікації умов, при яких зазначені лабораторії зможуть працювати за відповідними правилами з однаковою точністю та компетентністю.

Основою для розвитку діяльності у цьому напрямку є:

- заохочення виробника до застосування норм відносно впровадження системи забезпечення якості нормативів серії EN 29000 та використання сертифікації відповідності однорідної продукції;
- використання норм серії стандартів EN 45000, що регламентують вимоги до випробувальних лабораторій, органів з сертифікації та органів з акредитації;
 - сприяння створенню централізованої системи акредитації;
 - створення організації з випробувань та сертифікації, основним завданням якої має стати підготування угод про взаємне визнання сертифікатів та звітів за результатами випробувань у негармонізованій законодавчо регламентованій сфері

виробництва і контролю лікарських засобів та створення нормативної правової і технічної бази;

— перевірка інфраструктури в галузі випробувань та сертифікації лікарських засобів з метою створення галузевої “Програми розвитку стандартизації, сертифікації, належної виробничої практики, забезпечення гарантій відповідності у фармацевтичному секторі промисловості України” для забезпечення інтеграції з фармацевтичним сектором промисловості ЄС [9];

— укладення угод про взаємне визнання результатів випробувань та сертифікатів відповідності ХФП та відповідних виробництв, випробувальних лабораторій, контролю, зберігання, умов оптової і роздрібної реалізації та дистрибуторського постачання.

Часто сертифікація у галузі промислової фармації не тільки неможлива, але й носить контрпродуктивний характер, оскільки пов'язана із значими витратами. Висока якість, ефективність та новизна лікарського засобу підсилює його конкурентоспроможність на ринку. У той же час сертифікація тільки підтверджує задоволення певних вимог. Комісія ЄС передбачила таку загрозу і приписує проводити сертифікацію лише тієї продукції, яка несе безпосередню загрозу для здоров'я та життя людини. Ця регламентація, безумовно, розповсюджується в першу чергу і на ХФП, як це було зазначено вище, при розгляді положень [6].

Концепція акредитації і сертифікації може бути складовою частиною договорів про співробітництво.

Потенціальна небезпека ХФП в тому, що вона іноді здійснює негативний вплив на здоров'я людини, а її виготовлення та утилізація — на навколошне середовище. Нерозумно було б проводити сертифікацію у фармацевтичному секторі промисловості за єдиними однаково жорсткими правилами. Це ще раз підтверджує необхідність використання зазначених вище модулів.

Таким чином, на основі виконаного аналізу нами пропонується для впровадження інфраструктура централізованого управління фармацевтичним сектором промисловості України, яка повинна включати:

— центральний орган виконавчої влади, що несе відповідальність за рівень якості та відповідності нормативної документації виготовлених промисловістю лікарських засобів, їх контроль, зберігання та постачання, він забезпечує реалізацію належних директив ЄС шляхом визнання або введення законів і правил, а також здійснює нагляд за ефективністю реалізації останніх;

— нормуючі органи, що забезпечують створення і впровадження норм та методик випробувань для реалізації директив ЄС;

— виробники лікарських засобів, які здійснюють забезпечення та декларування відповідності продукції, її виготовлення, контроль, зберігання та постачання;

— випробувальні хіміко-фармацевтичні, мікробіологічні і технічні контрольно-аналітичні лабораторії та лабораторії відділів контролю якості виробників, що забезпечують проведення випробувань і складання протоколів та звітів про випробування;

— орган (або органи) з сертифікації, що забезпечує(ють) оцінку і нагляд за дотриманням норм та надає(ють) належні сертифікати відповідності продукції лікарських засобів, виробництв, випробувальних лабораторій, умов зберігання, складських приміщень, віварій, оптових постачальників, роздрібних реалізаторів та дистрибуторів;

— орган з акредитації, що забезпечує оцінку та нагляд за компетентністю випробувальних хіміко-фармацевтичних, мікробіологічних і технічних контрольно-аналітичних лабораторій та підприємств і організацій, залучених до галузі сертифікації, а також надає належні атестати акредитації.

Висновки

1. Положення Глобальної Концепції сертифікації та випробувань [5] і Нової Концепції в галузі технічної гармонічності та стандартизації [6], що використовуються на фармацевтичному ринку розвинених країн, підлягають терміновому впровадженню в Україні як інструменту подальшого удосконалення якості промислової продукції лікарських засобів. Це сприятиме створенню умов входження України в єдиний торговельний простір країн ЄС.

2. Для впровадження європейської практики забезпечення гарантій відповідності лікарських засобів та продукції медичного призначення вимогам нормативних документів рекомендуємо використовувати запропоновану нами інфраструктуру управління фармацевтичним сектором, що являє собою перелік необхідних для досягнення мети заходів.

1. Директиви 90/385/ЄЕС від 20.06.90 р. про приведення у відповідність правових приписів країн-членів ЄС щодо активних імплантованих медичних пристроїв // Відомчий бюл. ЄС. — 1990. — № L189/17; із змінами постанови Ради ЄС 93/42 // Офіційний відомчий бюл. — 1993. — № L169/1, із змінами постанови Ради ЄС 93/68 // Там же. — 1993. — № L220/1.
2. Директиви 90/385/ЄЕС від 20.06.90 р. про лікарські засоби // Там же. — 1993. — № L169/1.
3. Договір про створення Європейського Економічного Співтовариства із змінами єдиних європейських актів. // Федеральний вісн. законів. — 1986. — № 11. — С. 1104.
4. Железний О.О. // Ліки України. — 2000. — № 4. — С. 41—44.
5. Звіт Комісії до Ради ЄС, наданий Комісією 15 червня 1989 р. № 89/0267/03. КОМ 209—SYN 208. Основна Концепція для сертифікації та випробувань. Інструмент для забезпечення якості промислової продукції // Відомчий бюл. ЄС. — 1989. — № C267. — С. 3—27.
6. Постанова Ради № 85/0136/01 від 7.05.85 р. про концепцію в галузі технічної гармонічності і стандартизації // Там же. — 1985. — № C136. — С. 1—9.
7. Рішення Ради № 90/C10/01 від 16.01.90 про загальну Концепцію оцінки відповідності // Там же. — 1990. — № C10/1.
8. Система стандартизації медичної промисловості України. Перелік нормативних документів, що введені в галузі медичної промисловості України на виконання постанови Кабінету Міністрів України № 244 від 19.03.97 р. (за станом на 1 вересня 1999 р.) // Ліки України. — 1999. — № 7—8. — С. 49—51.
9. Указ Президента України № 615/98 від 11.06.98 р. Про затвердження Стратегії Інтеграції України до Європейського Союзу // Збірник Указів Президента України. — 1998. — Вип. 2. — С. 257—267.
10. Цуркан О.О., Железний О.О. // Фармац. журн. — 2000. — № 1. — С. 34—37.

Надійшла до редакції 11.07.2000.

A.A.Цуркан, A.A.Железный

ОПТИМИЗАЦИЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ГАРАНТИЙ СООТВЕТСТВИЯ УСЛОВИЙ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Представлены основные положения Новой Концепции гармонизации и Глобальной Концепции по сертификации и испытаниям в области действия директив Европейского Союза применительно к производству, контролю и обеспечению гарантий соответствия лекарственных средств требованиям нормативных документов.

Дана возможная инфраструктура обеспечения гарантий соответствия при промышленном изготовлении и поставке лекарственных средств, исходя из положений вышеупомянутых Концепций в условиях фармацевтического сектора промышленности Украины.

O.O.Tsurkan, O.O.Zheliezniey

ABOUT OPTIMISATION OF ENSHURING CONFORMITY QUARANTIES AND MANUFACTURY CONDITIONS OF MEDICINAL PRODUCTS

SUMMARY

Basis states New approach of harmonization and Global approach of the certification and tests introduced in the domain action directives of European Union apply to production, control and security guaranteed quality medicinal products in the Ukraine.

*В.А.ЗАГОРІЙ, канд. фармац. наук, Т.Ю.ДОРОШЕНКО, хімік,
О.П.БАУЛА, канд. хім. наук, доц.*

ДО ПИТАННЯ ЯКОСТІ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ У ВИРОБНИЦТВІ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

*Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика,
ЗАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця”*

Промислове виробництво таблеток займає провідне місце на хіміко-фармацевтичних підприємствах України. Тільки на ЗАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця” із застосуванням сучасних технологій виготовляється понад 40 найменувань таблетованих лікарських препаратів, щорічний випуск яких становить близько 150 мільйонів упаковок.

Зростання виробництва таблеток супроводжується постійним вдосконаленням технологій та методів контролю їх якості. Як відомо, отримати високоякісні, безпечні та ефективні лікарські препарати в таблетованій формі можливо тільки використовуючи допоміжні речовини. Сучасні біофармацевтичні концепції розглядають допоміжні речовини як активні компоненти лікарської системи, що суттєво впливають на терапевтичну ефективність [7]. У зв’язку з цим вимоги до їх якості повинні бути не нижчі, ніж до якості активних інгредієнтів, що законодавчо регламентується Директивою Європейського Союзу 75/318/EEC [6].

В Україні до останнього часу при розгляді питань стандартизації та контролю якості допоміжним речовинам не приділялось достатньої уваги. На вітчизняних підприємствах оцінка їх якості здебільшого проводиться за показниками, що викладені в ТУ та ГОСТ, і лише в деяких випадках — за ФС та ТФС, у той час як монографії щодо допоміжних речовин є невід’ємними складовими частинами Європейської (ЕР), Британської (ВР), Американської (USP), Міжнародної (IP) фармакопей.

У зв’язку із створенням Державної фармакопеї України (ДФУ), монографії якої будуть гармонізовані з монографіями ЕР 3-го видання та фармакопеями провідних країн світу, ми поставили собі за мету провести порівняльну характеристику показників якості допоміжних речовин, що викладені у цих фармакопеях та в діючих вітчизняних нормативних документах.

При виробництві таблеток на Фармацевтичній фірмі “Дарниця” використовують допоміжні речовини різноманітної природи, але найбільш широко застосовуються стеаринова кислота, стеарати кальцію та магнію, картопляний крохмаль і тальк. Як правило, таблетовані препарати вміщують 2–3 такі речовини.

Стеаринова кислота в кількості до 1 % входить до складу таких широко відомих таблетованих препаратів, як димедрол, левоміцетин, преднізолон тощо. В технології таблеток її відводиться роль мастильної речовини [4]. Якість стеаринової кислоти оцінюють відповідно до різних аналітично-нормативних вимог за відповідними показниками (табл. 1). Так, ГОСТ 9419-78 [2] розповсюджується на чисту стеаринову кислоту з вмістом основної речовини не менше 98 % і температурою топлення 68–71 °C, що практично відповідає температурі топлення чистої кислоти. Згідно з монографіями у ВР та USP [10, 12] під назвою “стеаринова кислота” розуміють суміш стеаринової та пальмітинової кислот, яка містить не менше 40 % стеаринової кислоти, а сума стеаринової та пальмітинової кислот ловинна бути не менше 90 %.

У монографії ВР [10] передбачається визначення кислотного числа продукту, яке повинно знаходитися в інтервалі 200–212. Перевагою зарубіжних фарма-

Таблиця 1

Вимоги до якості стеаринової кислоти за ГОСТ 9419-78, ВР, USP

| Найменування показників | ГОСТ 9419-78 [2] | ВР, 1993 [10] | USP 23, 1995 [12] |
|--|------------------|-----------------|-------------------|
| Масова частка: | | | |
| — стеаринової кислоти, %, не менше | 98,0 | 40,0 | 40,0 |
| — сума стеаринової та пальмітінової кислот, %, не менше | — | 90,0 | 90,0 |
| Температура топлення, °C | 68—71 | не менше 54 | не менше 54 |
| Йодне число | 3,0 | 4,0 | 4,0 |
| Масова частка залишку після прожарювання у вигляді сульфатів, %, не більше | 0,15 | 0,1 | 0,1 |
| Мінеральні кислоти | витримує іспити | витримує іспити | витримує іспити |
| Кислотне число | — | 200—212 | — |
| Важкі метали, %, не більше | — | 0,002 | 0,001 |
| Нейтральний жир або парафін | — | — | якісне визначення |
| Органічні леткі домішки | — | — | визначають |

копей є визначення вмісту важких металів, нейтральних жирів та органічних летких домішок, які відсутні в ГОСТ 9419-78 [2].

На наш погляд, доцільно розробити національну монографію на чисту стеаринову кислоту на основі показників ГОСТ 9419-78 [2] з доповненням тестами визначення вмісту важких металів і органічних летких домішок, а також монографію на «стеарин», що згідно з показниками ВР та USP [10, 12] являє собою суміш стеаринової та пальмітінової кислот.

Стеарати кальцію та магнію (особливо стеарат кальцію) широко використовуються при виготовленні таблетованих форм. Вони, як і стеаринова кислота, виконують роль мастильних речовин, що вводять в таблетку в кількості до 1 % від її маси [4].

На вітчизняних підприємствах стеарати кальцію та магнію аналізують згідно з діючими ТУ [8, 9]. Як показує практика аналізу якості зразків стеаратів, запропонованих різними виробниками, найчастіше ці зразки не відповідають вимогам ТУ за вмістом основної речовини та домішок заліза. Деякі із зразків мають нехарактерне для стеаратів забарвлення. Визначення якості стеаратів кальцію та магнію за ТУ і монографіями провідних фармакопей світу проводиться переважно за різними показниками. А ті, що збігаються, суттєво відрізняються за значеннями. Так, згідно із зарубіжними фармакопеями слід проводити ідентифікацію стеаратів та визначення таких показників, як «кислотність або лужність», «колір розчину», «колір розчину жирних кислот». За ЕР, USP [11, 12] стеарати є сумішшю солей головним чином стеаринової та пальмітінової кислот у різних пропорціях, в яких вміст основної речовини визначається за кількісним вмістом металу або його оксиду. У зв'язку з цим в ряді фармакопей (в ЕР [11] для стеарату кальцію, в USP [12] для стеарату магнію) передбачено хроматографічне визначення складу вищих жирних кислот та кислотного числа.

На відміну від зарубіжних фармакопей стеарати кальцію та магнію згідно з ТУ [8, 9] є солями чистої стеаринової кислоти.

В ТУ на стеарати [8, 9] передбачено жорсткі вимоги до вмісту в них таких шкідливих речовин, як залізо, миш'як, хлориди, сульфати, нітрати.

В розглянутих фармакопеях такий контроль не передбачається або вимоги до їх вмісту значно нижчі.

Позитивними моментами IP, ЕР, USP [5, 11, 12] є визначення вмісту важких металів (свинець, кадмій, нікель), органічних летких домішок та визначення мікробіологічної чистоти, що відсутні в ТУ.

Беручи до уваги важливий вплив властивостей стеаратів на якість таблеток та експлуатаційний термін служби технологічного обладнання, при створенні відповід-

них монографій ДФУ в них необхідно включити вимоги до стеаратів, виходячи з оптимального хімічного складу останніх та їх мастильних властивостей.

До складу практично всіх таблеток, що випускає Фармацевтична фірма "Дарниця", як розпушувач входить картопляний крохмаль, контроль якості якого проводять згідно з ГОСТ 7699-78 [3] за показниками для сорту "Екстра" з додатковою вимогою фармацевтичного виробництва до кількості вкраплень (не більше 40).

Таблиця 2

Вимоги до якості стеарату кальцію за ТУ 6-09-17-317-96, USP, EP, IP

| Найменування показників | ТУ 6-09-17-317-9 [8] | USP 23, 1995 [12] | EP, 1997 [11] | IP, 1995 [5] |
|--|----------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| Ідентифікація | | проводять | проводять | проводять |
| Масова частка кальцію стеарату, %, не менше | 98,0 | — | — | — |
| Вміст кальцію оксиду, %, в межах | — | 9,0—10,5 | — | 9,0—10,5 |
| Вміст кальцію, %, в межах | — | — | 6,4—7,4 | — |
| Вміст жирних кислот: | | | | |
| — стеаринової, %, не менше | — | — | 40,0 | — |
| — суза стеаринової та пальмітинової, %, не менше | — | — | 90,0 | — |
| Масова частка води, %, не більше | 3,0 | 4,0 | 6,0 | 4,0 |
| Вміст заліза, %, не більше | 0,005 | — | — | — |
| Вміст миш'яку, %, не більше | 0,0001 | 0,0003 | — | — |
| Вміст хлоридів, %, не більше | 0,05 | — | 0,1 | — |
| Вміст сульфатів, %, не більше | 0,02 | — | 0,3 | — |
| Вміст нітратів, %, не більше | 0,05 | — | — | — |
| Вміст важких металів, %, не більше | — | 0,001 | 0,001 | — |
| Вміст кадмію, %, не більше | — | — | 0,003 | — |
| Вміст нікелю, %, не більше | — | — | 0,005 | — |
| Кислотність або лужність | — | — | якісне визначення | — |
| Мікробіологічна чистота | — | — | проводять | — |

Таблиця 3

Вимоги до якості стеарату магнію за ТУ 6-09-16-1533-90, USP, EP, BP, IP

| Найменування показників | ТУ 6-09-16-1533-90 [9] | USP 23, 1995 [12] | EP, 1997 [11] | BP, 1993 [10] | IP, 1995 [5] |
|--|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Описання | проводять | — | проводять | проводять | проводять |
| Ідентифікація | — | проводять | » | » | » |
| Вміст стеарату магнію, %, в межах | 98—101 | — | — | — | — |
| Вміст магнію, %, в межах | — | 4—5 | 3,8—5 | 3,8—5 | 3,8—5,8 |
| Вміст жирних кислот: | | | | | |
| — стеаринової, %, не менше | — | 40 | — | — | — |
| — суза стеаринової та пальмітинової, %, не менше | — | 90 | — | — | — |
| Забарвлення розчину | — | — | визначають | визначають | — |
| Забарвлення розчину жирних кислот | — | — | » | » | — |
| Кислотне число | — | — | 195—210 | 195—210 | 195—210 |
| Кислотність, %, не більше | 0,8 | якісне визначення | якісне визначення | якісне визначення | якісне визначення |
| Вміст води, %, не більше | 1,5 | 6,0 | 6,0 | 6,0 | 6,0 |
| Вміст сульфатів, %, не більше | 0,15 | 1,0 | 0,5 | 0,5 | — |
| Вміст хлоридів, %, не більше | 0,15 | 0,1 | 0,025 | 0,025 | 0,025 |
| Вміст свинцю, %, не більше | — | 0,001 | 0,001 | 0,002 | 0,002 |
| Органічні леткі домішки | | визначають | — | — | — |
| Мікробіологічна чистота | — | проводять | — | — | — |

Властивості картопляного крохмалю як речовини природного походження великою мірою залежать від характеристики сировини, що використовують у його виробництві.

На практиці було встановлено, що найчастіше зразки картопляного крохмалю не відповідають за такими показниками, як "колір", "масова частка вологи", "кислотність" та "кількість вкраплень".

В табл. 4 наведено вимоги до якості картопляного крохмалю за ГОСТ 7699-78 [3] та IP, EP, USP [5, 11, 12]. Як свідчать ці дані, якість крохмалю аналізують практично за однаковими показниками. ГОСТ 7699-78 передбачає більш жорсткі вимоги щодо золю та сірчаного ангідриду. Ряд показників у зв'язку з різницею використовуваних методик важко зіставити між собою. Перевагою провідних західних фармакопей є контроль за вмістом заліза та визначення мікробіологічної чистоти.

Таблиця 4

Вимоги до якості картопляного крохмалю за ГОСТ 7699-78, USP, EP, IP

| Найменування показників | ГОСТ 7699-78 [3] | USP 23, 1995 [12] | EP, 1997 [11] | IP, 1995 [5] |
|--|------------------|-------------------|---------------|----------------|
| Описання | проводять | проводять | проводять | проводять |
| Ідентифікація | — | » | » | » |
| Масова частка вологи, % | 17–20 | не більше 14 | не більше 20 | не більше 20 |
| Масова частка загальної золи, %, не більше, | 0,30 | 0,5 | — | — |
| в т. ч.: золи, нерозчинної в 10% соляній кислоті, %, не більше | 0,03 | — | — | — |
| Кислотність, мл, не більше | 6,0 | — | 20 | 20 |
| Кількість вкраплень на 1 дм ² поверхні, шт, не більше | 40 | — | — | — |
| Масова частка сірчаного ангідриду, %, не більше | 0,005 | 0,008 | — | 0,008 |
| Вміст заліза, %, не більше | — | 0,002 | 0,001 | 0,001 |
| Сульфатна зола, %, не більше | — | — | 0,6 | 0,6 |
| Оксислюючі речовини | — | 0,002 % | — | якісна реакція |
| Мікроскопічне дослідження | — | проводять | — | проводять |
| Домішки інших видів крохмалю | відсутні | — | сліди | сліди |
| Присутність металомагнітних домішок | » | — | — | — |
| pH | — | 5,0–8,0 | — | — |
| Органічні леткі домішки | — | визначають | — | — |
| Мікробіологічна чистота | — | проводять | проводять | проводять |

Використання тальку є менш поширеним, ніж вищезазначені допоміжних речовин, що пов'язано з його подразнюючою дією на шлунково-кишковий тракт. Тальк використовують як ковзну речовину в кількості до 3 % при виготовленні таблеток "Аналгін", "Ампіциліну тригідрат", "Аскорбінова кислота з глюкозою" та ряду інших препаратів.

Контроль якості тальку проводять, аналізуючи 22 показники згідно з ТФС 42-2550-95 [1]. Найчастіше зразки тальку, що надходять від різних виробників, не відповідають вимогам за такими показниками, як "описання", "речовини, розчинні в HCl", "кальцій, розчинний в HCl", "магній, розчинний в HCl", "речовини, розчинні у воді", "сірчисті сполуки".

Дані, наведені в табл. 5, свідчать, що аналіз згідно з ТФС 42-2550-95 порівняно з зарубіжними фармакопеями характеризується значною повнотою та більш жорсткими вимогами за такими показниками, як "речовини, розчинні в HCl", "хлориди", "важкі метали". Тест "сірчисті сполуки" вимагає визначати тільки ТФС 42-2550-95, тому тальк іноземного виробництва часто не відповідає вимогам за останнім показником.

Таблиця 5

Вимоги до якості тальку за ТФС 42-2550-95, USP, BP, EP

| Найменування показників | ТФС 42-2550-95 [1] | USP 23, 1995 [12] | BP, 1993 [10] | EP, 1997 [11] |
|--|--------------------|-------------------|---------------|---------------|
| Описання | проводять | проводять | проводять | проводять |
| Білизна | 0,9 | — | — | — |
| Розчинність | визначають | — | визначають | — |
| Ідентифікація | проводять | проводять | проводять | проводять |
| Речовини, розчинні в HCl, %, не більше | 1,0 | 2,0 | — | — |
| Залізо, розчинне в HCl або в H ₂ SO ₄ , %, не більше | 0,2 | — | 0,025 | 0,025 |
| Кальцій, розчинний в HCl або в H ₂ SO ₄ , %, не більше | 0,6 | — | 0,6 | 0,6 |
| Магній, розчинний в HCl або в H ₂ SO ₄ , %, не більше | 0,4 | — | 0,4 | 0,4 |
| Карбонати | проводять | — | проводять | проводять |
| Речовини, розчинні у воді, %, не більше | 0,1 | 0,1 | — | — |
| Залізо, розчинне у воді | проводять | проводять | — | — |
| Хлориди, %, не більше | 0,01 | — | 0,014 | 0,014 |
| pH | 6,5–8,6 | — | — | — |
| Важкі метали, %, не більше | 0,001 | 0,004 | — | — |
| Миш'як, %, не більше | 0,005 | 0,0003 | — | — |
| Свинець, %, не більше | — | 0,001 | — | — |
| Сірчисті сполуки | проводять | — | — | — |
| Органічні речовини | визначають | — | визначають | визначають |
| Втрата в масі при висушуванні, %, не більше | 1,0 | — | 1,0 | 1,0 |
| Втрата в масі при прожарюванні, %, не більше | 5,0 | 6,5 | — | — |
| Залишок після просіювання | проводять | — | — | — |
| Мікробіологічна чистота | » | проводять | — | проводять |
| Азbestутворюючі мінерали | визначають | — | — | — |

Згідно із зарубіжними фармакопеями при аналізі якості тальку визначають 10 показників здебільшого якісного характеру. USP [12] на відміну від ТФС 42-2550-95, BP і EP [1, 10, 11] передбачає визначення показників "миш'як", "свинець".

Показники BP [10] та EP [11] практично збігаються. На відміну від ТФС 42-2550-95 вони передбачають визначення розчинності заліза, кальцію та магнію в сірчаній кислоті. При цьому не визначаються такі важливі показники, як "важкі метали", "миш'як", "свинець", "речовини, розчинні у воді", "залишок після просіювання".

Отже, оцінка якості тальку, що має сертифікат відповідності ЕР, може проводитися за вимогами, що викладені у ЕР, а при використанні тальку вітчизняного виробництва якість його доцільно контролювати за показниками ТФС 42-2550-95.

Висновки

1. Контроль якості допоміжних речовин, які використовуються у виробництві лікарських засобів, повинен здійснюватися за вимогами, що викладені у відповідних монографіях фармакопей.

2. Аналіз показників якості таких допоміжних речовин, як стеаринова кислота, стеарат кальцію та магнію, картопляний крохмаль, тальк, показав, що деякі нормативні вимоги за ГОСТ, ТУ, ТФС є більш повними та жорсткішими, ніж у провідних закордонних фармакопеях. У зв'язку з цим необхідно розробити загальні критерії в оцінці якості допоміжних речовин з урахуванням вимог як ЕР та провідних зарубіжних фармакопей, так і діючих вітчизняних нормативних документів, що стануть основою при розробці відповідних монографій ДФУ.

1. ВФС 42-2550-95 "Тальк".
2. ГОСТ 9419-78 "Кислота стеариновая. Технические условия".
3. ГОСТ 7699-78 "Крахмал картофельный. Технические условия".
4. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. — 11-е изд. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
5. Международная фармакопея. — 3-я ред. — Женева: ВОЗ, 1995. — Т.4. — С. 425.
6. Надлежащая производственная практика лекарственных средств (РН 3/97) / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского и др. — К.: МОРИОН, 1999. — 896 с.
7. Перцев І.М., Зупанець І.А. // Клін. фармація. — 1999. — Т. 3, № 2. — С. 128—132.
8. ТУ 6-09-17-317-96 "Кальция стеарат І-водный".
9. ТУ 6-09-16-1533-90 "Магний стеарат для фармацевтической промышленности".
10. British Pharmacopoeia. — London: HMSO, 1993. — Vol. 1, 2. — 1281 p.
11. European Pharmacopoeia 1997. — 3-rd ed. — Strasbourg, 1996. — 1799 p.
12. The United States Pharmacopoeia. — XXIII-ed: The National Formulary. — Rockville, 1995. — 2391 p.

Надійшла до редакції 04.11.99.

В.А.Загорий, Т.Ю. Дорошенко, О.П.Баула

К ВОПРОСУ КАЧЕСТВА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Проведена сравнительная оценка показателей качества стеариновой кислоты, стеаратов кальция и магния, картофельного крахмала, талька, приведенных в действующих отечественных нормативно-аналитических документах и ведущих зарубежных фармакопеях.

V.A.Zagorij, T.U.Doroshenko, O.P.Baula

TO A QUESTION OF QUALITY OF THE AUXILIARY SUBSTANCES FOR THE TABLETS

SUMMARY

The comparative estimation of main criteria of quality stearinic acid, calcium and magnesium stearate, potato starch, talcum was devoted which had substantiated in the national regulatory — analytical documentation and world leading Pharmacopoeias.

МЕНЕДЖМЕНТ ТА МАРКЕТИНГ У ФАРМАЦІЇ

УДК 615.1:614.27:616.61

О.М.ЗАЛІСЬКА, канд. фармац. наук

НАПРЯМКИ ДОСЛІДЖЕНЬ З ФАРМАКОЕКОНОМІКИ

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

Побудова ринкової економіки в Україні, розробка засад страхової медицини та переліків страхової рецептури відповідно до програми "Фармація-2005" робить актуальну потребу в дослідженнях з фармакоекономіки. Фармакоекономіка являє собою самостійну галузь фармацевтичної науки, широко розвинуту за кордоном. Результати фармакоекономічних досліджень практично використовуються в охороні здоров'я країн Європи, Америки, особливо в системі страхового забезпечення населення [1, 7, 10].

Метою нашого дослідження було виявити основні напрямки фармакоекономічних досліджень, охарактеризувати їх практичні результати, виділити нові перспективні методики з фармакоекономіки для використання в охороні здоров'я України.

Як джерело інформації використовували публікації одержані з комп'ютерної мережі "MEDLINE", за 1996—1999 рр. Ураховуючи застосування фармакоекономічних досліджень, охарактеризувати їх практичні результати, виділити нові перспективні методики з фармакоекономіки для використання в охороні здоров'я України.

© О.М.Заліська, 2000

мічних досліджень у страховій медицині, до основного ключового слова “фарма-коекономіка” додавали для створення пошукового образу запиту ключові слова “страхова медицина” та “фармація”, “фармацевтичний постмаркетинг”. Пошу-ковому образу запиту відповідала сукупність з 481 публікації. Далі аналізу підля-гали лише ті повідомлення, що мали резюме (абстракт) про результати фармако-економічних досліджень. Вони становили 54 % від загальної сукупності.

Основним предметом досліджень з фармаекономіки за частотою повторю-ваності є порівняльне вивчення вартості та ефективності щонайменше двох тера-певтичних стратегій, які включають хоча б один лікарський засіб [13, 14, 16, 19]. Нами встановлено, що 78,5 % публікацій містять дані про результати порівняння вартості та ефективності двох препаратів, решта 21,5 % становлять дослідження трьох препаратів або комплексних схем лікування щодо вартості та ефективності.

У фармаекономіці провідними є чотири напрямки досліджень:

- 1) вартість — ефективність (cost — effectiveness);
- 2) мінімізація вартості (cost — minimization);
- 3) вартість — вигода вартості (рентабельність) (cost — utility);
- 4) вартість — користь медичної допомоги (cost — benefit).

Найпоширенішим є перший напрям фармаекономічного аналізу — вар-тість — ефективність. Використовуючи цей термін як ключове слово, ми одер-жали з “MEDLINE” 61 публікацію, в яких йдеється про використання цього методу аналізу. Нашим завданням було встановити загальні методичні підходи його про-ведення, виявити і показати практичні результати для охорони здоров’я.

Слід відмітити, що основою для фармаекономічного аналізу “вартість — ефективність” є клінічні рандомізовані випробування двох або більше препаратів у порівняльному плані щодо їх терапевтичної ефективності [3, 18]. При цьому ведеться відповідна документація: протоколи лікування, де фіксуються дані про лікувальний ефект препарату — статистично достовірний відсоток хворих, що оду-жали; зокрема, для антибіотиків — рівень елімінації збудника [4, 6], а також дані про частоту побічних реакцій на препарат, проведено моніторинг, додаткові ла-бораторні обстеження [23].

Отже, це медико-фармацевтична складова частина фармаекономічного аналізу вартість — ефективність.

Другою складовою частиною цього методу є оцінка вартості лікування пре-паратом, причому проводиться визначення прямої і непрямої вартості лікування. Пряма вартість лікування — це витрати на препарат (курсова й річна дози), не-пряма вартість — оцінка інших витрат під час лікування, а саме терапевтичного моніторингу, лабораторних обстежень, призначень інших ліків для усунення по-бічної дії тощо [13, 22]. Усе це становить економічну частину фармаекономіч-ного аналізу вартість — ефективність.

Так, фармаекономічне вивчення аспірину як орального протитромботич-ного засобу було проведено у порівнянні з іншими антикоагулянтами при ліку-ванні інфаркту міокарда [5, 9]. Встановлено, що вартість терапії антикоагулянтами сягає 2,150 єкю на одного пацієнта на рік, а при використанні аспірину — 2,187 єкю. Більш висока вартість лікування аспірином пов’язана з необхідністю проведення моніторингу (168 єкю на пацієнта на рік) та припинення вживання препарату при появлі кровотечі (10 єкю відповідно). Проте ці витрати є меншими, ніж вартість інтратенозних процедур та усунення ішемічних синдромів, що спостерігаються при використанні антикоагулянтів [9].

Таким чином, при проведенні фармаекономічного аналізу вартість — ефек-тивність обчислюють не лише витрати на препарат, але й інші витрати, наприклад на необхідні аналізи та процедури [12].

Слід зазначити, що фармаекономічний аналіз використовується і для по-рівняння цілком нових препаратів з уже відомими лікарськими засобами. Так, у

1998 р. на світовому ринку з'явився препарат Clopidogrel (клопідогрель) розробки Sanofi та Bristol Myers, що проявляє профілактичну дію при інфаркті міокарда та ішемічній хворобі [5].

На підставі результатів рандомізованих клінічних випробувань клопідогрелю порівняно з аспірином встановлено, що його терапевтична ефективність краща і на 8,7 % знижує смертність при інфаркті міокарда. Хоча пряма вартість лікування клопідогрелем вища, ніж аспірином, проте даний препарат є першочерговим для хворих, які мають шлунково-кишкові захворювання (виразка, гастрит) та алергічну реакцію на аспірин. Результати цього фармакоекономічного аналізу є підставою для подальшого прийняття рішення щодо включення препарату у Формуляр (страховий перелік).

Саме на основі результатів аналізу вартість — ефективність двох лікарських засобів складають страхові переліки у країнах Європи та Америки, Канаді [1, 2]. При цьому проводять грунтовні клінічні рандомізовані випробування ефективності, безпечності, фармакодинаміки препаратів, враховують індивідуальні реакції хворих, а також оцінюють пряму та непряму вартість лікування цими засобами.

Так, було проведено аналіз вартість — ефективність антагоністів H_2 -гістамінових рецепторів — циметидину та фамотидину [17] для чого було зібрано медико-фармацевтичну інформацію про результати лікування зазначеними препаратами. База даних включала інформацію про кількість хворих, розподіл за статтю, дозування препарату, тривалість його застосування, а також виявлені побічні реакції. Виявилось, що ефективність препаратів була однаковою, проте середня вартість лікування циметидином становила 82,01 дол. на одного хворого, а фамотидином — 92,45 дол. У результаті підтверджено доцільність рішення про включення циметидину у Формуляр у США.

Цікавим є використання напряму аналізу вартість — ефективність при порівнянні схем лікування, наприклад, режимів імуносупресорної терапії при трансплантації нирки. За даними літератури [24] було узагальнено результати клінічних випробувань у кількох країнах схеми лікування трьома препаратами, яка включала мікофенолату мофетил, циклоспорин і стероїд і мала кращий режим дозування та вищу ефективність, ніж звичайна схема, що включала азатіоприн, циклоспорин та стероїд. Було проведено фармакоекономічне вивчення цих схем імуносупресорної терапії. У протоколах контролю 40 пацієнтів з пересадженою ниркою фіксували показники виживання протягом 6 місяців після операції, а також визначали відхилення у рівнях креатиніну, сечовини у сироватці цих хворих. Встановлено, що виживання хворих та рівень креатиніну протягом 6 місяців суттєво не відрізнялися. Проте при використанні схеми з мікофенолатом мофетилу зменшилась кількість відхилень (підвищення) креатиніну з 60 до 20 % ($P = 0,0005$), що вимагало відповідного лікування пульс-стероїдами. Зменшилась також кількість проведень біопсій транспланту. Отже, при використанні схеми мікофенолату мофетил, циклоспорин, стероїд спостерігається менша кількість діагностичних процедур повторних госпіталізацій і непряма вартість є меншою.

Таким чином, можна констатувати, що фармакоекономічний напрям аналізу вартість — ефективність призначений для порівняння за вказаними параметрами двох терапевтичних стратегій. Результати цього аналізу є підставою для включення препарату у страховий перелік (Формуляр).

Розглянемо методику проведення другого напряму фармакоекономічного дослідження — мінімізацію вартості лікування. Як і при першому методі, порівнюють вартості двох препаратів на основі результатів рандомізованих клінічних випробувань їх ефективності. Так, проведено аналіз — мінімізація вартості двох антибіотиків піперацилін/тазобактам та іміденем/циластатин [15]. Встановлено, що вартість лікування групи хворих у лікарні піперациліном/тазобактамом становила 15 211 дол., причому для 95 % хворих вартісний інтервал був 11 249–18 993 дол. При вико-

ристанні іміденему/циластатину вартість становила 14 232 дол. (95 % хворих — 11 421—17 043 дол. відповідно). Отже, загальна економія дорівнювала 979 дол. У вартість лікування антибіотиками було включено і витрати на виявлення чутливості до препарату. Результати фармаекономічного аналізу дозволили зменшити витрати в лікарні при призначенні антибіотиків. На нашу думку, використання такого методу фармаекономічного аналізу є доцільним для охорони здоров'я України.

За даними дослідників [10, 13] методи фармаекономічного аналізу — вартість — вигода вартості (рентабельність) та вартість — користь медичної допомоги більш складні. При їх застосуванні зводять у таблицю всі витрати на лікування, в т.ч. діагностику та лабораторні тести, порівнюють їх з якістю клінічних результатів (ефективність препаратів, частота побічних реакцій) і визначають показники зміни захворюваності та смертності. Це вимагає ретроспективних даних і довготривалого клінічного спостереження за хворими [20].

На перспективу окремі автори [11] пропонують використовувати у фармаекономіці причинно-ймовірні сітки, або так звані сітки Баєса, які дозволяють на основі якісного знання проблеми та кількісної характеристики одержаної з бази даних про захворюваність, з практичного досвіду і даних літератури побудувати рішення щодо системи: діагноз, лікування, прогноз. Також для поліпшення оцінки лікувальної ефективності препаратів можна використовувати метод перехресного синтезу [21]. При цьому поєднують дві бази даних — дані експериментальні та спостережні про ефективність препаратів. Автори вважають за необхідне створити в Україні комп'ютерні бази даних, які будуть містити документальні записи про пацієнтів.

Висновок

Показано, що фармаекономіка має предмет дослідження і використовує ряд напрямків аналізу, які постійно вдосконалюються. Результати фармаекономічних досліджень практично використовуються в охороні здоров'я західних країн, особливо у сфері страхового забезпечення хворих.

1. Baladi J.F., Menon D. // *Health Economics*. — 1998. — Suppl. 7, № 3. — P. 221—227.
2. Bender N.K. // *Pharmacotherapy*. — 1998. — Suppl. 18, № 3. — P. 108—115.
3. Bootman J.L. // *J. Of the American Academy of Dermatology*. — 1998. — № 38. — P. 69—72.
4. Chantraine J.M. // *Revue Med. de Liege*. — 1998. — Suppl. 53, № 5. — P. 294—297.
5. Crane V.S. // *American J. of Health-System Pharmacy*. — 1998. — № 55. — P. 28—31.
6. Delporte J.P. // *Revue Med. de Liege*. — 1998. — Suppl. 53, № 5. — P. 279—284.
7. D'Errico C.C. // *Annals of Thoracic Surgery*. — 1998. — № 65. — P. 52—54.
8. Else B.A., Armstrong E.P., Cox E.R. // *American J. of health- System Pharmacy*. — 1997. — № 54. — P. 2601—2608.
9. Gianetti J., Gensini G., Caterina R. // *Trombosis and Haemostasis*. — 1998. — № 6. — P. 887—893.
10. Grieve A.P. // *Statistics in Med.* — 1999. — Suppl. 17, № 15—16. — P. 1715—1723.
11. Hennessy S. // *Clin. Therap.* — 1998. — Suppl. № 20. — P. 32—39.
12. Indritz M.E., Artz M.B. // *Social Science & Med.* — 1999. — Suppl. 48, № 5. — P. 647—660.
13. Johannesson M., O'Brien B.J. // *Med. Decision Making*. — 1998. — Suppl. 2, № 18. — P. 1—3.
14. Kurz X. // *Revue Med. de Liege*. — 1998. — Suppl. 53, № 5. — P. 230—235.
15. Marra F.O., Frighetto L.O., Marra C.A. et al. // *Annals of Pharmacotherapy*. — 1999. — № 2. — P. 156—162.
16. McCombs J.S. // *American J. of Hypertension*. — 1999. — № 11. — P. 112—119.
17. McCoy S., Blayney-Chandramouli J., Mutnick A. // *Ibid.* — 1998. — № 55. — P. 222—225.
18. Messori A. // *Annals of Oncology*. — 1988. — Suppl. 9, № 4. — P. 389—396.
19. Minshall M.E., Kody M.C., Mosbacher F. // *Med. Care*. — 1999. — Suppl. 4, № 7. — P. 12—19.
20. Mullins C.D., Ogilvie S. // *Clin. Therap.* — 1998. — № 6. — P. 194—202.
21. Sacristan J.A., Soto J., Galende I. et al. // *Ibid.* — Suppl. 19, № 6. P. 1410—1417.
22. Schulman K.A., Ohishi A., Park J. et al. // *Keio J. of Med.* — 1999. — № 1. — P. 1—11.
23. Schumacher G.E., Barr J.T. // *Therap. Drug Monitoring*. — 1998. — № 20. — P. 539—542.
24. Wuthich P., Weinrich T., Ambuhl R. // *Nefrology, Dialysis*. — 1999. — № 2. — P. 394—399.

Надійшла до редакції 27.12.99.

O.H. Залиская

НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ФАРМАКОЭКОНОМИКЕ

Приведен обзор литературы по основным направлениям фармакоэкономических исследований за рубежом.

O.M. Zaliska

DIRECTION OF RESEARCHES ON PHARMACOECONOMIC

SUMMARY

The review of the literature after the basic directions pharmacoeconomic of researches abroad is carried out.

УДК 615.27

*М.Л. СЯТИНЯ, канд. фармац. наук, Л.Б. ДОЛІНСЬКИЙ, аспірант,
А.А. БАБСЬКИЙ, провізор*

ЗАСТОСУВАННЯ ВЕКСЕЛЬНИХ СХЕМ РОЗРАХУНКІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Представництво хімічного заводу "Гедеон Ріхтер" в Україні

Глибока фінансова криза в Україні та нестабільність існуючої грошової системи стали причинами пошуку допоміжних фінансових механізмів, значна роль серед яких відводилася вексельному обігу. З 1991 р. створювалася відповідна законодавча база, а з 1994 р. для розв'язання "кризи неплатежів", вирішення проблем затовареності та нестачі оборотних коштів підприємств почала активно застосовуватися вексельна форма розрахунків. В останні роки вексельні зобов'язання використовувалися не лише як засіб платежу — вони стали одним з головних фондовых інструментів. Значно підвищилась питома вага векселів на вітчизняному ринку цінних паперів. Наприклад, на Українській фондовій біржі за підсумками торгов за перші 9 місяців 1999 р. частка угод з вексельними зобов'язаннями становила 56 % [2].

У господарській практиці вже склалися декілька раціональних схем роботи з вексельними зобов'язаннями. Розглянемо основні з них.

Найбільш розповсюдженою та законодавчо врегульованою схемою використання векселів є погашення з їх допомогою взаємних заборгованостей у взаємозаліках підприємств, пов'язаних одним технологічним ланцюжком.

Інший варіант — застосування векселів для реструктуризації боргів або при гострій нестачі обігових коштів у промислових та сільськогосподарських підприємств. З даними борговими зобов'язаннями, як правило, працюють посередники та підприємства, зацікавлені в товарній продукції боржника. Ринковий попит та дисконт за ними залежать від ліквідності вироблюваних підприємством-боржником товарів.

Доцільною також є схема застосування векселів у процесі приватизації підприємств. За чинним українським законодавством існує принцип конкурсної приватизації під інвестиційні зобов'язання: при первинній купівлі пакетів акцій підприємства, що приватизується, інвестор несе інвестиційні зобов'язання, які полягають у тому, що він повинен розрахуватися за борги підприємства. Якщо ж ці борги оформлені у вигляді векселів, то економічно доцільніше розраховуватися за інвестиційними зобов'язаннями не грошовими коштами, а,

скупивши із значним дисконтом векселі даного підприємства, погасити заборгованість ними.

Добре зарекомендувала себе на практиці схема встановлення контролю над підприємством шляхом скуповування його боргових зобов'язань та наступного застосування до нього процедури банкротства.

Можлива схема погашення кредиторської заборгованості за допомогою викупу власних вексельних зобов'язань. При великих дисконтах у підприємства з'являється можливість дешево скупити власні борги, діючи через посередників.

Являє інтерес і схема погашення кредиту банку його власними векселями, що куплені за ціною, нижчою від номіналу. Але на сьогодні даний механізм не набув розповсюдження внаслідок складності здійснення емісії банківських векселів.

Крім вищезазначених, існують цільові векселі, що емітовані лише для розрахунків за визначену операцію, наприклад, енергетичні векселі, які приймаються лише в оплату за постачання електроенергії, чи пенсійні векселі, що приймаються лише в рахунок погашення заборгованостей перед Пенсійним фондом.

Таким чином, в Україні вексельні зобов'язання широко використовуються в господарському обігу. Зазначимо, що вексельні ринкові механізми в нашій країні знаходяться лише на стадії становлення, оскільки постійно змінюється законодавча база вексельного обігу. Приймаються нові нормативні та законодавчі акти, та, відповідно, з'являються нові схеми вексельних розрахунків. Але, безумовно, вексельні зобов'язання вже відіграють важливу роль у розвитку економіки нашої держави.

Цей факт пояснює науковий та практичний інтерес до вексельної форми розрахунків. Аналізуючи вексельні зобов'язання, ми прийшли до висновку про доцільність їх застосування на фармацевтичному ринку. Впровадження вексельних механізмів у даній галузі дозволить поліпшити управління фінансовими потоками, прискорити товарообіг і тим самим принести додаткові прибутки фармацевтичним підприємствам.

Моделювання процесів вексельного обігу на фармацевтичному ринку потребує докладного опису властивостей фармацевтичної галузі.

Особливості фармацевтичного ринку

На стратегію діяльності суб'єктів фармацевтичного ринку впливає низка суттєвих факторів. Так, на відміну від більшості інших галузей на ньому має місце державне регулювання цін, яке полягає в обмеженні максимальної продажної вартості медичного препарату. Фіксована верхня межа вартості медичних товарів жорстко обмежує прибуток фармацевтичних підприємств.

Для розв'язання цієї проблеми на концептуальному рівні було розроблено схеми отримання додаткового прибутку шляхом впровадження вексельних розрахунків. Запропонований механізм базується на властивостях векселя, насамперед — на можливості застосування дискоントу (знижки від номіналу) векселя. Дійсно, якщо при оптовому продажу товару оплата здійснюється не грошовими коштами, а векселем, то отриманий за ним дисконт є додатковим прибутком продавця медикаментів. Дане ствердження можна записати у вигляді формули

$$P = (U_{np} - U_{ex}) + D = H + D \quad \dots(1),$$

де P — валовий прибуток;

U_{np} — ціна продажу;

U_{ex} — вхідна ціна;

H — націнка;

D — дисконт за векселем.

Зазначимо, що формула (1) не враховує системи ризиків векселя, докладно описаних у [1]. Таким чином, при використанні вексельних схем зростає не лише

прибутковість, а й ризикованість операцій — за рахунок появи додаткового ризику, пов’язаного насамперед з можливістю неоплати векселя. З цього випливає, що використовувати дану схему треба дуже обережно, ретельно аналізуючи кожний пропонований в оплату вексель і приймаючи тільки ті векселя, ступінь ризику яких не вище прийнятої норми.

Найперспективнішою є робота з векселями, що емітовані державними та муніципальними бюджетами. В Україні так звані “казначейські” векселі припинили свій обіг з 01.01.2000 р., з прийняттям відповідного президентського указу. Проте ми вважаємо ці зміни тимчасовими, бо при існуючому дефіциті грошових коштів у бюджеті країни вексельні зобов’язання — найпростіший та один з найраціональніший засобів розрахунку за медикаменти, що постачаються бюджетним організаціям.

Тут необхідно відмітити ще одну дуже важливу особливість фармацевтичного ринку — наявність постійного попиту на медичні товари, зумовленого державним фінансуванням. За рахунок організацій, що знаходяться на державному бюджеті (лікарні, дитячі садки, школи, армія, міліція тощо), торгові фармацевтичні компанії мають певну реалізацію медикаментів на суму, виділену бюджетом. Проте потреби бюджетних організацій набагато більші за грошові кошти, що надаються на їх задоволення. В умовах нестачі бюджетних коштів актуальним є застосування векселя як їх замінника. Ми вважаємо доцільним використання наступної залікової схеми. Торгова фармацевтична компанія в оплату боргу за поставлені ліки приймає бюджетний вексель, який в подальшому використовується боржником державного бюджету (самою компанією або зацікавленою в даному векселі організацією) для погашення податкових заборгованостей.

Ефективність застосування даної схеми розрахунків залежить від економічного стану суб’єктів фармацевтичного ринку. Тому перш ніж переходити до докладнішого опису запропонованого вексельного механізму, необхідно дати характеристику вітчизняному фармацевтичному ринку, розглянувши фактори, що впливатимуть на впровадження вексельних розрахунків.

Специфіка торгової діяльності у фармацевтичній галузі зумовлена обмеженим строком використання медичних препаратів та високим рівнем конкуренції за рахунок великої кількості підприємств-виробників та торгових фірм, наявності препаратів-аналогів та невеликої фінансової ємності вітчизняного споживчого ринку. За таких умов неможливо отримати стабільний прибуток при зведеному до мінімуму ризику. Деякі торгові підприємства змушені продавати товар з відстрочкою платежу, тим самим зазнаючи ризику неоплати товару, та з дуже малою націнкою, що не перекриває навіть очікуваний рівень інфляції. Зрозуміло, що чим довший термін оборотності товару, тим більша ймовірність збитків від інфляційних стрибків. Таким чином, в умовах України, при існуванні інфляційних процесів торгова фірма, що не має можливості часто корегувати з урахуванням очікуваної інфляції відпускні ціни, встановлюючи так званий “форвардний” курс, у довгостроковому періоді практично завжди несе збитки.

Збитки торгового підприємства від інфляції на кожну одиницю капіталу чисельно дорівнюють темпу інфляції що визначається за формулою

$$T = (K_{t+1} - K_t)/K_t \quad \dots(2),$$

де T — темп інфляції;

K_t — індекс ринкових цін, що був в момент встановлення відпускних цін на медичні товари;

K_{t+1} — індекс цін, що був підрахований після інфляційного стрибка.

Зазначимо, що індекс цін — це макроекономічний показник, який відображає зміну ринкової вартості основних товарів повсякденного попиту, тобто показує ступінь “знецінення” національної грошової одиниці.

Механізм застосування вексельних зобов'язань на фармацевтичному ринку

Сфорою застосування емітованих бюджетом векселів є погашення податкових заборгованостей. Але в інфляційні періоди більшість торгових фармацевтичних підприємств несуть збитки, зменшуючи прибуток, що оподатковується. Крім того, на медичні препарати не нараховується ПДВ (за винятком бартерних операцій). Таким чином, торгові підприємства не сплачують ПДВ та часто навіть податок на прибуток, за які економічно вигідно розраховуватися даними векселями. Тобто, безпосередньо торгові фірми не мають необхідності застосовувати вексельні зобов'язання для власних потреб.

Проте має сенс схема, за якою торгове підприємство, що отримало вексель за поставку бюджетним організаціям певних медикаментів, купує на нього товарну продукцію чи просто продає його, наприклад, вітчизняному заводу — виробнику ліків. У заводу на відміну від торгової фірми практично завжди є заборгованості перед бюджетом, які в умовах тотальної нестачі обігових коштів економічно доцільно погасити векселем.

Даний механізм розрахунків особливо зручний для торгової фірми, що працює з вітчизняними ліками. В такому випадку вона передає вексель заводу-виробнику в рахунок поставлених медикаментів, котрий, у свою чергу, використовує його при здійсненні податкових платежів у бюджет. В результаті бюджетна організація отримує ліки, торгова фірма — додатковий прибуток за рахунок наданого цією організацією дисконту, а завод погашає свої податкові заборгованості не витрачаючи “живих” обігових коштів та, до того ж, маючи певний дисконт уже від торгової фірми.

У випадку, коли бюджетна організація розрахувалася векселем за імпортні ліки, ситуація ускладнюється тим, що іноземний виробник не зацікавлений у вексельному зобов'язанні. Тому, отримавши вексель, торгова фірма повинна або продати його, втративши при цьому частину дисконту, або придбати за нього вітчизняні ліки, продавши які, нарешті, отримати грошові кошти. Таким чином, прибуток від застосування вексельних зобов'язань у даному випадку буде меншим, але сенс у запропонованій схемі розрахунків є як при роботі з вітчизняною, так і з імпортною продукцією.

Вітчизняні заводи-виробники даної галузі, як правило, мають заборгованості не лише перед бюджетом. Фармацевтичне виробництво доволі енергоємне, і тому для виробників ліків альтернативні схеми розрахунків за спожиту електроенергію завжди є актуальними. Отже, крім бюджетних векселів, ми вважаємо доцільним використання енергетичних векселів, що емітуються енергогенеруючими компаніями та приймаються ними в оплату за електроенергію.

Зазначимо, що заборгованість, як правило, погашається за номінальною вартістю векселя, тобто без урахування дисконту, який у даному випадку показуватиме суму зекономлених (недоплачених кредитору) коштів. До речі, саме такий механізм розрахунків використовувався з казначейськими векселями. Його наслідками було те, що при існуючому середньому дисконті близько 50 % у державну казну в найкращому випадку фактично надходила лише половина від суми списаного боргу. Підсумком стало припинення обігу казначейських векселів, оскільки вони заподіювали значних збитків державному бюджету. Проте комерційні фірми, використовуючи вексельні схеми розрахунків, отримували значні прибутки на різниці між теоретичним та практичним наповненням казни.

Таким чином, ми визначили коло найбільш ліквідних векселів, які можуть знайти своє застосування на фармацевтичному ринку. Дані вексельні зобов'язання є цільовими, оскільки вони приймаються лише в рахунок боргу перед бюджетом за спожиту електроенергію. Тому залежно від необхідної цільової спрямованості боргових виплат можливе використання більш складних вексель-

них схем, що передбачають однократний або багатократний обмін векселів різних типів.

Крім того, власник векселя має можливість продати його з дисконтом на фондовому ринку та отримати "живі" кошти, втративши при цьому частину вексельної суми за рахунок наданої знижки. В даному випадку, продаж векселя з дисконтом меншим, ніж той, з яким він був отриманий, надає його власнику надприбуток, що дозволяє обійти верхню межу націнки на товар.

Серед усіх суб'єктів фармацевтичного ринку переваги вексельного дисконту насамперед доцільно використовувати оптовій торговій фірмі.

Для обґрунтування даної тези необхідно розглянути систему збуту медичних товарів. Типовий збутовий ланцюжок включає безпосередньо виробника ліків, оптову торгову фірму та підприємство роздрібної торгівлі (аптеку). Наявність оптової фірми зумовлено кількома основними чинниками, зокрема:

— недостатністю обігових коштів в аптеки для створення запасів по позиціях найвищого попиту та підтримки необхідного асортименту (в середньому близько 1500 найменувань);

— зацікавленістю заводу-виробника у продажу продукції оптовими партіями.

Але у зв'язку з тим, що головним споживачем медичних товарів є населення, їх продаж здійснюється в основному через аптеки і вроздріб. Тому саме аптеки забирають основну частину від обмеженої законодавством націнки, залишаючи оптовій компанії дуже незначну частку. З іншого боку, підприємство роздрібної торгівлі не бере участі в роботі з вексельними зобов'язаннями. Таким чином, при застосуванні векселів увесь дисконт припадає на оптову фірму, стаючи значною частиною у валовому прибутку компанії, що підраховується за формулою (1).

Не виключена і можливість емісії заводом-виробником ліків власних вексельних зобов'язань. У такому випадку даний вексель буде цікавити насамперед тих, кому потрібна товарна продукція емітента, або тих, хто має мету встановити контроль над даним підприємством шляхом скуповування його боргових зобов'язань.

1. Вітлінський В.В., Долінський Л.Б. // Технічний прогрес та ефективність виробництва: Вісн. Харків. держ. політех. ун-ту.: Зб. наук. праць. — Х.: ХДПУ, 2000. Вип. 91. — С. 32–36.
2. Кучеренко О., Румянцев С. // Цінні папери України. — 1999. — № 46(83).

Надійшла до редакції 07.07.2000.

М.Л.Сятыня, Л.Б.Долинский, А.А.Бабский

ПРИМЕНЕНИЕ ВЕКСЕЛЬНЫХ СХЕМ РАСЧЕТОВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ

Приведены основные схемы вексельных расчетов в хозяйственном обороте Украины. Проанализированы свойства фармацевтического рынка и обоснована целесообразность применения на нем вексельных схем работы. При моделировании вексельного оборота на фармацевтическом рынке учтена специфика данной отрасли.

M.L.Satynya, L.B.Dolinsky, A.A.Babsky

USING BILLING SCHEME OF PAYMENTS ON THE UKRAINIANS PHARMACEUTICAL MARKET

SUMMARY

The main schemes of payments in the business market of Ukraine were shown. The features of pharmaceutical market were analyzed and substantiated expediency using billing scheme of payments by authors. Meanwhile simulation of billing scheme on the Ukrainians pharmaceutical market took into account features of this field.

СУЧАСНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ РИНОК ПРЕПАРАТІВ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ В УКРАЇНІ

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця

Альфа-ліпоєву (тіоктову) кислоту відкрито в 1948 р. О'Kane та Gunsalus. Уже в 1951 р. її було виділено з екстракту печінки великої рогатої худоби, а в 1952 р. визначено її структурну формулу [37]. Це сірковмісна сполука з двома атомами сірки — $C_8H_{14}O_2S_2$.

За п'ятдесят з невеликим років альфа-ліпоєва кислота (АЛК) зайняла основне місце в лікарських довідниках серед групи препаратів, що призначені для лікування різноманітних уражень нервових волокон — нейропатій.

АЛК являє собою ендогенно утворену речовину [37]. В її біосинтезі беруть участь мікроорганізми та рослини. В організмі людини АЛК є коензимом комплексу ферментів, що прискорюють окисне декарбоксилювання альфа-кислот; рівень її в нормі становить 1–50 пд/мл [10]. Через ферментативне та хімічне відновлення з альфа-ліпоєвої кислоти синтезується дигідроліпоєва кислота (6,8-дітіоктанова кислота). Система альфа-ліпоєва/дигідроліпоєва кислоти виконує антиоксидантну функцію в організмі, активуючи такі системи, як глютатіонову, вітамінів С/G, цистеїн/цистин.

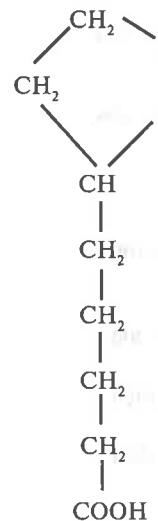
Велике біологічне значення АЛК для нормального забезпечення процесів метаболізму в організмі людини привело до створення ряду високоефективних препаратів, які випускаються в різноманітних лікарських формах. На фармацевтичному ринку країн Західної Європи є більше 10 препаратів АЛК [33]. В Україні зареєстровано три препарати АЛК (берлітіон, еспа-ліпон і тіоктацид), які представлено в ін'єкційних формах з різною концентрацією розчинів і таблеткованих пероральних формах [12]. Препарати альфа-ліпоєвої кислоти, зареєстровані в Україні за станом на 01.01.2000 р., наведено в табл. Слід зазначити, що в Росії зареєстровано також препарат тіогаму [23].

Основними показаннями для призначення препаратів альфа-ліпоєвої кислоти є діабетична полінейропатія, алкогольна нейропатія, хронічний гепатит, цироз печінки, отруєння солями важких металів, хронічна інтоксикація [16].

Хоча дотепер механізм дії АЛК остаточно не з'ясовано, не викликає заперечень, що вона є сильним антиоксидантом та нейротропним препаратом з вираженою лікувальною дією. Ці положення базуються на ряді експериментальних досліджень та клінічних випробувань, які дозволили виділити два варіанти робочої гіпотези [21, 30].

По-перше, встановлено, що АЛК спричинює феномен дозозалежного розростання відсотків культивованих клітин нейробластоми. Причиною цього ефекту вважають зміни у плинності мембрани, опосередковані сульфгідрильною групою АЛК. Підтвердженням цього є результати низки досліджень:

- експериментальна нейропатія, індукована акриламідом, супроводжується значним пригніченням вищезазначеного феномену розростання;
- становлення і прогресування експериментальної дистальної нейропатії багато в чому зумовлені зменшенням в аксонах речовин, що містять сульфгідрильні групи (зокрема глутатіону);



Структурна формула альфа-ліпоєвої кислоти

*Препарати альфа-ліпоєвої кислоти, зареєстровані в Україні
за станом на 01.01.2000 р. [12]*

| Препарат | Фірма виробник | Лікарська форма (форма випуску) | Реєстрація |
|---------------------|---|--|--|
| Берлітіон 300 ОД | Берлін-Хемі (Менарін Груп), Німеччина | Розчин для ін'єкцій по 300 ОД в амп. № 5, № 10 | № 2335 з 24.03.1998 до 09.07.2002 |
| Берлітіон 300 Ораль | Те ж | Таблетки, в/о по 300 мг № 30, № 60 | № 2336 з 24.03.1998 до 09.07.2002 |
| Еспа-ліпон-150 | Еспарма, Німеччина | Розчин для ін'єкцій по 150 мг, в амп. по 6 мл | № П-0877 з 11.03.1996 до 11.03.2001 |
| Еспа-ліпон-200 | Те ж | Таблетки, в/о по 200 мг № 30, № 100 | № П-0878 з 11.03.1996 до 11.03.2001 |
| Еспа-ліпон-300 | » | Розчин для ін'єкцій, 300 мг в амп. по 12 мл № 10, № 20 | № П-0877 з 11.03.1996 до 11.03.2001 |
| Еспа-ліпон-600 | » | Таблетки по 600 мг № 30, № 60, № 100 Розчин для ін'єкцій, 600 мг в амп. по 24 мл № 5, № 10 | № П-0878 з 11.03.1996 до 11.03.2001 № П-0877 з 11.03.1996 до 11.03.2001 |
| Тіоктацид-100T | Аста Медіка, Німеччина | Розчин для ін'єкцій, 100 мг в амп. по 4 мл № 10, № 20 | № 2593 з 24.03.1998 до 17.10.2002 |
| Тіоктацид-200 | Те ж | Таблетки по 200 мг № 30, № 100 | № 2592 з 17.10.1997 до 17.10.2002 |
| Тіоктацид-600 | » | Таблетки по 600 мг № 30, № 60, № 100 | № 2592 з 17.10.1997 до 17.10.2002 |
| Тіоктацид-600 | » | Розчин для ін'єкцій, 600 мг в амп. по 24 мл № 5, № 10 | № 2593 з 24.03.1998 до 17.10.2002 |

— АЛК як *in vivo*, так і *in vitro* сприяє посиленню процесів спонтанного розростання і поліпшенню структурно-функціонального стану мембран нервових закінчень;

— призначення АЛК стимулює регенерацію нервових закінчень при частковій денервації, а також у разі експериментальної нейропатії, індукованої гексакарбоном.

Іншим, напевно, найвірогіднішим механізмом дії АЛК є її здатність зв'язувати вільні радикали [21]. АЛК сприяє дозозалежній нормалізації швидкості нервової провідності, кровотоку в капілярах нервової тканини, а також збільшенню вмісту глутатіону при експериментальній діабетичній нейропатії. Отримані результати свідчать про те, що одним з найімовірніших механізмів поліпшення нейропаскулярних показників є посилення вільнорадикально-зв'язувальної активності.

Найдоцільніше препарати АЛК призначати при ураженнях нервової системи, які часто спостерігаються у хворих на цукровий діабет. Серед різноманітних уражень периферичної нервової системи у цієї категорії хворих найпоширеніші діабетична дистальна симетрична сенсо-моторна полінейропатія і діабетична кардіоваскулярна автономна нейропатія [1, 4, 6, 16, 26, 29, 31].

Численні клінічні апробації препаратів АЛК довели їх високу ефективність при лікуванні, насамперед, діабетичних уражень нервової системи. Зокрема, це стосується двох класичних мультицентрічних рандомізованих контролюваних досліджень: ALADIN Study [35] та DEKAN Study [36]. Слід зазначити, що ані країни СНД, і в першу чергу Росія, ані Україна не стояли о сторонон цих дуже важливих для хворих на цукровий діабет клінічних досліджень. Широко вивчалася і доведена висока ефективність препаратів альфа-ліпоєвої кислоти при діабетичній полінейропатії [2, 3, 5, 13, 17, 19, 20, 24, 34] нижніх кінцівок; діабетичній авто-

номній нейропатії серця [9, 10, 18, 28]; синдромі “діабетичної стопи” [13, 22]; дисметаболічних енцефалопатіях [11]; при лікуванні ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС [8] тощо [26, 31, 37].

Слід відмітити, що в цих дослідженнях застосовувалися всі наявні препарати АЛК: еспа-ліпон [2, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 19, 22, 25], берлітіон [8, 17, 21], тіоктацид [18, 20, 24, 32]. Серед препаратів АЛК, які представлені на фармацевтичному ринку України, одним з найперспективніших є препарат “Еспа-ліпон”. По-перше, це пов’язано з його високою ефективністю, доведеною в клінічних дослідженнях, які проводилися в провідних науково-дослідних та клінічних центрах України: Інституті ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України [7], кафедрі ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця [9–11, 25], Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії МОЗ України [14, 15, 22]. По-друге, препарат представлений у вигляді цілої гами розчинів різної концентрації, а також пероральних таблеткованих засобів, що дозволяє виконувати всі вимоги проведення раціональної фармакотерапії — дозованої, індивідуалізованої і, найголовніше, зручної для хворого. По-третє, виявлені нові лікувальні властивості еспа-ліпону, насамперед, імуномодулюючі [14, 15]. Все це робить його конкурентоспроможним препаратом, значно розширює терапевтичний арсенал лікаря і дозволяє не тільки лікувати ускладнення цукрового діабету, але і значно підвищити якість життя хворих на цю недугу.

Таким чином, останнім часом в Україні відбулося формування сучасного, цивілізованого ринку препаратів альфа-ліпоєвої кислоти, що дозволяє значно розширити терапевтичні можливості лікування тяжкої хронічної невилікованої хвороби, яким є цукровий діабет, та його ускладнень і закладає міцні підвалини виконання положень Сент-Вінсентської декларації.

1. Балаболкін М.І. Диабетология. — М.: Медицина, 2000. — 672 с.
2. Балаболкін М.І., Хасанова Э.Р., Мкртумян А.М. и др. // Клин. фармакология и терапия. — 1998. — Т. 7, № 2. — С. 78–82.
3. Баранцевич Е.Р., Александрова Л.А., Григоренко Г.А. и др. // Метаболическая терапия в кардиологии, эндокринологии и неврологии: Мат. Междунар. симп. (Санкт-Петербург, 4 февр. 1998 г.). — Санкт-Петербург, 1998. — С. 34–38.
4. Боднар П.М., Приступюк О.М., Щербак О.В. та ін. Практична ендокринологія. — К., 1995. — 292 с.
5. Демидова И.Ю., Калиниченко М.Л., Роук О.В. // Тез. докл. Первого Рос. диабетол. конгр. (Москва, 1–3 июля 1998 г.). — М., 1998. — С. 109.
6. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. — К.: Здоров'я, 1998. — 320 с.
7. Єфімов А.С., Ткач С.М., Єфімов Д.А. // Ендокринологія. — 2000. — Т.5, № 1. — С. 47–53.
8. Зуєва Н., Герасименко Т., Метелиця Л. та ін. // Ліки України. — 2000. — № 3. — С. 27–30.
9. Кирієнко Д.В. // Фармац. журн. — 1999. — № 6. — С. 51–55.
10. Кирієнко Д.В., Боднар П.М., Щербак О.В. // Ліки. — 1998. — № 2. — С. 19–24.
11. Кирієнко Д.В., Щербак А.В. // VII Рос. Нац. конгр. “Человек и лекарство” (Москва, 10–14 апр. 2000 г.). — М., 2000. — С. 195.
12. Компендиум 1999/2000 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: Морион, 1999. — 1200 с.
13. Кривихин В.Т., Осокін В.В., Павленко В.В. и др. // VII Рос. Нац. конгр. “Человек и лекарство” (Москва, 10–14 апр. 2000 г.) — М., 2000. — С. 196.
14. Малишев В.О., Анастасій Л.В., Скибун В.М. // Ліки. — 1999. — № 2. — С. 101–104.
15. Малыжев В.А., Скибун В.Н., Третьяк Е.Э. и др. // Тези доп. I Нац. конгр. України з імунології, алергології та імунореабілітації (Алушта, 13–15 травня 1998 р.). — К., 1998. — С. 20–21.
16. Маньковський Б.Н. // Лікування та діагностика. — 1999. — № 1. — С. 37–42.
17. Науменко В.Г. // Укр. мед. часопис. — 1999. — № 6. — № 6. — С. 98–102.
18. Обухова Е.О., Ненастєва О.К., Рунова Е.Г. и др. // VII Рос. Нац. конгр. “Человек и лекарство” (Москва, 10–14 апр. 2000 г.). — М., 2000. — С. 198.
19. Прудиус П.Г. // Диабетик. — 1999. — № 5. — С. 17–18.
20. Рунов Г.П., Занозина О.В., Боровков Н.Н. // VII Рос. Нац. конгр. “Человек и лекарство” (Москва, 10–14 апр. 2000 г.). — М., 2000. — С. 200.
21. Сергієнко О.О., Урбанович А.М., Кривко Ю.Я. та ін. // Ендокринологія. — 1999. — Т. 4, № 1. — С. 86–96.
22. Скибун В.М. // Ліки. — 1998. — № 2. — С. 89–92.
23. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. — М.: АстраФармСервис, 2000. — 1408 с.

24. Строков И.А., Козлова Н.А., Мозолевский Ю.В. и др. // Журн. неврологии и психиатрии. — 1999. — Т. 99, № 6. — С. 18—22.
25. Щербак А.В. // Диабетик. — 2000. — № 3. — С. 33—36.
26. Boulton A.J. Diabetic Neuropathy. — Exeter: Marius Press, 1997. — 207 р.
27. Cameron N.F., Cotter M.A., Horrobin D.H. et al. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41, № 2. — P. 390—399.
28. Gries F.A. // Die Diabetische Polyneuropathie. — Grafelfing, 1997. — S. 20—23.
29. Haupt E., Ledermann H., Köpcke W. // Internationales Symposium (Stuttgart, April, 1997). — Stuttgart, 1998. — S. 61—64.
30. Herrmann M. // Die Diabetische Polyneuropathie. — Grafelfing, 1997. — S. 26—27.
31. Kempler P. (Ed.). Neuropathies. — Berlin: Springer, 1997. — 208 р.
32. Rosak C., Ziegler D., Mehnert H. et al. // Munch. Med. Woch. — 1994. — № 10. — S. 142—146.
33. Rote Liste 1995. Arzneimittelverzeichnis des BPI und VFA. — Frankfurt/Main, 1995.: ECV, Editio Cantor. — 2014 s.
34. Stracke H. // Polyneuropathien. — Stuttgart, 1995. — S. 29—31.
35. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, № 12. — P. 1425—1433.
36. Ziegler D., Schartz H., Conrad F. et al. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20, № 3. — P. 369—373.
37. α-Liponsäure-Therapie. Wissenschaftliche Basisinformation. — Bölingen, 1996. — 19 s.

Надійшла до редакції 22.05.2000.

A.V.Щербак

СОВРЕМЕННЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ РЫНОК ПРЕПАРАТОВ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ В УКРАИНЕ

Освещаются вопросы использования препаратов альфа-липоевой кислоты, зарегистрированных в Украине. Приводится таблица всех зарегистрированных препаратов и их лекарственных форм, основные показания к их назначению. Обсуждаются механизмы действия, дается аналитическая характеристика проведенным клиническим исследованиям. Основные препараты альфа-липоевой кислоты (эспа-липон, берилитон, тиоктацид) широко используются в клиниках Западной Европы и России.

O.V.Scherbakh

RECENT SITUATION IN PHARMACEUTICAL MARKET OF MEDICAL PREPARATOS OF ALFA-LIPOIC ACID IN UKRAINE

SUMMARY

This article covers questions connected with the application of preparations of alfa-lipoic acid origin registered in Ukraine. They present a table in which there enlisted all registered preparations and their medical forms as well as recommendation for their prescription. The authors anylize the mechanisms of action, they give analytical analysis results of clinical research which was done. Basic preparations made on alfa-lipoic acid basis such as Espa-lypon, Berlithyon and Thyotacid have found wide application in many clinics of Western Europe and Russia.

УДК 615.256.3:371.71:615

*Б.П.ГРОМОВИК, канд.фармац. наук, доц., О.О.КУХАР, мед. представник,
Н.М.СОБКО, провізор*

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РІВНЯ РОЗУМІННЯ ПРОБЛЕМ КОНТРАЦЕПЦІЇ СТУДЕНТКАМИ-СТАРШОКУРСНИЦЯМИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ТА ЕКОНОМІЧНОГО ФАКУЛЬТЕТІВ

*Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького,
Представництво угорського хімічного заводу "Гедеон Ріхтер" в Україні*

В епоху масового маркетингу потреби споживачів перетерпіли переход від матеріалістичних потреб у комфорти і безпеці до більш високого рівня особистого задоволення. Споживачі стають усе вимогливішими, вони потребують товари, які адаптовані до їх особливостей, вимагають повноти інформації про них. Це призвело до зниження ролі реклами і необхідності переходу до персоніфікованого маркетингу, тобто заміни реклами монологом діалогом зі споживачем [2].

Провідним принципом у цьому діалозі повинно бути знання і розуміння потреб і особливостей застосування товарів можливим споживачем.

Важливими суб'єктами персоніфікованого маркетингу в галузі фармації є аптечні фахівці, які повинні не тільки добре розбиратись у проблемах хворого, але і вміти обговорити їх з ним, надати йому необхідну консультацію.

Вітчизняні дослідження показали, що 98 % опитаних відвідувачів аптек бажали б отримати від аптечних фахівців додаткову інформацію про ризик і побічну дію ліків. Проте лише 39 % респондентів було дано додаткові рекомендації відносно лікування свого захворювання під час останнього відвідування аптеки [1]. Пере-вірка адміністрацією щодо санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та лікарських засобів (FDA) восьми американських аптек показала, що тільки половина відвідувачів отримує конкретну специфічну інформацію про куплений лікарський засіб, а інформація про побічну дію дається в узагальненій формі, дані про можливий ризик — мінімальні [3].

Виходячи з того, що близько 70 % відвідувачів аптек — це жінки, науковці з Великобританії провели дослідження рівня їх упевненості у можливості надання консультацій жінкам, особливо з питань здоров'я. Результати опитування показали, що найкраще аптечні фахівці розбираються у питаннях контрацепції (90,3 % респондентів оцінили свої знання з цих питань на “добре” та “дуже добре”) [4].

Виходячи з вищевикладеного, метою нашого дослідження було вивчення ставлення майбутніх провізорів до проблеми контрацепції. У процесі дослідження проведено анкетне опитування студенток 4-го та 5-го курсів фармацевтичного факультету Львівського державного медичного університету ім. Данила Галицького і студенток-старшокурсниць економічного факультету Державного університету “Львівська політехніка” про їх ставлення до контрацепції.

З характеристики двох груп респондентів, наведеної в табл. 1, бачимо, що майже третина студенток фармацевтичного факультету і четверта частина студенток економічного факультету — одружені. Відповідна десята та двадцята частина респондентів мають дітей.

У 16,1 % студенток фармацевтичного факультету та у 11,6 % студенток економічного факультету були незаплановані вагітності. При цьому десята частина опитаних була змушені штучно їх перервати.

Вивчення ознайомленості двох груп респондентів з методами контрацепції (табл. 2) показало, що в обох випадках найвищий її рівень характерний для кондомів, календарного методу, перерваного статевого акту та оральних контрацептивів, дещо менший — для внутрішньоматкових спіралей. При цьому рівень ознайомлення студенток економічного факультету з календарним методом, оральними контрацептивами та внутрішньоматковими спіралями нижчий, ніж у студенток фармацевтичного факультету (на 7,6—13,9 %).

Посередній рівень ознайомленості у студенток фармацевтичного факультету характерний для методу базальної температури, шийкових ковпачків, хірургічної стерилізації, ін'єкційних контрацептивів, сперміцидів. Рівень ознайомленості студенток економічного факультету з цими методами на 9,8—21,4 % нижчий.

Відносно низький та однаковий рівень ознайомленості в обох групах респондентів щодо діафрагм та імплантаційних контрацептивів.

Таблиця 1
Характеристика двох груп респондентів

| Показники | Студентки факультету | |
|----------------------------------|----------------------|--------------|
| | фармацевтичного | економічного |
| Кількість опитаних | 93 | 86 |
| Вік (в роках): | | |
| — мінімальний | 20 | 19 |
| — максимальний | 27 | 28 |
| — середній | 21,5 | 20,9 |
| Кількість одружених, % | 30,1 | 23,3 |
| Наявність дітей, % | 10,8 | 4,7 |
| Неплановані вагітності, % | 16,1 | 11,6 |
| Штучне переривання вагітності, % | 9,7 | 10,5 |

Таблиця 2

Дані про рівень ознайомленості респондентів з методами контрацепції, їх застосуванням та надання переваг

| Назва методу | Рівень, % | | | | | |
|----------------------------------|--------------|--------|--------------|--------|-----------------|------|
| | ознайомлення | | застосування | | надання переваг | |
| с.ф.ф. | с.ек.ф. | с.ф.ф. | с.ек.ф. | с.ф.ф. | с.ек.ф. | |
| Біологічні: | | | | | | |
| перерваний статевий акт | 92,5 | 91,9 | 69,9 | 69,8 | 32,3 | 33,7 |
| календарний метод | 93,5 | 84,9 | 47,3 | 43,0 | 29,0 | 26,7 |
| метод базальної температури | 65,6 | 44,2 | 9,7 | 4,7 | 4,3 | 3,5 |
| Бар'єрні: | | | | | | |
| Condoms (презервативи) | 96,8 | 94,2 | 74,2 | 81,4 | 47,3 | 54,7 |
| шийкові ковпачки | 64,5 | 54,7 | 1,1 | — | 1,1 | — |
| діафрагми | 38,7 | 33,7 | — | — | — | — |
| Гормональні: | | | | | | |
| оральні контрацептиви | 92,5 | 84,9 | 30,1 | 33,7 | 16,1 | 22,1 |
| ін'екційні контрацептиви | 54,5 | 41,9 | 1,1 | — | — | — |
| імплантацийні контрацептиви | 40,9 | 34,9 | 1,1 | 1,2 | 1,1 | 1,2 |
| <i>Внутрішньоматкові спіралі</i> | 86,0 | 72,1 | 5,4 | — | 5,4 | — |
| <i>Хірургічна стерилізація</i> | 59,1 | 41,9 | — | — | — | — |
| <i>Хімічні (сперміциди)</i> | 53,8 | 33,7 | 8,6 | 7,0 | 7,5 | 3,5 |

Умовні скорочення: с.ф.ф — студентки фармацевтичного факультету, с.ек.ф. — студентки економічного факультету.

Аналіз наступних питань анкети показав, що опитані у своєму статевому житті найчастіше застосовували кондоми та перерваний статевий акт, значно рідше календарний метод, оральні контрацептиви, ще рідше метод базальної температури, сперміциди і тільки в окремих випадках (і то лише студентки фармацевтичного факультету) — шийкові ковпачки, ін'екційні та імплантацийні контрацептиви. Варто зауважити, що у студенток економічного факультету вищий рівень використання кондомів та оральних контрацептивів, а у студенток фармацевтичного факультету — застосування сперміцидів.

Взагалі не застосовували методи контрацепції 3,2 % опитаних студенток фармацевтичного факультету та 8,1 % студенток економічного факультету.

Як показують дані, наведені на рис.1, важливим аспектом при виборі методу запобігання вагітності, на думку респондентів, є ефективність і мінімальність побічної дії. На другому місці — зручність застосування. Найменше при виборі методу респондентів цікавила ціна обраних засобів.

Останнє пояснюється тим, що значна частина опитаних обох груп надає перевагу кондомам, перерваному статевому акту та календарному методу і лише незначна частина опитаних при цьому віддала перевагу вартісним методам контрацепції. Так, гормональному методу віддають перевагу 16,1 % респондентів фармацевтичного факультету та 22,1 % — економічного факультету, сперміцидам — 8,6 та 7,5 %, внутрішньоматковим спіралям — 5,4 та 1,2 % відповідно.

Слід зауважити, що найпривабливіші для опитаних біологічні методи контрацепції є мало надійними, оскільки вони характеризуються значним індексом Перла, тобто числом вагітностей на 100 жінок у перший рік застосування методу (для перерваного статевого акту і календарного методу цей показник становить 15–20) [5]. У той же час ці методи вважають ефективними 32,3 та 31,4 % опитаних у відповідних групах,

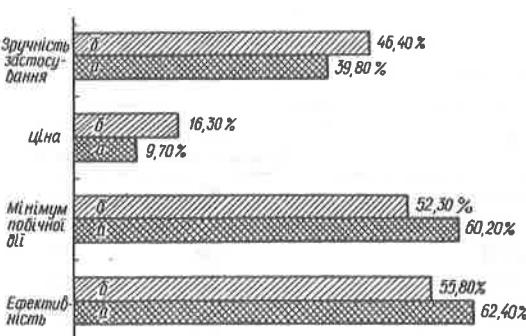


Рис. 1. Причини надання опитаними переваг обраним методом контрацепції:
а — фармацевтичний факультет, б — економічний факультет

безпечними — 36,6 та 27,4 %, зручними у застосуванні — 21,5 і 25,6 %, що є дивним для студенток фармацевтичного факультету, зважаючи на їх майбутній фах.

Опитування показало (рис. 2), що на вибір засобу контрацепції насамперед мала вплив самоосвіта, потім поради знайомих, відвідування жіночої консультації та інші джерела (поради партнера, освітні лекції, реклама). Незначний вплив мали поради рідних, консультації у центрі планування сім'ї. Найменшим чинником при виборі засобу контрацепції були консультації аптечних фахівців.

Майже третина опитаних студенток обох вузів (32,3 і 30,2 %) назвали 14 торгових назв оральних контрацептивів і два найменування сперміцидів, які вони застосовували (табл. 3). При цьому десять найменувань препаратів (62,5 %) були спільними для обох груп. Серед зазначених лікарських засобів найчастіше зустрічалися: три-регол, фарматекс та марвелон.

Як показало дослідження (рис. 3), найбільше опитаних консультиуються у лікаря-гінеколога один раз у півроку і один раз на рік. Для майже п'ятої частини студенток економічного факультету характерним є відвідування лікаря з частотою один раз на квартал. Лише незначна частина опитаних відвідують лікаря-гінеколога щомісяця. У той же час трохи більше десятої частини студенток фармацевтичного факультету відвідують гінеколога рідше ніж раз на рік, а майже п'ята їх частини не може згадати, коли вони взагалі були на прийомі у лікаря. У студенток економічного факультету таких трохи більше десятої частини.

Таким чином, відносно регулярно відвідують лікаря-гінеколога 68,8 % студенток фармацевтичного факультету і 86,5 % — економічного факультету. При цьому 57 % опитаних першої групи і 71,9 % — другої групи не отримали при останньому відвідуванні додаткової інформації про догляд за власним тілом.

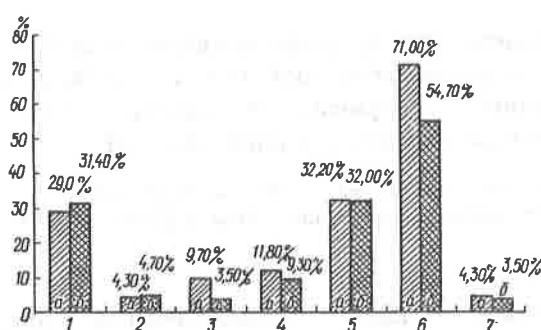


Рис.2. Діаграма причин вибору методів контрацепції:

а — фармацевтичний факультет, б — економічний факультет,
1 — відвідування жіночої консультації, 2 — консультації аптечних фахівців, 3 — консультації у центрі планування сім'ї, 4 — поради рідних, 5 — поради знайомих, 6 — самоосвіта, 7 — інші джерела

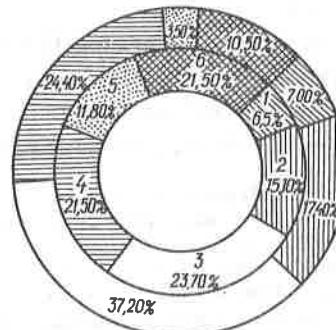


Рис. 3. Частота відвідування опитаними лікаря-гінеколога (внутрішнє коло — студентки фармацевтичного факультету, зовнішнє — студентки економічного факультету):

1 — один раз на місяць, 2 — один раз на квартал, 3 — один раз на піврік, 4 — один раз на рік, 5 — ще рідше, 6 — важко згадати

Таблиця 3

Перелік лікарських засобів-контрацептивів, що застосовувалися респондентами

| Торгова назва | Частота зустрічання, % | | Торгова назва | Частота зустрічання, % | |
|---------------|------------------------|---------|---------------|------------------------|---------|
| | с.ф.ф. | с.ек.ф. | | с.ф.ф. | с.ек.ф. |
| Три-Регол | 17,5 | 19,4 | Мерсилон | 1,8 | 2,8 |
| Фарматекс | 15,8 | 16,7 | Овідон | 1,8 | 2,8 |
| Марвелон | 12,3 | 19,4 | Мінізистон | 1,8 | — |
| Постинор | 14,0 | 5,6 | Бісекурин | 1,8 | — |
| Логест | 7,0 | 8,3 | Патентекс | 1,8 | — |
| Діане-35 | 7,0 | 5,6 | Мікрогіон | — | 5,6 |
| Ригевідон | 7,0 | 2,8 | Триквілар | — | 8,3 |
| Нон-Овлон | 7,0 | — | | | |
| Тризистон | 3,5 | 2,8 | Разом | 100 | 100 |

* Позначення такі, як у табл. 2.

66,7 % опитаних студенток фармацевтичного факультету і на третину менше (43,0 %) — економічного факультету вказали, що у них достатньо інформації про засоби контрацепції, але водночас близько половини (50,5 %) майбутніх провізорів і 89,5 % майбутніх економістів потребують допомоги при доборі цих засобів.

На даний час видання науково-популярної довідкової літератури обмежене, тому сучасна інформація малодоступна для споживача. Серед опитаних переважна більшість (82,8 та 89,5 % відповідних груп респондентів) вважають за доцільне видання довідкової літератури з досліджуваних питань.

Важливим результатом дослідження є виявлення думки абсолютної більшості опитаних (92,5 та 88,4 %) про доцільність організації при медпунктах (поліклініках) навчальних закладів служб з питань планування сім'ї.

Ураховуючи важливість служб планування сім'ї, цікавими є думки респондентів щодо самого поняття “планування сім'ї”. Так, більшість респондентів (93,5 і 86,0 % з відповідних груп) під досліджуваним терміном розуміють відповідальне батьківство. Майже четверта частина опитаних (23,7 і 26,7 % відповідно) вважають, що цей термін означає попередження абортів. Близько десятої частини студенток обох груп (10,8 і 9,8 %) інтерпретували вказане поняття, як запобігання поширенню інфекцій, які передаються статевим шляхом. Менше десятої частини респондентів (8,6 та 9,3 %) вважають, що досліджуваний термін — це забезпечення доступу засобів контрацепції до споживача.

Таким чином, проведене опитування показало не зовсім привабливу картину щодо розуміння студентками-старшокурсницями фармацевтичного та економічного факультетів проблем контрацепції і свідчить про необхідність проведення певних заходів щодо підвищення рівня їх ознайомленості з досліджуваною проблемою.

Висновок

На основі опитування 93 та 86 студенток-старшокурсниць відповідно фармацевтичного та економічного факультетів встановлено подібність та розбіжність їх думок щодо проблем контрацепції. Виявлено, що рівень ознайомленості з досліджуваними питаннями майбутніх провізорів потребує значної корекції.

1. Громовик Б., Кулешко Н., Будянський В. // Еженедельник Аптека. — 1997. — № 15. — С.5.
2. Ламбен Ж.-Ж. Стратегический маркетинг. Европейская перспектива / Пер. с франц. — СПб.: Наука, 1996. — 589 с.
3. Провізор. — 1998. — № 11. — С.35.
4. Там же. — 1999. — № 23. — С.56.
5. Руководство по планированию семьи/Науч. ред. И.Б.Вовк, Н.Н.Низова. — К: Блиц-Принт, 1998. — 178 с.

Надійшла до редакції 06.07.2000.

Б.П.Громовик, А.А.Кухар, Н.М.Собко

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ ПОНЯТИЯ ПРОБЛЕМ КОНТРАЦЕПЦИИ СТУДЕНТКАМИ-СТАРШЕКУРСНИЦАМИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО И ЭКОНОМИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТОВ

На основании опроса 93 и 86 студенток-старшокурсниц соответственно фармацевтического и экономического факультетов установлены сходные и различные их мнения относительно проблем контрацепции. Обнаружено, что уровень ознакомления с исследуемыми вопросами будущих провизоров требует значительной коррекции.

B.P.Hromovyk, O.O.Kuchar, N.M.Sobko

COMPARATIVE ANALYSIS THE RATE OF UNDERSTANDING PROBLEM OF CONTRACEPTION SENIOR STUDENTS OF PHARMACEUTICAL AND ECONOMICAL DEPARTMENT

SUMMARY

On the base of questioning 93 and 86 senior students of pharmaceutical and economical department was cleared up similarity and difference their thoughts concerned to problem of contraception. It was cleared up that future specialists rate of acquaintance with these questions will require significant correction.



*Д.І.ДМИТРІЄВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, проф., Г.М.ЮРЧЕНКО, аспірант,
Н.А.ШРАМ, канд. фармац. наук, доц.*

АНАЛІЗ СТАНУ ЛІКАРСЬКОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПОСТРАЖДАЛИХ У НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ ПРИ ОТРУЄННІ СИЛЬНОДІЮЧИМИ ОТРУЙНИМИ РЕЧОВИНАМИ

Національна фармацевтична академія України

За останні десятиліття в Україні, як і в усьому світі, намітилася чітка тенденція зростання кількості надзвичайних ситуацій (НС). Особливими темпами збільшується кількість антропогенних НС, пов'язаних з діяльністю людини [1].

Наявність розвиненої промисловості, значної кількості транспортних комунікацій, продуктопроводів та енергетичних об'єктів створює на території України важкий техногений стан і призводить до виникнення різних видів НС промислового та природного походження.

Серед катастроф мирного часу особливе місце займають НС, що супроводжуються хімічним ураженням людей. Маючи величезні можливості, хімія створює небачені в природі речовини, які збільшують родючість землі, полегшують працю людини. Це спричинює широку хімізацію народного господарства, бурхливий розвиток в останні десятиріччя хімічної промисловості. У зв'язку з цим зростають обсяги виробництва, використання, зберігання і перевезення хімічних продуктів, у т.ч. сильнодіючих отруйних речовин (СДОР), які являють серйозну небезпеку для життя і здоров'я населення, а також завдають істотної шкоди стану довкілля [1, 3].

До основних СДОР, які виробляються і використовуються у промисловому виробництві України, віднесено 39 найменувань. Крім того, виробляються і використовуються просто отруйні речовини. До них відносяться отрутохімікати, ртуть, різні кислоти, окиси тощо — всього близько 60 найменувань. Так, у Харківській області за рік виробляється близько 19 тис. тонн отруйних речовин (у Харкові — 913 тонн).

Аналіз структури підприємств, які виробляють СДОР, показує, що в їх технологічних лініях знаходиться, як правило, незначна кількість токсичних хімічних продуктів порівнянно з тими, що зберігаються на складах. Внаслідок цього на великих підприємствах, а також на складах можуть одночасно зберігатися тисячі тонн СДОР.

За даними Штабу цивільної оборони і з надзвичайних ситуацій Харківської області Харків має 244 хімічно небезпечних об'єкти (в т.ч. 80 з них III—I категорії), загальний запас СДОР на яких становить понад 2600 т, з них хлору — понад 1200 т, аміаку — понад 440 т, інших СДОР — понад 900 т.

Такі об'єкти, як спиртзаводи, коксохімзаводи, пив заводи, сир заводи, м'ясо-молочні та жирові комбінати, очисні споруди, насосні станції, мають в запасі різні СДОР. В табл. наведено сильнодіючі отруйні речовини та побутові товари, продукти харчування, добрива тощо, при виготовленні яких вони використовуються [1].

Побутові товари, продукти харчування, добрива тощо та сильнодіючі отруйні речовини, що використовуються при їх виготовленні

| Продукт | Кислоти | | Хлор | Аміак |
|--------------------|---------|--------|------|-------|
| | соляна | азотна | | |
| Фарба | | | + | |
| Відбілювачі | | | + | |
| Очисники для полів | | | | + |
| Очисні засоби | | | + | |
| Холодаагенти | + | | | + |
| Лінолеум | + | | + | |
| Кахель | + | | | |
| Питна вода | | | + | |
| Нейлон | | | | + |
| Барвники | | + | | |
| Добрива | + | | | + |
| Пестициди | | | + | |

Головним уражаючим чинником при аваріях на хімічно небезпечних об'єктах є зараження СДОР повітря, що призводить до ураження людей, які знаходяться в зоні дії сильнодіючих отруйних речовин. Кількість постраждалих від масового отруєння СДОР може становити від кількох десятків до кількох тисяч чоловік [1, 3].

Гострі масові отруєння хімічними речовинами трапляються щорічно у будь-яких країнах і є однією з характерних екстремальних ситуацій у невідкладній медицині.

Для захисту населення від масового отруєння СДОР необхідно провести завчасну підготовку сил і засобів охорони здоров'я та інших рятувальних служб різних міністерств і відомств. У разі хімічних катастроф постраждалим слід своєчасно подати якісну медичну допомогу, для чого повинні бути в наявності в необхідному асортименті та в достатній кількості лікарські засоби (ЛЗ), перев'язувальні матеріали та інші аптечні товари.

Аналіз літературних джерел, інструктивно-методичних матеріалів МОЗ України, держадміністрацій Харкова, Луганська та Донецька, а також матеріалів Штабу цивільної оборони і служб медицини катастроф вищезазначених областей показав, що проблема надання невідкладної лікарської допомоги при отруєнні СДОР є актуальною, оскільки антидоти як такі в клінічній токсикології мають обмежене застосування (приблизно для 10–15 % видів отруєнь) [3, 4]. Для найбільш “актуальних” для Харківського регіону СДОР (хлор, аміак, деякі кислоти) їх взагалі немає. До того ж, перелік ЛЗ для лікування осіб уражених СДОР, ще не розроблялися, а запас ЛЗ з 40 найменувань, що не зменшується і підлягає зберіганню в лікувальних закладах згідно з наказом МОЗ УРСР № 376, на сьогодні не виконується. Отже, лікування уражених СДОР може здійснюватися лише на підставі наказу МОЗ України від 03.04.96 р. № 68 “Про створення резерву лікарських засобів та виробів медичного призначення на випадок виникнення надзвичайних ситуацій”. Проте перелік ЛЗ, передбачений цим наказом, розрахований на всі відділення лікувально профілактичних закладів (ЛПЗ) для надання невідкладної лікарської допомоги постраждалим всіх категорій. Тоді як при ураженні СДОР вимагаються специфічні препарати, а асортимент ЛЗ, визначений наказом МОЗ України № 68, не може забезпечити надання якісної медичної допомоги. Виходячи з цього, нами разом з фахівцями токсико-терапевтичних відділень Харкова, Луганська і Донецька було складено перелік сучасних лікарських засобів для надання невідкладної лікарської допомоги потерпілим при отруєнні СДОР, для чого проведено відповідні дослідження.

Для аналізу асортименту ЛЗ, що застосовуються для лікування при отруєннях СДОР, використали метод експертних оцінок [2, 7]. Експертами були фахівці токсико-терапевтичних відділень вищезазначених міст зі стажем роботи не менше п'яти років. Вони мали дати оцінку 218 найменуванням лікарських засобів, які широко застосовуються при лікуванні отруєнь СДОР.

На рис. 1 представлено узагальнені результати експертної оцінки запропонованих нами для аналізу ЛЗ, яку проводили, за п'ятьма критеріями: ефективністю, зручністю застосування, вартістю, об'ємом використання та доступністю на ринку. Оцінку головного критерію — ефективності ЛЗ — проводили за чотирма аспектами: високоефективний, ефективний, малоэффективний і практично неефективний. За даними, поданими на рис. 1, видно, що в представленаому для аналізу арсеналі ЛЗ високоефективні та ефективні становлять 78,9 %, малоэффективні та практично неефективні — 21,1 %.

За результатами проведених досліджень з груп, що містять високоефективні та ефективні ЛЗ, нами складено перелік лікарських засобів для лікування потер-

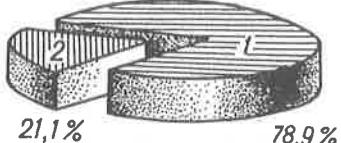


Рис. 1 Розподіл лікарських засобів запропонованого асортименту за ефективністю:
1 – високоефективні та ефективні (78,9 %); 2 – малоэффективні та практично неефективні (21,1 %)

Рис. 2 Розподіл переліків лікарських засобів для лікування потерпілих від отруєння СДОР за країнами виробниками:

1 — лікарські засоби вітчизняного виробництва (62,2 %); 2 — лікарські засоби виробництва країн Далнього Зарубіжжя (30,8 %); 3 — лікарські засоби виробництва російської хіміко-фармацевтичної промисловості (7 %)

пілих при отруєнні СДОР. До нього увійшли 172 лікарських препарати 10 основних фармакологічних груп:

- засоби, що впливають на загальні обмінні процеси;
- засоби, що впливають на обмін у тканинах;
- засоби, що діють на чутливі нервові закінчення;
- засоби, що діють на центральну нервову систему;
- засоби, що діють на периферійні медіаторні процеси;
- засоби, що підсилюють видільну функцію нирок;
- серцево-судинні;
- жовчогінні;
- антимікробні та протипаразитарні засоби;
- антидоти та комплексони.

62,2 % ЛЗ, що увійшли до переліку, виробляються вітчизняною промисловістю, 37,8 % — є продукцією зарубіжних фірм, з яких 7 % — російських (рис. 2).

Таким чином, результатом проведеного дослідження є перелік ефективних ЛЗ (переважно вітчизняного виробництва), достатній для надання якісної медичної допомоги потерпілим з отруєннями СДОР.

Далі нами було проведено порівняльний аналіз асортименту лікарських засобів, передбачених наказом МОЗ України № 68, зі складеним нами переліком ЛЗ. Результати аналізу свідчать про те, що асортимент лікарських засобів, наведений в переліку наказу № 68, обмежений, до того ж, кількість високоефективних і ефективних ЛЗ у ньому становить лише 21,5 %. Розроблений нами перелік ЛЗ містить сучасні ефективні препарати і достатній для надання якісної медичної допомоги постраждалим при отруєнні СДОР.

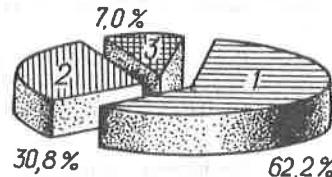
Висновки

1. Вивчено техногенні фактори, що склалися в Харківській області і можуть привести до виникнення аварій та надзвичайних ситуацій з ураженням СДОР.

2. Проведено аналіз переліків ЛЗ, передбачених наказами МОЗ УРСР № 376 і МОЗ України № 68, розрахованих для надання невідкладної лікарської допомоги для всіх відділень ЛПЗ, який показав, що надання потерпілим у надзвичайних ситуаціях якісної медичної допомоги при отруєнні СДОР з використанням цього асортименту є досить проблематичним.

3. Проведено експертну оцінку ЛЗ, що застосовуються для лікування отруєнь СДОР, і розроблено перелік сучасних, ефективних ЛЗ (переважно вітчизняного виробництва), достатній для надання якісної медичної допомоги постраждалим при отруєнні СДОР.

1. Борчук Н.И. Медицина экстремальных ситуаций. — Мн.: Выш. шк., 1998. — 240 с.
2. Гром О.Л., Громовик Б.П. // Фармац. журн. — 1993. — № 4. — С. 44—49.
3. Нацюк М.В. Организация медпомощи населению при химической катастрофе. Медицина катастроф. — М., 1990. — 118 с.
4. Перцев И.М., Шевченко Л.Д., Хоменко В.Н., и др. Пособие по антидототерапии, профилактическим мероприятиям и оказанию неотложной помощи при острых отравлениях лекарственными препаратами, веществами бытовой химии, растительными и животными ядами. — Х., 1999. — 85 с.
5. Постанова Кабінету Міністрів України від 14 квітня 1997 р. № 343 "Про утворення державної служби медицини катастроф".
6. Шойгу С. // Гражданська захиста. — 1994. — № 4. — С. 5—7.
7. Экспертные оценки в социологических исследованиях / Под ред. Б.С.Крымского, Б.Б. Жилина, В.И. Паниотто и др. — К.: Наук. думка, 1990. — 363 с.



Д.И. Дмитриевский, Г.Н. Юрченко, Н.А. Шрам

АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ В ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЯХ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИМИ ЯДОВИТЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Проведена экспертиза оценка современного ассортимента лекарственных средств (ЛС), которые используются для лечения пострадавших при отравлении сильнодействующими ядовитыми веществами (СДЯВ). По результатам проведенного исследования составлен перечень современных ЛС, преимущественно отечественного производства, для оказания неотложной лекарственной помощи пострадавшим при отравлениях СДЯВ.

D.I.Dmitrievsky, G.M.Yurchenko, N.A.Shram

ANALIS OF DRUG SUPPLY STATE FOR PEOPLE POISONED WITH STRONG EFFECTIVE TOXIC DRUGS IN EMERGENCY SITUATIONS

SUMMARY

An expert evaluation of modern assortment of drugs used in treating those who suffered from poisoning with strong effective toxic drugs (SETD) has been carried out. According to the results of the research conducted a list of modern drugs, mainly of domestic production, has been formed for first drug aid of people poisoned with SETD.



Вивчаємо маркетинг

УДК 614.27

А.А.БАСОВСЬКИЙ

ПОВЕДІНКА СПОЖИВАЧІВ ПРИ ЗДІЙСНЕННІ ПОКУПКИ

Споживчий ринок — це окрім особи і домогосподарства, які купують або придобають іншим способом товари та послуги для особистого вжитку.

Модель поведінки покупців

Основне питання для розпорядників маркетингу: як саме реагують споживачі на різні прийоми маркетингу, які фірма може застосувати?

Фірма, що по-справжньому розібралася, як реагують споживачі на різні характеристики товару, ціни, рекламні аргументи, має величезну перевагу перед конкурентами. Спонукальні фактори маркетингу та інші подразники проникають у свідомість покупця і викликають певні відгуки. Спонукальні фактори маркетингу включають чотири елементи: товар, ціну, методи розподілу і стимулювання. Інші подразники — це основні сили та події економічного, науково-технічного, політичного і культурного середовища, що оточує покупця. У свідомості покупця ці подразники викликають певні реакції: вибір товару, фірми, дилера, часу й обсягу покупки.

Свідомість кожного покупця має свої особливості. Ці особливості — характеристики покупця — справляють основний вплив на те, як людина сприймає подразники і як реагує на них.

Характеристики покупців

На здійснювані споживачами покупки великий вплив справляють культурні, соціальні, особисті та психологічні фактори.

Соціальні фактори. Поведінка споживача визначається факторами соціального порядку, такими, як референтні групи, сім'я, соціальні ролі та статуси.

Референтні групи. Особливо сильно на поведінку людини впливають численні референтні групи. Референтні групи — це групи, що справляють як прямий, так і непрямий вплив на відносини або поведінку людини. Це групи, до яких індивід належить і з якими він взаємодіє — сім'я, друзі, сусіди та колеги по роботі.

Первинні групи звичайно бувають неформальними. Крім того, людина належить до ряду вторинних груп, які, переважно, більш формальні і взаємодія з якими не має постійного характеру. Це різні громадські організації типу релігійних об'єднань, профспілок.

Вплив на індивіда справляють також групи, до яких він не належить. Бажаний колектив — це група, до якої людина хоче або прагне належати. Наприклад, юний футbolіст мріє грati за команду вищої ліги, і він ототожнює себе з цим колективом, хоча безпосередній контакт відсутній. При цьому людина відтворює переваги бажаного колективу. А небажаний колектив — група, уявлення і поведінку якої індивід не приймає.

Референтні групи справляють на людей вплив трьома шляхами: по-перше, індивід стикається з новими для нього проявами поведінки і способом життя; по-друге, група впливає на відношення індивіда та його уявлення про самого себе, оскільки, як правило, він прагне “вписатися” в колектив; по-третє, група підштовхує індивіда до конформізму.

Сім'я. Сильний вплив на поведінку покупця можуть справляти члени його сім'ї. Від батьків людина одержує відомості про релігію, політику, економіку, честолюбство, самоповагу, любов. Навіть у тому випадку, коли покупець уже не взаємодіє щільно зі своїми батьками, їх вплив на його неусвідомлену поведінку може залишатися значним. Більш безпосередній вплив на повсякденну поведінку покупця справляють дружина або діти індивіда.

Сім'я — найважливіша в рамках суспільства організація споживацьких закупівель. Співвідношення впливу чоловіка і жінки коливаються у широких межах залежно від товарної категорії.

Соціальні ролі та статуси. Індивід є членом великої кількості соціальних груп. Його становище в кожній із них можна охарактеризувати з точки зору ролі і статусу. Скажімо, відносно своїх батьків він відіграє роль сина або дочки, у власній родині — роль жінки або чоловіка, в рамках фірми — роль директора. Роль являє собою набір дій, яких очікують від індивіда оточуючі його особи. Кожна з ролей, виконуваних людиною, так або інакше впливатиме на її поведінку як покупця.

Кожній ролі відповідає певний статус, який відбиває ступінь позитивної оцінки її з боку суспільства. Роль директора має більш високий статус порівняно з роллю сина або дочки. Як директор людина придбає одяг, автомобіль, годинник, які відбивають саме цю її роль та її статус. Покупець часто зупиняє свій вибір на товарах, по яких роблять висновок про його статус у суспільстві.

Особисті фактори. На рішеннях покупця відбуваються і його особисті зовнішні характеристики, особливо такі, як вік, етап життєвого циклу сім'ї, рід занять, економічне становище, спосіб життя, тип особистості й уявлення про самого себе.

Вік та етап життєвого циклу сім'ї. З часом відбуваються зміни в асортименті та номенклатурі товарів і послуг, що придбаються людьми. У перші роки життя людині потрібні продукти для дитячого харчування. У роки дорослішання і зрілості вона харчується найрізноманітнішими продуктами, в похилому віці — спеціальними дієтичними. З роками змінюються і її смаки відносно одягу, меблів, відпочинку та розваг.

Характер споживання залежить від етапу життєвого циклу сім'ї. Налічують до дев'яти етапів життя сім'ї з типовими товарними перевагами на кожному з них.

Класифікацію проводять і за психологічними етапами життєвого циклу людини і сім'ї. Вони переживають у своєму житті певні перехідні періоди, періоди трансформації. Слід брати до уваги споживацькі інтереси, які змінюються і пов'язані з перехідними періодами у житті дорослої людини.

Рід занять. Певний вплив на вибір товарів та послуг, які придбає людина, спрямлює рід її заняття.

Економічне становище. Економічне становище індивіда величезною мірою відбувається на виборі ним товару. Воно визначається розмірами витратної частини доходів, його заощадженнями, кредитоспроможністю. Пропонуючи товари, збут яких залежить від рівня доходів споживача, треба стежити за тенденціями змін у сфері доходів, заощаджень і відсоткових ставок. Якщо економічні показники свідчать про спад, слід змінити товар, його позиціонування та ціну, скоротити обсяги виробництва і запаси.

Спосіб життя. Особи, що належать до однієї субкультури, одного суспільного класу і навіть одного роду заняття, можуть вести зовсім різний спосіб життя. Наприклад, жінка може віддати перевагу життю вмілої господарки, ділової жінки або вільної від турбот людини. Вона може відігравати декілька ролей одночасно. Це є спосіб життя — сталі форми буття людини у світі, які відбуваються в її діяльності, інтересах і переконаннях. Треба виявляти взаємозв'язки між товаром і способом життя людини.

Тип особистості є уявлення покупця про самого себе. Величезний вплив на поведінку людини як покупця спрямлює тип його особистості, тобто сукупність відмітних психологічних характеристик, які забезпечують відносні послідовність і постійність відповідних реакцій людини на навколоишнє середовище.

Тип особистості звичайно описують на основі таких притаманних індивіду рис, як упевненість у собі, настороженість, впливовість, прив'язаність, незалежність, агресивність, непостійність тощо. Знання типу особистості корисне при аналізі споживацької поведінки, коли існує певний зв'язок між типами особистостей і вибором товару.

Психологічні фактори. На виборі індивіда як покупця відбуваються також чотири основних фактори психологічного порядку: мотивація, сприйняття, засвоєння, переконаність і ставлення.

Мотивація. У будь-який момент часу людина відчуває різноманітні потреби. Одні є наслідком таких станів внутрішньої фізіологічної напруженості, як голод, спрага, дискомфорт, інші — таких станів внутрішньої психологічної напруженості, як потреба у визнанні, духовній близькості. Нестатки, що досягли достатньо високого рівня інтенсивності, стають мотивом.

Мотив (або спонукання) — нестатки, що стали настільки настійними, що змушують людину шукати шляхи і способи їх задоволення. Задоволення нестатків знижує внутрішню напруженість, яку назнає індивід.

Психологи розробили низку теорій людської мотивації. Найпопулярніші з них — теорія Зігмунда Фрейда і теорія Авраама Маслоу.

Фрейд вважав, що люди здебільшого не усвідомлюють реальних психологічних сил, які формують поведінку і що людина росте, пригнічуючи в собі безліч потягів. Ці потяги іноді цілком не зникають і ніколи не знаходяться під повним контролем. Таким чином, людина не усвідомлює джерел власної мотивації. Дослідники мотивації зробили низку цікавих, а іноді і дивних висновків відносно того, що може впливати на свідомість споживача при здійсненні ним тих або інших покупок. Так, вони розглядають паління чоловіками сигар як дорослу альтернативу смоктанню пальця.

Авраам Маслоу вважає, що людські потреби розміщаються за значущістю в ієрархічному порядку: спочатку фізіологічні потреби, потім потреби самозбереження, соціальні потреби, потреби у повазі і, зрештою, потреби в самоутвердженні.

Людина буде прагнути задовільнити насамперед найважливіші потреби. Як тільки її вдасться задовільнити якусь важливу потребу, остання на час перестає бути рушійним мотивом. Одночасно з'являється спонукання до задоволення наступної за важливістю потреби. Наприклад, голодаючу людину не цікавлять події, які відбуваються у світі мистецтва і політики.

Сприйняття. Мотивована людина готова до дії. Характер її дії залежить від того, як вона сприймає ситуацію. Дві різні люди, будучи однаково мотивованими, в однаковій об'єктивній ситуації можуть діяти по-різному, бо по різному сприймають цю ситуацію. Наприклад, одна може сприйняти балакучого продавця як людину нахабну, а другий цей продавець може здатися послужливим.

Сприйняття можна визначити як процес, за допомогою якого індивід відбирає, організовує й інтерпретує інформацію, що надходить, для створення значущої картини навколошнього світу.

Сприйняття завжди вибіркове. Людина просто не в змозі реагувати на всі подразники. Більшість з них вона відкидає. Люди схильні помічати подразники, пов'язані з наявними у них у даний момент потребами, або ті, яких очікують, або ж незвичайні. Навіть помічені споживачем подразники не обов'язково сприймаються ним так, як це було задумано відправником. Відбувається вибіркове перекручення. Людина прагне вписати інформацію, що надходить, в рамки існуючої у неї думки. Під вибірковим перекрученням розуміють схильність людей трансформувати інформацію, надаючи їй особистісну значущість. Люди схильні інтерпретувати інформацію таким чином, щоб вона підтримувала, а не заперечувала їх ідеї та судження.

Людина запам'ятовує не всю одержувану нею інформацію. Запам'ятовування також вибіркове. Чимало з того, про що вона дізнається, людина просто забуває. Вона схильна запам'ятовувати лише ту інформацію, яка підтримує її зв'язки і переконання. Слід мати на увазі, що більшість людей відразу "механічно" і ненадовго запам'ятовує дуже невеликий обсяг інформації — кілька слів, кілька простих образів.

Така особливість, як вибірковість сприйняття, перекручення і запам'ятовування, означає, що необхідно докласти чимало зусиль, щоб довести своє звернення до адресатів. Цим пояснюються драматизації та повтори в рекламі, а також головна вимога до реклами — стисливість.

Засвоєння. Людина засвоює знання у процесі діяльності. Засвоєння — це певні зміни, що відбуваються в поведінці індивіда під впливом накопиченого ним досвіду. Людська поведінка є в основному надбаню. Засвоєння вважають результатом взаємодії спонукань, сильних і слабких подразників відповідних реакцій та підкріплення.

Переконання і відношення. У людей є переконання щодо конкретних товарів та послуг. З цих переконань складаються образи товарів. На підставі переконань люди здійснюють дії. Якщо якісь переконання неправильні і перешкоджають здійсненню покупки, виробнику необхідно провести цілу кампанію щодо їх виправлення.

Відношення — стійка сприятлива або несприятлива оцінка індивідом будь-якого об'єкта або ідеї, що склалася на основі наявних знань, відчуті до них почуття і спрямованість можливих дій. Відношення визначають готовність людей любити або не любити об'єкт, а також порівняно стабільну поведінку у випадку зі схожими об'єктами. Відношення дозволяють економити фізичну та розумову енергію. Різні відношення індивіда утворюють логічно пов'язану структуру, в якій зміна одного елемента може привести до складної перебудови ряду інших. Фірмі вигідніше враховувати вже існуючі відношення на російському ринку, ніж намагатися їх змінити.

Процес прийняття рішення про покупку

На шляху до рішення про покупку споживач проходить п'ять етапів: усвідомлення проблеми, пошук інформації, оцінка варіантів, рішення про покупку,

реакція на покупку. Процес покупки починається задовго до здійснення акту купівлі-продажу, а її наслідки проявляються протягом тривалого часу після його здійснення. Споживач долає всі п'ять етапів при будь-якій покупці. Однак при здійсненні звичайних покупок він начебто пропускає деякі етапи, спираючись на стереотипи, або змінює їх послідовність.

Усвідомлення проблеми. Майбутній покупець відчуває різницю між своїм реальним і бажаним станом. Потреба може бути викликана внутрішніми подразниками. Звичайні людські потреби: біль, голод, спрага — зростають до порогового рівня і перетворюються у спонукання. З минулого досвіду людина знає, як подолати це спонукання, і її мотивація орієнтується у бік класу об'єктів, які здатні задовольнити виникле спонукання.

Слід виявити обставини, які підштовхують людину до усвідомлення проблеми. Треба з'ясувати, які саме відчутні потреби або проблеми виникли, чим викликано їх виникнення, яким чином вивели вони людину на конкретний товар. Можна виявити подразники, які найчастіше привертають увагу індивіда до товару, і використати їх.

Пошук інформації. Збуджений споживач може зайнятися, а може і не зайнятися пошуками додаткової інформації. Якщо спонукання виявляється сильним, а товар, який здатний його задовольнити, легкодоступним, споживач якнайшвидше зробить покупку, якщо ні, то потреба може просто відкластися в його пам'яті.

У пошуках інформації споживач може звернутися до власних джерел (сім'я, друзі, сусіди, знайомі), використати комерційні джерела (реклама, продавці, дилери, упаковка, виставки). Інформацію пропонують загальнодоступні джерела (засоби масової інформації, організації, які займаються вивченням та класифікацією споживачів). Важливі джерела емпіричного досвіду (дотик, вивчення, використання товару).

Відносний вплив цих джерел інформації варіє залежно від товарної категорії та характеристик покупця. Споживач одержує найбільший обсяг інформації про товар з комерційних джерел. Найефективніші власні джерела. Джерело може по-різному впливати на прийняття рішення про покупку. Комерційні джерела звичайно інформують, власні — узаконнюють інформацію і дають їй оцінку.

Знайомі марки товару становлять комплект поінформованості споживача. Новоодержувана інформація розшириТЬ рамки цього комплекту і допоможе усунути ряд марок з числа тих, що розглядаються. Марки, що залишилися і що відповідають критеріям покупців, становитимуть комплект вибору. З цього комплекту і буде зроблено остаточний вибір.

Фірма повинна розробити такий комплекс маркетингу, який вводив би її товар і в комплект поінформованості, і в комплект вибору споживача. Якщо не вдасться проникнути в ці комплекти, то товар не буде проданий. Необхідно, крім того, з'ясувати, які ще марки товару входять до складу комплекту вибору, щоб знати конкурентів і аргументувати переваги свого товару.

Джерела інформації, якими користуються споживачі, треба ретельно виявити і визначити їх порівняльну інформаційну цінність. У споживачів слід, насамперед, поцікавитися, як вони вперше почули про товар, яку ще інформацію мають, яке значення надають кожному з використаних джерел інформації. Ці відомості мають вирішальне значення для ефективної комунікації з цільовим ринком.

Оцінка варіантів. Споживач використовує інформацію для того, щоб скласти для себе комплект марок товарів, з яких робиться остаточний вибір. Важливо розуміти, як саме здійснюється вибір з кількох марок, як споживач оцінює інформацію.

Кожний споживач розглядає будь-який даний товар, як певний набір властивостей. Наприклад, для губної помади це колір, вид упаковки, престижність, жирність, смак і аромат, а для шини — безпечність, довгочасність протектора, плавність ходу. Ці властивості звичайно цікавлять усіх, але різні споживачі вва-

жають актуальними для себе різні властивості. Людина звертає більше всього уваги на властивості, які стосуються її потреб.

Споживач схильний надавати різну значущість властивостям, які він вважає актуальними для себе. Будь-який товар має характерні властивості. Характерні властивості — це те, що насамперед спадає на думку споживачу, коли його просять подумати про якості товару. Не слід вважати, що вони обов'язково і є найважливішими.

Споживач схильний створювати собі набір переконань про марки товарів, коли кожна окрема марка характеризується ступенем присутності в нійкої окремої властивості. Набір переконань про конкретний фірмовий товар відомий як образ марки. Споживач може знати справжні властивості товару з власного досвіду або ж його знання можуть бути результатом вибіркового сприйняття, пerekручення і запам'ятовування.

Вважається, що кожній властивості споживач приписує функцію корисності. Вона описує ступінь очікуваної задоволеності кожною окремою властивістю. Відношення до товарної альтернативи складається у споживача в результаті проведеної ним оцінки.

Рішення про покупку. Оцінка варіантів веде до ранжування об'єктів у комплекті вибору. У споживача формується намір здійснити покупку, причому найкращого об'єкта. Однак від наміру до прийняття рішення у справу може втрутитися, по-перше, відношення інших людей. Ступінь діяння залежить від інтенсивності відношення іншої особи до найкращого варіantu споживача і від готовності споживача прийняти побажання іншої особи. Чим гостріший негативний настрій іншої особи і чим близче ця особа до споживача, тим імовірніше, що він перегляне свій намір здійснити покупку. По-друге, намір здійснити покупку зазнає також діяння непередбачених факторів. Намір формується на основі очікуваного сімейного доходу, очікуваної ціни товару і очікуваних вигод від його придбання. Споживач може втратити роботу, у нього може з'явитися настійна необхідність в якісь іншій покупці, хто-небудь з друзів може поділитися своїм розчаруванням щодо вибраного товару.

Реакція на покупку. Купивши товар, споживач буде або задоволений, або незадоволений ним. У споживача проявиться низка реакцій на покупку, які являють інтерес.

Задоволення покупкою. Ступінь задоволення зробленою покупкою визначається співвідношенням між очікуваннями споживача і сприйнятими експлуатаційними властивостями товару. Якщо товар відповідає очікуванням, споживач задоволений; якщо перевищує їх, то споживач вельми задоволений; якщо не відповідає їм, то незадоволений. Очікування споживача формується на основі інформації, одержуваної ним від продавців, друзів та з інших джерел. Якщо продавець передбільшує характеристики товару, у споживача можуть скластися надто високі очікування, які обернуться розчаруванням.

Дії після покупки. Задоволення товаром відбується і на наступній поведінці споживача. В разі задоволення він, імовірно, купить товар і наступного разу. Задоволений споживач схильний ділитися сприятливими відгуками про товар з іншими людьми.

Незадоволений споживач може відмовитися від користування товаром, повернути його продавцю або спробувати знайти якусь сприятливу інформацію про предмет купівлі. Невдоволені споживачі можуть направити фірмі скаргу, звернутися до юриста або до когось, хто, можливо, у змозі допомогти покупцям домогтися задоволення. Крім того, вони можуть більше не придбавати даний товар або висловити своє несприятливе враження про нього друзям та іншим особам.

Кінцева доля купленого товару. Якщо споживач пристосує товар для використання в якихось нових цілях, продавець повинен зацікавитися, оскільки

це можна обіграти в рекламі. Якщо споживачі відкладають товар про запас, майже не користуються ним або позбавляються від нього, це означає, що товар не дуже задовольняє їх. Рівною мірою цікаво і те, як споживач позбавиться від товару. Якщо він продаст його або обміняє, то це знизить обсяг продажів товару.

Особливості прийняття рішення про купівлю товару-новинки

Під “новинкою” розуміють товар, послугу або ідею, які частина потенційних клієнтів сприймає як щось нове. Товар-новинка, можливо, вже знаходитьсь на ринку деякий час. Як споживачі вперше дізнаються про нього, як його сприймають? Під сприйняттям будемо розуміти не тільки процес мислення, через який проходить індивід від моменту, коли він вперше чує про новинку, до моменту її остаточного прийняття, але і саме рішення індивіда стати регулярним користувачем товару.

Етапи процесу сприйняття. Процес сприйняття товару-новинки складається з п'яти етапів:

1. Поінформованість. Про новинку відомо, але достатньої інформації немає.
2. Інтерес. Споживача стимульовано на пошуки інформації про новинку.
3. Оцінка. Споживач вирішує, чи є рація опробувати новинку.
4. Проба. Споживач опробовує новинку й оцінює її.
5. Повне сприйняття. Споживач вирішує користуватися тільки новинкою.

Індивідуальні відмітності людей в готовності сприйняття новин. Люди помітно відрізняються один від одного готовністю опробувати новий товар. У кожній товарній схемі будуть і свої першопроходці, і їх ранні послідовники. Решта людей сприймає новинки значно пізніше. Це дозволило класифікувати покупців за ступенем їх сприйнятливості. Після уповільненого початку новинку починає сприймати все більше людей. З часом їх кількість досягає пікового значення, а потім відсоток зменшується у міру зменшення кількості тих, хто ще не сприйняв товар.

Новаторами вважають перші 2,5 % покупців, до “ранніх послідовників” відносять наступні 13,5 %. Рання більшість — “пізні послідовники” — становлять 34 %, пізня більшість, яка настроєна скептично, — також 34 %. Дехто з великою обережністю ставиться до змін і використовує новинку, коли вона, по-суті, стала традиційним товаром. Це 16 % “відстаючих”.

Роль особистого впливу. Велику роль у процесі сприйняття новинок відіграє особистий вплив. Під особистим впливом мають на увазі ефект, який спроявляється заяви про товар, зроблені однією людиною, на відношення другої людини, на ймовірність здійснення нею покупки.

Що ж до новинки, то особистий вплив стає найбільш значущим на етапі оцінки. На “пізніх послідовників” він спроявляє більше враження, ніж на “ранніх”. У ситуаціях, пов’язаних з ризиком, особистий вплив виявляється більш дієвим, ніж в ситуаціях безпечних.

Вплив характеристик товару. Характер новинки відбувається на темпах її сприйняття. Деякі товари завойовують популярність майже в один день, іншим для цього вимагається тривалий час. На темпах сприйняття новинки особливо відбуваються п’ять її характеристик. Розглянемо їх на прикладі персональних комп’ютерів для використання в побуті.

Перша характеристика новинки — порівняльна перевага — ступінь її уявної переваги над існуючими товарами. Чим краще сприймаються переваги використання персональних комп’ютерів, скажімо, у навчанні, в іграх, тим швидше комп’ютери будуть сприйняті.

Друга характеристика новинки — сумісність — ступінь відповідності прийнятим споживчим цінностям і досвіду споживачів. Персональні комп’ютери, наприклад, добре сумісні із способом життя сімей середнього класу.

Третя характеристика новинки — складність — ступінь відносної важкості розуміння її суті і використання. Персональні комп'ютери складні і тому для проникнення на ринок їм знадобиться багато часу.

Четверта характеристика новинки — подільність процесу знайомства з нею — можливість опробування її в обмежених масштабах.

Якщо у людей буде можливість брати персональні комп'ютери в оренду з наступним правом купівлі за своїм вибором, темпи їх сприйняття зростуть.

П'ята характеристика новинки — комунікаційна наочність — ступінь наочності або можливості опису результатів її використання.

Оскільки персональні комп'ютери піддаються демонстрації та описанню, це сприятиме більш швидкому їх поширенню у суспільстві.

Серед інших характеристик новинки, що справляють вплив на темпи її сприйняття, — початкова ціна, поточні витрати. Слід брати до уваги ступінь ризику і невизначеності, наукову достовірність і схвалення з боку суспільства.

Бібліотека журналу "Экономический вестник фармации"

У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ АСОЦІАЦІЇ УКРАЇНИ

РІШЕННЯ ПРАВЛІННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ АСОЦІАЦІЇ УКРАЇНИ № 2 від 25.12.99 р.

Заслухавши та обговоривши інформацію Генерального директора Комітету Управління Фармацевтичної асоціації України В.Т.Чумака, Правління вирішило:

1. З метою відзначення значного внеску в розвиток фармацевтичної галузі працівників аптечних закладів, підприємств медичної промисловості, фармацевтичних навчальних закладів, погодитися з пропозицією Комітету Управління Фармацевтичної асоціації України про заснування Почесної грамоти Фармацевтичної асоціації України.
2. Затвердити Положення про Почесну грамоту Фармацевтичної асоціації України (доходиться).
3. Опублікувати це рішення і Положення про Почесну грамоту Фармацевтичної асоціації України в журналі "Ліки України".

Президент Фармацевтичної асоціації України

Ю.СПІЖЕНКО

ПОЛОЖЕННЯ ПРО ПОЧЕСНУ ГРАМОТОУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ АСОЦІАЦІЇ УКРАЇНИ

I. Почесна грамота Фармацевтичної асоціації України (надалі — Почесна грамота) заснована для відзначення:

— науковців, інженерно-технічних працівників, робітників провідних професій підприємств, господарчих товариств, об'єднань, науково-дослідних закладів фармацевтичної промисловості та інших організацій аналогічного профілю за значний внесок у розвиток фармацевтичної галузі, збільшення виробництва високоякісних вітчизняних ліків;

— клінічних провізорів, працівників аптечних закладів за значний внесок у розвиток фармацевтичної галузі та охорони здоров'я населення;

— професорсько-викладацького складу та науковців фармацевтичних навчальних закладів за значний внесок у розвиток національної фармацевтичної науки та освіти, підготовку педагогічних кadrів.

Почесною грамотою можуть бути нагороджені як громадяни України, так і громадяни інших держав.

II. Право на висунення кандидатур надається:

- регіональним відділенням Фармацевтичної асоціації України;
- керівництву державних і недержавних підприємств, установ фармацевтичної галузі та Міністерства охорони здоров'я;
- органам місцевого самоврядування;
- Президенту Фармацевтичної асоціації України.

Письмові пропозиції про нагородження Почесною грамотою надсилаються Президенту Фармацевтичної асоціації України.

III. Нагородження Почесною грамотою здійснюється рішенням Правління Асоціації.

Результати розгляду надісланих пропозицій фіксуються протоколом, який набирає чинності після його підписання Президентом Фармацевтичної асоціації.

Нагородження Почесною грамотою оголошується окремим наказом по підприємству, установі, організації, фармацевтичному навчальному закладу. Нагородженим Почесною грамотою за місцем роботи і рішенням його керівництва за рахунок підприємства, установи, організації виплачується грошова премія у розмірі трьох посадових окладів.

Вручення Почесної грамоти проводиться Президентом Фармацевтичної асоціації або за його дорученням керівником підприємства, установи та організації, навчального закладу за місцем роботи нагородженого.

Комітет Управління Фармацевтичної асоціації України

ПОСТАНОВА РОЗШИРЕНОГО ПЛЕНУМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ АСОЦІАЦІЇ УКРАЇНИ від 18 травня 2000 р.

18 травня 2000 р. в Києві відбувся Пленум Фармацевтичної асоціації України, в роботі якого брали участь відповідальні працівники Адміністрації Президента України, Кабінету Міністрів України, Комітету з питань регуляторної політики і підприємництва, Міністерства охорони здоров'я та Міністерства економіки, члени правління Фармацевтичної асоціації України, керівники регіональних осередків Асоціації, представники обласних управлінь охорони здоров'я, які відповідають в регіонах за фармацію, керівництво державної компанії "Ліки України", Національної фармацевтичної академії, Академії медичних наук, галузевих науково-дослідних установ, керівники асоціацій дистрибуторів та фармацевтичних фабрик.

Заслухавши доповідь народного депутата України, президента Фармацевтичної асоціації України, академіка АМН України Ю.П. Спіженка "Основні напрямки та пріоритети розвитку фармацевтичного сектора України", учасники Пленуму наголошували, що, незважаючи на зусилля Президента України та Уряду щодо дерегуляції підприємницької діяльності та адміністративної реформи, у фармацевтичному секторі з 1999 р. щорічно подвоюється кількість контрольно-дозвільних органів, збільшується вартість наданих ними послуг. Це може свідчити про наявність фактичного нерозуміння окремими державними структурами політики Президента та Уряду та її блокування. Пленум констатує, що на розвиток фармацевтичної галузі в країні суттєво впливають факти, які зумовлені гальмуванням адміністративної реформи виконавчої влади.

До 1999 р. склалася структура фармацевтичного сектора України, яка забезпечила відтворення виробництва медикаментів (у першому півріччі 1998 р. виготовлялося 104 % порівняно з обсягами 1990 р., а номенклатура подвоєна) і насичення ринку ліків. У той же час вона створила принципово нові умови в галузі, які потребують адміністративного реформування та суттєвих змін менеджменту на всіх рівнях.

Внаслідок реструктуризації галузі з майже 150 підприємств, що мають ліцензії на виробництво ліків, активно працюють 108, решта — малі підприємства, тимчасово не працюють з різних причин, у т.ч. через зарегульованість процедури випуску лікарських засобів. З 108 підприємств лише 6 (5,6 %) державних, питома вага їх продукції становить майже 8 % від виробництва українських підприємств, або 3 % від обсягів українського ринку лікарських засобів.

У 1995—1997 роках були створені умови для реалізації підприємницької ініціативи керівників підприємств, якими скористалися не всі, що уже у 1998 р. призвело до дифе-

ренції економічного стану підприємств, які до цього мали майже рівні виробничі умови. 5 роздержавлених заводів фактично контролюють 21 % ринку України в грошовому виразі, або 32 % в натуральному виразі — в упаковках (різниця зумовлена нижчими цінами на вітчизняні ліки відносно імпортних). 15 % ринку займають 103 інших українських підприємства і решта 64 % в грошовому виразі, або 45 % в натуральному — імпорт.

У сфері забезпечення ліками з 2800 дистрибуторських структур 99 % — приватної власності. З 14 тис. аптечних закладів 56 % знаходяться в комунальній власності, решта — у приватній.

Ринок лікарських засобів України, або витрати населення на ліки, у 1997 р. становив близько 2 млрд. грн. (майже 1 млрд. дол. США при курсі грн./дол. = 1,8/1, що втричі менше від потреби при сучасному стані захворюваності населення України). У 1999 р. ця цифра змінилася до 2,2 млрд. грн., або близько 400 млн. дол. при курсі грн./дол.=5,5/1. Бюджети всіх рівнів виділяли на медикаменти лише 18 %, решта 82 % — оплачується хворими.

За таких умов підвищення обсягів вітчизняного виробництва в межах існуючого асортименту продукції стримується через низьку купівельну спроможність населення. Збільшення випуску ліків в Україні та зниження цін (ціни на вітчизняні ліки в середньому на 40 % нижчі) можливе за рахунок асортименту препаратів, які надходять за імпортом.

Розширення асортименту гальмується відсутністю фінансування науково-дослідних інститутів. Залучення іноземних технологій за рахунок різних форм співпраці українських підприємств з інфірмами стримує складність системи реєстрації і постановки на виробництво ліків та висока вартість послуг структур Міністерства охорони здоров'я (МОЗ).

У ціні на лікарський засіб 2,5 % — це передбачена сплата пацієнтом послуг експертних, консультативних та дорадчих органів МОЗ. При наявності такої кількості допоміжних органів і консультантів виникає питання щодо компетентності керівників МОЗ. Так, при середній вартості реєстрації 5—6 тис. дол. США і обсягу реєстрації та перереєстрації існуючого асортименту близько 1000 препаратів на рік через систему реєстрації вилучається з коштів, спрямованих на ліки, майже 5 млн. дол. США щорічно.

Усупереч діючому законодавству структури МОЗ офіційно продовжують вимагати за отримання ліцензії до 800 дол. США з кожного заявника. При обсягах видачі майже 2000 ліцензій на рік (через кожні 3 роки ліцензія поновлюється) хворі через ціну на ліки витрачають ще 1,6 млн. дол. США щорічно.

Безпідставно посилаючись на Укази Президента № 1572/99 та № 1573/99, в яких взагалі не йде мова про акредитацію, видано наказ МОЗ № 27 від 18.02.2000 р., підписаний В.Москаленком (відповідальний О.Коротко), яким визначено проведення акредитації (фактично повторне ліцензування) аптечних закладів протягом 2000 року. Вартість послуг структур МОЗ за цей процес становить: за одну аптеку — 2148 грн., аптечний пункт — 276 грн., кіоск — 144 грн. При кількості аптек станом на 01.01.2000 р. 10 590, кіосків та аптечних пунктів 4814 МОЗ заплановано додатково, через ціну на ліки, витрачення коштів пацієнтами 3 млн. дол. США на сплату послуг структур міністерства.

Процеси розвитку фармацевтичної галузі ускладнюються тим, що (через наявність трьох форм власності: державну, комунальну і приватну) серед її суб'єктів має місце розбіжність у поглядах на майбутнє фармації, про що переконливо свідчать підсумки проведеного 7—9 вересня 1999 р. у Харкові V Національного з'їзду фармацевтів України.

При такій ситуації питання вдосконалення діяльності фармацевтичної галузі повинні обговорюватись активніше в межах вузькопрофесійних об'єднань, таких, як Фармацевтична асоціація України.

Виходячи з обговорення актуальних питань на Пленумі та враховуючи необхідність інтеграції фармацевтичного сектора України до Європейського Союзу по забезпеченню гарантій якості продукції, виробництва, контролю, зберігання, оптової та роздрібної реалізації, дистрибуторського постачання та гармонізації відповідної нормативної документації, розширений Пленум доручає:

1. Народному депутату України, Президенту Фармацевтичної асоціації Ю.Спіженку звернутися до Президента України і Уряду щодо доцільності і законності проведення акредитації та надання послуг при ліцензуванні і вилученні, через ціну на ліки, з коштів, що витрачаються пацієнтами на ліки, великих сум на сплату послуг різних структур системи охорони здоров'я та компетентності керівництва МОЗ.

2. Ураховуючи постійне ігнорування звернень різних структур і доручень Президента України щодо перевірки роботи структур МОЗ, які вимагають великих коштів за свої

послуги, Фармацевтичній асоціації звернутися до суду з приводу законності дій МОЗ, викладених у п.1.

3. Комітету Управління Фармацевтичної асоціації України:

3.1. У стратегічному аспекті — керуватися затвердженою Указом Президента України стратегією інтеграції суспільства до Європейського Союзу та співпраці з країнами СНД, гармонізації нормативно-правової бази з регламентації діяльності фармацевтичного сектора України, враховуючи сучасний стан економіки, впровадження адміністративної реформи та реальної структури, яка склалася внаслідок реформування суспільства.

3.2. В тактичному аспекті — створити робочі групи із за участю фахівців різних ланок фармацевтичного сектора для відпрацювання:

— проектів змін до Постанови Кабінету Міністрів № 447 від 12.05.1997 р. і внести їх в Уряд в установленому порядку з урахуванням пропозицій учасників Пленуму.

Разом з Державним Комітетом України з питань регуляторної політики та підприємництва і МОЗ опрацювати Положення, передбачивши, що, суб'єкт підприємницької діяльності, який хоче займатися аптечною справою, створює відповідну матеріальну базу, забезпечує кадрами, як це передбачено Законом України "Про лікарські засоби" і сам готове відповідний паспорт, який погоджує з відповідними службами за місцем розташування, крім контролюючих органів. Контролюючий орган залишає за собою право перевіряти паспорт на відповідність стану аптечного закладу;

— проекту змін до постанови Кабінету Міністрів щодо акредитації аптечних закладів;

— проектів нормативної бази щодо вимог здійснення оптової реалізації;

— питання щодо створення системи регулювання фармацевтичної галузі України, адекватної сучасному стану і реформуванню суспільства, та подати до керівних органів України.

4. Направити від імені учасників Пленуму до МОЗ і Державного Комітету України з питань регуляторної політики та підприємництва звернення щодо припинення акредитації аптечних закладів до опрацювання принципів вимог до аптечної діяльності, виходячи з інтересів пацієнта.

5. Підготувати проект постанови Кабінету Міністрів щодо порядку реєстрації лікарських засобів в Україні з урахуванням вимог Європейського Союзу і вжити необхідних заходів щодо скасування постанови Кабінету Міністрів України № 569 від 27.04.1997 р. з її доповненнями, які суперечать українському законодавству та європейській практиці.

6. Президенту Фармацевтичної асоціації звернутися до Уряду з пропозицією щодо створення механізму співпраці органів виконавчої влади з організаціями, що створили підприємці галузі, насамперед з професійними асоціаціями, для отримання зворотної інформації та пропозицій суб'єктів підприємницької діяльності всіх форм власності, та висвітлення подій, які відбуваються в галузі, тенденцій та проблем з метою практичної підтримки курсу економічних реформ Президента й Уряду України.

7. Доручити Комітету Управління Асоціації опрацювати питання щодо створення системи отримання інформації за обсягами і структурою ринку. Сформулювати варіанти бачення цієї проблеми, погодивши її з усіма зацікавленими структурами.

8. Вжити заходів щодо створення нових регіональних осередків Фармацевтичної асоціації України, які б забезпечували координацію роботи суб'єктів фармацевтичного сектора незалежно від форми власності. Вважати цей напрямок роботи одним з головних.

9. Розширений Пленум Асоціації вважає можливим ухвалити і затвердити рішення V Національного з'їзду фармацевтів України в установленому порядку.

10. Керівництву Фармацевтичної асоціації України звернутися з пропозицією до державних органів щодо за участю фахівців Асоціації до реалізації "Національної програми розвитку фармацевтичної галузі" та виконання "Програми розробки комплексу нормативних документів у галузі медичної промисловості" в частині їх аналізу щодо відповідності вимогам Європейського Союзу та сучасного стану галузі України та їх погодження.

11. Матеріали Пленуму Фармацевтичної асоціації України надрукувати в професійних та інших засобах інформації. Підготувати доповідні листи Президенту, Уряду та іншим органам виконавчої влади.

*Президент Фармацевтичної асоціації України,
Народний депутат України*

Ю.СПІЖЕНКО

ОГЛЯДИ

УДК 615.33:615.453.2.011.3+615.453.6.014.21-7:621.66

*П.П.ПЕЧЕРСЬКИЙ, д-р фармац. наук, проф., І.А.ВИШНЕВСЬКИЙ, провізор,
В.В.НЕЖУВАКА, канд. фармац. наук, К.Л.КОСЯЧЕНКО, канд. фармац. наук,
О.П.ПЕЧЕРСЬКА, асистент*

ФОРМУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПОРОШКОВИХ СИСТЕМ В УМОВАХ ВІБРАЦІЙНОГО ПОЛЯ

*Запорізький державний медичний університет, Житомирська фармацевтична фабрика,
Житомирська державна інспекція з контролю якості лікарських засобів*

При застосуванні різних форм механічної дії, спрямованої на зруйнування дисперсної структури, створюється можливість для керування її структурно-механічними властивостями [24]. З позиції фізико-хімічної механіки найефективнішою формою такої дії є вібрація [19]. Ряд дослідників, порівнюючи вібрацію з іншими механічними впливами, відзначають її перспективність [3, 7, 10, 26, 27].

Основною перевагою вібрації є можливість передачі великого імпульсу енергії сипкому матеріалу з регулюванням у широкому діапазоні її параметрів (частоти та амплітуди) [21]. Можливість створення у дисперсних системах при малих її лінійних деформаціях практично різних градієнтів швидкостей визначає її універсальність для найрізноманітніших дисперсних систем.

Питання вибору оптимальних режимів вібраційного формування, визначення впливу тих або інших параметрів вібрування на процес формування і зв'язку режимів вібрування з характеристиками пористих матеріалів є, на наш погляд, головними питаннями теорії і практики вібраційного формування. Тому роботи, присвячені дослідженню процесу вібраційного формування порошкових систем, ми дозволили собі розглядати за факторами, які впливають на процеси формування, зіставляючи погляди різних авторів з цих питань.

Під впливом вібраційного поля з порошковою дисперсною системою відбувається ряд перетворень, особливості яких зумовлюються інтенсивністю вібрації. Було показано [20], що в умовах вібрації система може знаходитись в одному із двох перехідних станів об'ємної динамічної рівноваги — вібророздріження і віброкипіння. Межа переходу системи з одного стану в інший визначає її структурно-механічні властивості і характеризується критичним прискоренням вібрації.

Дослідниками встановлено [25], що із збільшенням інтенсивності вібрації, яка не перебільшує прискорення вільного падіння, порошкова система переходить у стан вібророздріження. У цьому стані тертя між частками сипкого матеріалу зменшується, внаслідок чого поліпшується його текучість, підвищується щільність укладки часток.

Ущільнення порошкової дисперсної системи зростає із збільшенням вібраційного прискорення доти, поки воно не досягне критичного значення, яке відповідає прискоренню вільного падіння. При збільшенні прискорення вище критичного дисперсна система переходить у режим віброкипіння. Цей режим характеризується розущільненням шару порошку й активним його перемішуванням. При цьому внутрішнє тертя продовжує зменшуватись; різко зменшується швидкість витікання сипкого матеріалу внаслідок сильного його розширення [22].

Разом з тим автори роботи [21] відзначають принципово якісну різницю у поводженні грубодисперсних і високодисперсних систем у вібраційному полі.

Грубодисперсні системи, у яких відсутня аутогезія, переходят у режим віброкіпння, як тільки прискорення вібрації, незалежно від амплітуди і частоти, стане рівним земному прискоренню. У високодисперсних системах під дією вібрації додаються не тільки сили тяжіння часток, але і сили аутогезії, які значно більші, ніж сили тяжіння часток. Тому критичне прискорення вібрації таких систем при переході в режим віброкіпння є не постійною величиною, а зростає із зростанням частоти і зменшенням амплітуди вібраційного поля.

В літературі [2, 6, 22] показано, що ступінь руйнування сипкого матеріалу залежить від параметрів вібрації: амплітуди, частоти і прискорення. Встановлено, що порошкова дисперсна система максимально ущільнюється при вищих частотах і малих амплітудах.

Збільшення до певної межі амплітуди коливань спричинює ріст інтенсивності вібраційного ущільнення, а зростання амплітудних значень вище оптимальних приводить систему до розпушення. Експериментально було встановлено, що кожному значенню амплітуди відповідає своя найвиїдніша частота коливань при якій можливо досягти максимального ущільнення [18, 23].

У роботах [8] повідомляється про застосування для формування порошково-подібних систем звукових та ультразвукових коливань. Але на думку деяких авторів низькочастотне віброущільнення ефективніше. Відомості про ефективність низькочастотного віброущільнення дисперсних систем цікаві з точки зору використання в широкій практиці простих і дешевих електромагнітних або механічних низькочастотних вібраторів [11, 14, 17].

Ряд авторів найчастіше зв'язує вплив частоти з розмірами часток, що ущільнюються. В роботах [16, 23] показано, що із зменшенням розміру часток порошкової дисперсної системи молекулярні сили зчеплення між частками різко зростають. Саме тому частки малих розмірів легко утворюють коагуляційні структури, які заважають рівномірному розподілу часток в об'ємі та їх щільній укладці.

Встановлено [23], що у процесі вібрації з низькою частотою і великою амплітудою високодисперсні системи внаслідок з'явлення молекулярних сил зчеплення руйнуються не на первинні частки, а на окремі агрегати з часток, слабо зв'язаних між собою. Тому тільки граничне і безперервне руйнування структури в цілому і всіх агрегатів до окремих часток дозволить створити структуру з найбільшою однорідністю [20].

Для розриву найбільш міцних контактів між частками, тобто поблизу граничного руйнування структури, необхідно максимально збільшити потужність вібраційного діяння. Затрати енергії можуть бути настільки великими, що практична реалізація руйнування порошкової системи стає дуже великою і складною проблемою [20].

Експериментально доведено [19], що зменшення рівня потужності механічних коливань, необхідних для найбільшого руйнування структури у високодисперсних системах, можливе шляхом блокування активних центрів поверхні часток адсорбційними шарами поверхнево-активних речовин (ПАР). Автори вважають, що ефективність дії ПАР має особливе значення при найбільшій інтенсивності вібрації і високій щільноті порошкової дисперсної системи і може характеризуватися динамічним коефіцієнтом ефективності ПАР.

На практиці більшість сипких матеріалів є полідисперсними системами, які складаються з різних за величиною часток [1, 12].

Деякі дослідники відмічають [5], що величині часток відповідає власна частота коливань і найбільший ефект ущільнення для цих часток спостерігається тоді, коли вони входять в резонанс з вібруючим органом. У зв'язку з цим виникла ідея багаточастотної вібрації, суть якої полягає в одночасній дії на дисперсну систему коливань двох або більше частот. Накладання двох коливань одне на одне веде до збільшення швидкості руху часток, що підвищує ефективність вібрування.

У роботі [15] показано, що під впливом вібрації частки різної величини здійснюють вимушені коливання зі швидкістю, яка залежить від параметрів вібрації і маси самих часток. Якщо маса порошку, що ущільнюється, невелика, то основну роль відіграватиме інерція та інші властивості системи, тобто її власна частота коливань. У зв'язку з цим, як відзначають автори, для найбільш вигідного режиму ущільнення слід вибирати примусову частоту вібрування, яка близьче до власної частоти коливань систем. У випадку ущільнення великих мас порошку все більшу роль набуватиме власна частота коливань шару часток і сили зв'язків між ними. Звідси виходить, що частоту вібрування слід вибирати близьче до резонансної, або по відношенню до вібруючої системи, або по відношенню до маси порошку, що ущільнюється.

Деякі автори [21], вивчаючи особливості поведінки тонкодисперсних порошків у вібраційному полі, встановили, що максимальне ущільнення порошкових дисперсних систем визначається в основному критичним прискоренням вібрації. При вібруванні сипких матеріалів з прискоренням нижче критичного щільність укладки зменшується внаслідок недостатнього руйнування сил зв'язку між частками, а перевищення прискорення вище критичного викликає відрив часток одну від одної і збільшує пористість системи. В цих випадках для за-безпечення необхідного ступеня ущільнення доцільно використовувати додаткове навантаження. Застосування навантаження не допускає відриву часток одна від одної.

Критичне значення прискорення, при якому досягається найвищий ступінь ущільнення, залежить від фізико-механічних властивостей порошкового матеріалу [24]. Чим вища питома густина сипкого матеріалу, тим краще ущільнюється порошок при вібраційних режимах. На думку автора це пояснюється тим, що чим важчий матеріал часток, тим менше проходить розпущення системи, завдяки чому частки інтенсивно “осідають” під дією власної ваги.

При вібраційному ущільненні суміші великих і дрібних фракцій досягається вища щільність, ніж при ущільненні однорідних фракцій або їх суміші, які мають фракції середнього розміру [9]. Показано, що додавання до дрібного порошку грубої фракції або до грубого порошку дрібної фракції у визначених межах збільшує його щільність при віброущільненні.

Переважний вплив параметрів вібрації на руйнування зв'язків між частками доводиться дослідами по визначенням зміни коефіцієнта тертя під час вібрації [22]. Для найбільшого руйнування дисперсної системи параметри вібрації повинні бути вибрані так, щоб забезпечити найменшу “в'язкість” структури, тобто найбільшу її рухомість. Якщо пористу дисперсну систему піддавати при певних режимах вібраційному впливу, то сили внутрішнього тертя в ній майже повністю знищуються і система починає проявляти властивості в'язкої рідини. Найбільше зниження ефективного коефіцієнта тертя проходить при переході порошкової системи від віброзрідження до віброкипіння, тобто при прискоренні вібрації, яке більше ніж прискорення вільного падіння [24, 25].

Ряд авторів [3], досліджуючи вібраційне пресування порошкових систем, відмічають його перевагу над статичним:

- при вібраційному ущільненні частки порошку зберігають свою форму і розмір, тоді як при статичному пресуванні вони деформуються або руйнуються;
- при вібраційному ущільненні частки мають точковий контакт одна з одною, тоді як при статичному пресуванні утворюються великі плоскі контакти;
- високі питомі тиски при статичному пресуванні приводять до розігрівання мікрооб'ємів сипкого матеріалу, завдяки чому проходить начебто попереднє спікання місць контактів (при вібраційному ущільненні цього немає);

— частки порошкового матеріалу у брикеті, ущільненому за допомогою вібрації, мають дефекти кристалізаційної сітки (лінійні або точкові), зумовлені тільки методом отримання порошків, у той час як частки спресованих брикетів мають ще і дефекти кристалізаційної сітки, утворені у процесі деформації;

— частки у вібраційному брикеті мають залишкову напругу, зумовлену методом отримання, а частки у спресованих брикетах — ще і додаткову напругу, утворену у процесі деформації;

— при вібраційному ущільненні частки порошку і пори безладно орієнтовані, при статичному пресуванні і частки, і пори здебільшого подовжуються в напрямі, перпендикулярному прикладеній силі (тим більшою мірою, чим вище пластичність часток);

— якщо при вібраційному ущільненні пори брикета сполучені, то при статичному пресуванні у брикетах завжди є закриті і тупикові пори.

Завдяки вібраційному пресуванню, як відмічають автори, можливо отримати таблетки заданої маси та форми з необхідними властивостями, значно знищити тиск пресування та енергозатрати.

У роботі [13] показано, що для вібраційного пресування можливе використання різних схем прес-інструментів:

— ущільнення порошкової структури, яка знаходиться у вібруючій матриці, під дією власної ваги або незначного статичного тиску (умовна назва "вібруюча матриця");

— ущільнення порошкової структури в нерухомій або плаваючій матриці під дією вібраційних імпульсів, які подаються їй нижнім пуансоном (умовна назва "вібруючий нижній пуансон");

— ущільнення порошкової структури в нерухомій або плаваючій матриці під дією вібрації, яка подається їй верхнім пуансоном (умовна назва "вібруючий верхній пуансон").

Автори вважають, що для одержання виробів з невеликим відношенням висоти до діаметра, більше підходить обладнання з вібруючим пуансоном, а для виробів з більшим відношенням висоти до діаметра (більше 1,5—2) та виробів складної форми — обладнання з вібруючою матрицею.

Ущільнення порошкових систем можливе і при різних комбінаціях цих схем [3, 4]. Проте ущільнення порошків при таких комбінаціях не приводить до помітного збільшення щільності виробу.

Досліджені ефективність прикладення вібрації до робочого органу зверху, збоку і знизу, Н.Б.Ур'єв показав, що найбільшу перевагу слід віддати останньому, оскільки цей варіант дозволяє ущільнити більш рівномірно великі шари матеріалу [22].

У роботі [13] показано, що прикладання до порошкової системи у процесі віброформування за схемою "вібруючий пуансон" додаткового статичного тиску в межах від 10 до 100 кГ/см² дасть можливість досягти більш високих щільностей. Однак, як показали досліди, під час ущільнення непластичних матеріалів доцільно прикладати менший тиск (до 20 кГ/см²), тому що при більших тисках відбувається розшарування виробів. Автор відмічає, що зниження коефіцієнта зовнішнього тертя відносно вібруючої поверхні робочого органу сприяє полегшенню виштовхування готових виробів з пресформи.

Висновок

Аналіз літературних даних свідчить про те, що з позиції физико-хімічної механіки вібраційне поле є перспективним процесом у формуванні порошкових дисперсних систем і успішно може бути застосоване у фармацевтичній практиці. На особливу увагу заслуговує використання вібрації у таблетковому виробництві, оскільки з'являється можливість застосування прогресивного методу виготовлення таблеток — прямого пресування.

1. Борзунов Е.Е. Исследование в области физико-химической механики таблетирования лекарственных порошкообразных веществ: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. — Львов, 1972. — 41 с.
2. Букарев Ф.А., Членов Б.А. //Хим.-нефтяное машиностроение. — 1970. — № 2. — С. 17—18.
3. Варсафьев В.Д., Кольман-Иванов Э.Э. Вибрационная техника в химической промышленности. — М.: Химия, 1985. — 240 с.
4. Горбунов Н.С., Шаталова И.Г., Лихтман В.И. // Порошковая металлургия. — 1961. — Т. 1, № 6. — С. 10—15.
5. Гончаревич И.Ф. Вибрация в природе и в технике. — М.: Наука, 1986. — 207 с.
6. Гуляев Ф.А., Соболев Г.П., Заикин А.П. // Хим.-фармац. журн. — 1978. — Т. 3, № 8. — С. 59—61.
7. Дашиба А.А., Иваница П.П. // Порошковая металлургия. — 1990. — № 8. — С. 6.
8. Жданович В.Н. Исследование процесса прессования металлических порошков с наложением ультразвуковых колебаний: Автореф. дис. ... канд. техн. наук. — Минск, 1969. — 28 с.
9. Иващенко В.В., Чмых О.В. // Порошковая металлургия — 1978. — Т.18, № 7. — С. 26—30.
10. Ивлев Ю.А., Максименко А.Л., Малюшева П.П. // Там же. — 1996. — № 3, № 4. — С. 11—13.
11. Иващенко В.В. Исследование некоторых параметров и особенности вибрационного уплотнения порошковых материалов: Автореф. дис. ... канд. техн. наук. — К., 1966. — 23 с.
12. Кожакина И.П. Оптимизация промышленного производства ряда таблетированных препаратов: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Львов, 1986. — 22 с.
13. Кипарисов С.С., Либенсон Е.А. Порошковая металлургия. — М.: Металлургия, 1980. — 495 с.
14. Косяченко К.Л. Застосування вібраційного поля в технології таблеток методом прямого пресування: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Запоріжжя, 1998. — 16 с.
15. Модестов В.С., Гончаров М.Г. // Хим. пром-сть. — 1975. — Т.15, № 1. — С. 54—55.
16. Печерський П.П. // Фармац. журн. — 1987. — № 6. — С. 45—47.
17. Печерський П.П., Хабло І.І. // Там же. — 1990. — № 1. — С. 49—52.
18. Печерський П.П., Хабло І.І. // Там же. — 1991. — №1. — С. 58—63.
19. Урьев Н.Б. Физико-химическая механика технологии дисперсных систем. — М.: Знание, 1975. — 61 с.
20. Урьев Н.Б., Колесник Н.В. // Теоретические основы химической технологии. — 1978. — Т. 12, № 16. — С. 877—881.
21. Урьев Н.Б. // ДАН СССР. — Т. 200, № 1. — С. 156—159.
22. Урьев Н.Б. Образование и разрушение дисперсных структур в условиях совместного действия вибрации и поверхностно активных сред: Автореф. дис. ... д-ра техн. наук. — М., 1974. — 40 с.
23. Урьев Н.Б., Ребиндер П.А. // ДАН СССР. — 1972. — Т. 205, № 5. — С. 1164—1167.
24. Урьев Н.Б. Физико-химические основы интенсификации технологических процессов в дисперсных системах. — М.: Знание, 1980. — 64 с.
25. Урьев Н.Б., Талейник М.А. Пищевые дисперсные системы. — М.: Агропромиздат, 1985. — С. 115—169.
26. Corrol P.F., Colifin H. // Chem. Eng. Progr. — 1975. — Vol.71, № 2. — Р. 53—65.
27. Herrison R.L. Vibrating conveyors // Chem. Process. — 1974. — Vol. 20, № 9. — Р. 31—32.

Надійшла до редакції 16.05.2000.

*П.П.Печерский, И.В.Вишневский, В.В.Нежувака,
К.Л.Косяченко, Е.П.Печерская*

ФОРМОВАННЯ ПОРОШКОВЫХ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМ В УСЛОВІЯХ ВИБРАЦІОННОГО ПОЛЯ

Проанализированы результаты современных исследований возможности применения вибрационного поля в формировании порошковых дисперсных систем. Источники литературы свидетельствуют о том, что вибрация является перспективным процессом и успешно может быть применена в фармацевтической практике. Особого внимания заслуживает использование вибрации в таблеточном производстве, так как появляется возможность применения прогрессивного метода изготовления таблеток — прямого прессования, хотя и необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

*P.P.Pechersky, I.A.Vishnevsky, V.V.Nezhuvaka,
K.L.Kosyachenko, O.P.Pecherska*

THE FORMATION OF POWDERED DISPERSED SYSTEMS UNDER CONDITIONS OF THE VIBRATION FIELD

SUMMARY

We have analyzed the results of the modern studies of the possibility to apply the vibration field in the formation of the powdered dispersed systems. The literature evidence that the vibration is a prospective process and can be successfully used in pharmaceutical practice. The special attention should be paid to the application of vibration in the tablet production as the possibility to use a progressive method of tablet production — the direct pressure — appears, though it is necessary to develop these studies.

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 541.182, 615.454

**С.В.ПАХОВЧИШИН, канд. хім. наук, В.Ф.ГРИЦЕНКО, канд. хім. наук,
В.П.ГОНЧАРИК, канд. хім. наук, В.О.КАСПЕРСЬКИЙ, канд. хім. наук,
Л.І.КОЖАРА, О.В.ГОНЧАРУК, Н.О.ЧУЙКО**

СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ГЕЛІВ ДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМУ У ГЕОСЕНІ

Інститут хімії поверхні НАН України

Мазі широко використовуються в медичній практиці як лікувальні та косметичні засоби. На процес вивільнення і всмоктування лікарських речовин з мазей, а також на їх споживчі властивості — адгезію, пластичність — суттєво впливають структурно-механічні властивості мазей.

Високодисперсний кремнезем широко використовують як наповнювач мазей, так і як адсорбент, додаючи до нього необхідні біологічно-активні речовини. Тому саме його було обрано для одержання мазі на основі геосену. Білково-колайдний препарат “Геосен” одержують розчиненням в апірогенній воді осейну з демінералізованої кісткової стружки і застосовують для гемоділюції в апаратах штучного кровообігу.

Метою даної роботи було вивчення стабільності та структурно-механічних властивостей дисперсії кремнезему в геосені.

Експериментальна частина

Реологічні властивості дисперсії кремнезему досліджували за допомогою ротаційного віскозиметра “Rheotest 2.1” з використанням циліндричної вимірювальної системи в діапазоні швидкостей зсуву від 9 до $1312,2 \text{ c}^{-1}$. Реограми реєстрували за допомогою самописця “Line Recorder TZ 4620”.

Структурно-механічні характеристики дисперсії вивчали за допомогою приставки Вейлера-Ребіндра з автоматичним записом кривої деформація—час.

Мутність дисперсії визначали за допомогою фотоелектроколориметра КФК-2МП, об’єм осаду вимірювали через 24 год після приготування суспензій. Досліди проводили при температурі 293 К.

Результати вимірювань об’єму осаду, мутності та в’язкості наведено в табл. 1. З даних, що стосуються об’ємів осаду, добре видно, що при концентраціях твердої фази, нижчих за 7,5 %, досліджувані системи седиментаційно нестійкі і розшаровуються при стоянні. При перевищенні концентрації твердої фази 8 % мас. об’єм осаду вже дорівнює всьому наявному об’ємові досліджуваних дисперсій і вони перестають розшаровуватися, стаючи седиментаційно стійкими. Мутність досліджуваних систем (табл. 1) практично симбатна об’єму осаду, що згодом утворюється в досліджуваних системах, проте мутність дисперсії на основі геосену помітно перевищує мутність водних дисперсій кремнезему, що свідчить про різні оптичні властивості агрегатів кремнезему в цих дисперсіях. Як видно з наведених у табл. 1 даних, в’язкість дисперсії на основі геосену суттєво перевищує в’язкість водних дисперсій кремнезему з рівним вмістом твердої фази. При цьому в’язкість обох систем при концентрації твердої фази, що не перевищує 7,5 %, не залежить від таких умов вимірювання, як його тривалість та швидкість зсуву. При концентраціях твердої фази, вищих за 7,5 %, в’язкість дисперсії починає проявляти сильну залежність від градієнту швидкості зсуву. Результати вимірювань в’язкості дисперсій з вмістом твердої фази 8 % мас. наведено на рис. 1 для водної дисперсії, а

на рис. 2 — для дисперсії кремнезему в геосені. Аналіз наведених на рис. 1, 2 даних показує, що в'язкість як тієї, так і іншої дисперсій суттєво залежить від градієнту швидкості зсуву, а також тривалості вимірювання. В'язкість обох досліджених дисперсій при збільшенні градієнта швидкості зсуву суттєво зменшується, особливо цей ефект помітний у випадку дисперсії на основі геосену. Це пояснюється наявністю в таких дисперсіях просторового структурного каркасу, потрібного для утворення мазей. Під час вимірювань такий каркас руйнується, але особливості текучості дисперсії на основі геосену як при градієнті швидкості зсуву $1312,2 \text{ c}^{-1}$, так і при малих градієнтах швидкості свідчать про підвищену порівняно з водою дисперсією здатністю просторового каркасу дисперсії до відновлення. В'язкість дисперсії з осейном після початкового зменшення під час вимірювання з градієнтом швидкості зсуву $1312,2 \text{ c}^{-1}$ через деякий час знову збільшується, перевищуючи навіть початкові значення (рис. 2). Очевидно, перемішування дисперсії кремнезему, що містять білок, сприяє перебудові їх просторового каркасу з його зміщенням.

Оскільки такий просторовий структурний каркас має ряд додаткових структурно-механічних характеристик, окрім в'язкості, для дисперсій з концентрацією твердої фази 8 % було визначено деякі з цих характеристик з використанням приладу Вейлерса-Ребіндра [1]. В табл. 2 наведено величини модулів зсуву та ефективної в'язкості практично незруйнованих структур. З цих даних випливає, що значення модулів деформації систем на основі геосену приблизно дорівнюють значенням модулів для водних дисперсій, а в'язкість таких дисперсій дещо вища. Тому мазі на основі геосену повинні при нанесенні бути пластичнішими за водні

Таблиця 1

Об'єми осаду, мутність та реологічні властивості дисперсії кремнезему у воді та в геосені

| Концентрація кремнезему, % мас. | Об'єм осаду, % | | Мутність, cm^{-1} | | η_{eff} , $\text{mPa} \cdot \text{s}$ | |
|---------------------------------|----------------|-----------|----------------------------|-----------|---|-----------|
| | у воді | в геосені | у воді | в геосені | у воді | в геосені |
| 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,00 | 1,8 |
| 1,0 | 18,0 | 18,6 | 4,4 | 13,1 | 1,11 | 2,0 |
| 2,0 | 32,5 | 32,5 | 8,7 | 20,5 | — | — |
| 3,0 | 43,5 | — | 12,7 | — | 1,33 | 3,6 |
| 3,8 | 55,5 | 55,5 | 15,2 | 35,2 | — | — |
| 4,8 | 69,5 | — | 18,9 | — | — | 7,0 |
| 6,7 | 80,5 | 80,5 | 20,2 | 40,7 | 1,92 | — |
| 6,5 | 85,5 | — | 20,0 | — | — | — |
| 7,5 | 87,5 | 100 | 21,6 | — | — | — |

Рис. 1

Рис. 2

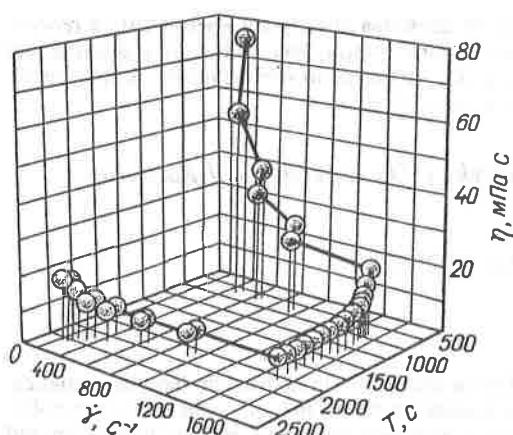


Рис. 1. Залежність в'язкості η ($\text{mPa} \cdot \text{s}$) 8 % водної дисперсії кремнезему від градієнта швидкості зсуву $\dot{\gamma}$ (c^{-1}) і тривалості зсуву T (с) при 273 К

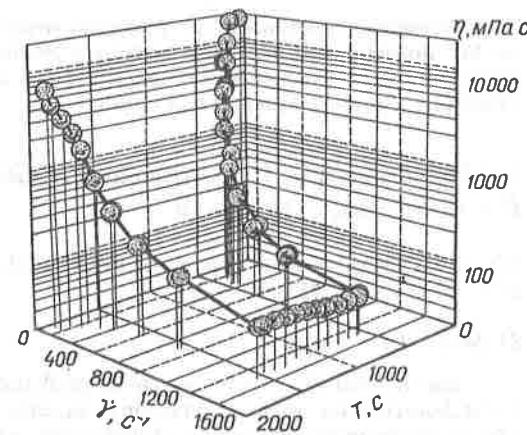


Рис. 2. Залежність в'язкості η ($\text{mPa} \cdot \text{s}$) 8 % дисперсії кремнезему в геосені від градієнта швидкості зсуву $\dot{\gamma}$ (c^{-1}) і тривалості зсуву T (с) при 273 К

Таблиця 2

Структурно-механічні характеристики дисперсій кремнезему з вмістом твердої фази 8 % мас. у воді та геосені, і мазі на основі геосену та високодисперсного кремнезему

| Досліджувані дисперсії кремнезему | E_1 , кПа | E_2 , кПа | E , кПа | Ефективна в'язкість, мПа · с |
|-----------------------------------|-------------|-------------|-----------|------------------------------|
| Кремнезем у воді | 12,0 | 10,6 | 5,9 | 2,3 |
| Кремнезем у геосені | 13,5 | 9,2 | 5,6 | 4,2 |
| Мазь після приготування | 8,0 | 2,9 | 2,1 | 0,6 |
| Мазь через 5 діб | 13,9 | 12,7 | 6,3 | 5,0 |
| Мазь через 2 місяці | 31,7 | 81,5 | 17,3 | 12,0 |

дисперсії. Ми виготовили мазь, використовуючи як основу 8 % дисперсію кремнезему в геосені, з додаванням до цієї основи 10 % гліцерину та 0,5 % етонію. З результатів дослідження структурно-механічних властивостей цієї мазі, наведених у табл. 2, видно, що відразу після приготування, незважаючи на додавання гліцерину, мазь є досить рідкою, а при стоянні вона структурується і її структурно-механічні характеристики помітно зростають.

Згідно з [2] білок у воді веде себе як поліелектроліт, що не тільки приходить до його адсорбції на частинках кремнезему, але й змінює стійкість дисперсії. Внаслідок цього починається процес флокуляції, в якому білкові макромолекули відіграють роль "місточків", що зв'язують агрегати дисперсного кремнезему. Як випливає з наведених вище даних, виникнення таких "місточків" змінює структурно-механічні властивості досліджених дисперсій, підвищуючи їх пластичність.

Висновок

Встановлено, що введення осеїну у водні дисперсії кремнезему приводить до поліпшення структурно-механічних характеристик таких дисперсій, що має забезпечувати рівномірне нанесення і добре утримання мазі на рановій поверхні.

1. Измайлова В.Н., Ямпольская Г.П., Туловская З.Д. // Колл. журн. — 1998. — Т. 60, № 5. — С. 598—612.
2. Казакова О.А., Гунько В.М., Воронин Е.Ф. и др. // Там же. — С. 613—617.

Надійшла до редакції 19.04.2000.

*С.В.Паховчийшин, В.Ф.Гриценко, В.П.Гончарик, В.А.Касперський,
Л.И.Кожара, Е.В.Гончарук, Н.А.Чуйко*

СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГЕЛЕЙ ДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМА В ГЕОССЕНЕ

Изучены устойчивость и структурно-механические свойства дисперсий кремнезема в геоссене. Установлено, что введение осеина в водные дисперсии кремнезема приводит к улучшению структурно-механических характеристик таких дисперсий, что должно обеспечивать равномерное нанесение и хорошее удерживание мази на раневой поверхности.

*S.V.Pakhovchishyn, V.F.Grytsenko, V.P.Goncharyk, V.O.Kaspersky, L.I.Kozhara,
O.V.Goncharuk, N.O.Chiiko*

STRUCTURALLY-MECHANICAL PROPERTIES OF DISPERSED SILICA GELS IN HEOSSENUM

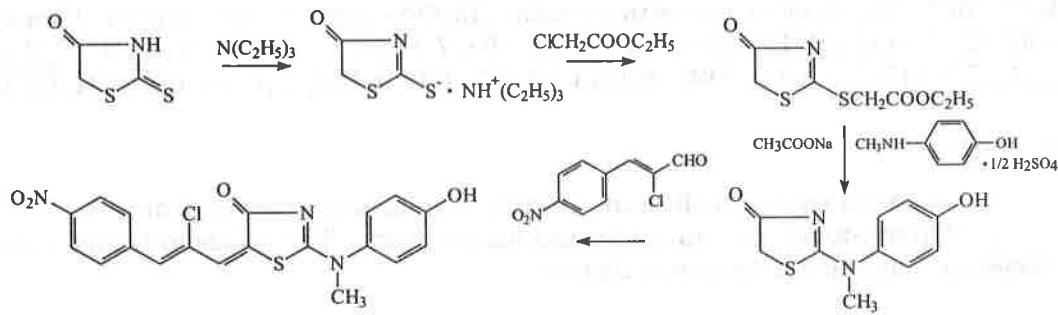
SUMMARY

Stability and structurally-mechanical properties of silica dispersions in heossenum have been studied. It was shown that the ossein introduction to aqueous silica dispersions results in improvement of structurally-mechanical properties of that sort of dispersions, what must to ensure the even ointment application and good its holding at the wound surface.

СИНТЕЗ 5-ЦИМИНАЛІДЕН-2-[N-МЕТИЛ-(4-ОКСИФЕНІЛ)]-АМІНОТАЗОЛІН-2-ОНУ-4 ТА ЙОГО АНТИЕКСУДАТИВНА АКТИВНІСТЬ

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

Попередні дослідження показали перспективність пошуку сполук з протизапальною активністю серед 5-циміналідентіазоліонів-4 [3]. Продовжуючи дослідження в цьому напрямку з метою розширення бази даних про зв'язок між структурою та фармакологічною дією серед похідних тіазолідину, ми розробили ефективний метод синтезу 2-ариламінотіазолін-2-онів-4 на основі 2-карбетоксиметилтіотіазолін-2-ону-4. Запропонований метод можна представити синтезом 5-циміналіден-2-[N-метил-(4-оксифеніл)]-амінотіазолін-2-ону-4 — речовини з прогнозованою протизапальною активністю.



Проходження зазначених реакцій підтверджено методами ІЧ- та ПМР-спектроскопії. Характеристики синтезованих речовин наведено в експериментальній частині.

Антиексудативну активність синтезованого 5-циміналіден-2-[N-метил-(4-оксифеніл)]-амінотіазолін-2-ону-4 досліджували на формаліновій моделі запально-го набряку лапки білого щура порівняно з активністю в умовах експерименту відомого нестероїдного протизапального засобу — вольтарену [1]. Дія сполуки аналогічна дії вольтарену і становить 55 % (показник пригнічення запальної реакції для вольтарену в аналогічних умовах становить — 52 %).

Експериментальна частина

Роданін (2-тіонтіазоліон-4) одержано за методом, описаним в літературі [2].

Спектри ПМР знімались на приладі Gemini-300, розчинник — DMSO-D₆, стандарт — тетраметилсілан. ІЧ-спектр знімали на спектрофотометрі "Specord-80M" у таблетці калію броміду.

Тріетиламонійна сіль роданіну. До суспензії 0,08 мол роданіну в 50 мл ізопропанолу додають 0,08 мол тріетиламіну і нагрівають на водяному огрівнику до утворення розчину. Після охолодження осад, що випав, відфільтровують, промивають ізопропанолом, висушують. Вихід 88 %. Перекристалізовують з бензолу. Т.топл. 80—81 °C.

2-Карбетоксиметилтіотіазолін-2-он-4. Суміш 0,24 мол тріетиламонійної солі роданіну і 0,24 мол етилового ефіру монохлорацетатної кислоти у 50 мл ацетону нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 2 год. Осад, що випав,

відфільтровують, а фільтрат відганяють у вакуумі. Залишок перекристалізовують з 200 мл ізопропанолу. Вихід 62 %. Т.топл. 78—79 °C. Спектр ПМР: 1,21т (3Н, CH₃), 4,14 кв (2Н, OCH₂CH₃), 4,25с, 4,27с (4Н, 2·CH₂).

2-[N-Метил-(4-оксифеніл)]-амінотіазолін-2-он-4. Суміш 0,5 мол 2-карбетоксиметилтіотіазолін-2-ону-4, 0,5 мол безводного ацетату натрію і 0,25 мол сульфату N-метиламінофенолу в 50 мл ізопропанолу кип'ятити в колбі із зворотним холодильником протягом 2 год. Осад, що випав після охолодження реакційної суміші, відфільтровують, промивають ізопропанолом і водою. Вихід 73 %. Перекристалізовують із суміші ацетатна кислота—вода 1:2. Т.топл. 238—240 °C, ІЧ-спектр: 3560 (γ OH); 3107, 3079 (γ CH_{аром}); 2991 (γ , CH₃); 2860 (γ , CH₃); 2843 (γ , CH₂); 2847 (γ , CH₂); 1716 (γ C=O); 1621 (γ C=N); 1448 (δ CH₃); 1204 (γ CO_{фен}); 1096 (γ CN).

5-Циміналіден-2-[N-метил-(4-оксифеніл)]-амінотіазолін-2-он-4. Суміш 2,2 ммол 2-[N-метил-(4-оксифеніл)]-амінотіазолін-2-ону-4 і 2,2 ммол безводного ацетату натрію, 3,3 ммол циміналю в 10 мл ацетатної кислоти кип'ятити у колбі із зворотним холодильником протягом 2 год. Осад, що випав, відфільтровують. Вихід 78 %. Перекристалізовують із суміші ДМФА—ацетатна кислота 2:1. Т.топл. >300 °C. Спектр ПМР: 3,57с (3Н, CH₃); 6,90д, 7,37д, J = 8,7 Гц (4Н, 4-OH-C₆H₄); 7,54с, 7,74с (2Н, 2·CH); 7,94д, 8,27д J = 8,7 Гц (4Н, 4-NO₂-C₆H₄), 10,04с (1Н, OH).

Висновки

1. Запропоновано новий метод синтезу 2-ариламінотіазолін-2-онів-4.
2. Підтверджено значний вплив циміналіденового фармакофору на протизапальну активність похідних тіазолідину.

1. Лесик Р.Б., Владзімірська О.В., Горішній В.Я. та ін. // Фармац. журнал. — 1996. — № 5-6. — С. 94—98.
2. Редсманн К., Икке Р., Аллес Г. Синтезы органических препаратов. — М.: Изд-во иностр. лит., 1953. — Сб. 4. — С. 436—438.
3. Zimenkovsky B., Lesyk R., Vladzimirsk O. et al. // J. Pharm. Sci. — Vol. 51 (Suppl.). — P. 264.

Надійшла до редакції 28.03.2000.

R.B. Лесик

СИНТЕЗ 5-ЦИМИНАЛИДЕН-2-[N-МЕТИЛ-(4-ОКСИФЕНИЛ)]-АМИНОТИАЗОЛИН-2-ОНА-4 И ЕГО АНТИЕКСУДАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ

Разработан эффективный метод синтеза 2-ариламинотиазолин-2-онов-4, представленный получением 5-циминалиден-2-[N-метил-(4-оксифенил)]-аминотиазолин-2-она-4, проявляющего противовоспалительную активность.

R.B.Lesyk

SYNTHESIS OF 5-CYMINALIDENE-2-[N-METHYL-(4-OXYPHENYL)]-AMINOTHIAZOLINE-2-ONE-4 AND ITS ANTIEXUDATIVE ACTIVITY

SUMMARY

The effective method of 2-arylaminothiazoline-2-ones-4 synthesis has been worked out and demonstrated by obtaining of 5-cyminalidene-2-[N-methyl-(4-oxyphenyl)]-aminothiazoline-2-one-4. Synthesized substance disposes an anti-inflammatory activity.

О.В. ОВРУЦЬКИЙ, д-р хім. наук, Л.С. БОБКОВА, канд. хім. наук,
В.М. ОВРУЦЬКИЙ, інженер, В.М. ШУМЕЙКО, канд. мед. наук,
Н.І. ШАРИКІНА, д-р мед. наук, проф.

ВИВЧЕННЯ РОЛІ ГЛУТАМИНОВОЇ КИСЛОТИ У БІОЛОГІЧНІЙ ДІЇ ГІДРАЗИДІВ КИСЛОТ ФОСФОРУ

Інститут фармакології та токсикології АМН України

Відомо, що речовини з гідразидною групою — тіосемікарбазиди, семікарбазиди, тіокарбазиди та ін. — відносять до речовин-конвульсантів [4, 5]. Експериментально показано, що в механізмі їх дії важливе місце має порушення обміну глутамінової кислоти [4]. Крім того, в експерименті та клініці встановлено, що глутамінова кислота та її солі проявляють значний протисудомний ефект.

Згідно із сучасними уявленнями протисудомну дію можуть проявляти речовини, що послаблюють процеси збудження або посилюють процеси гальмування в ЦНС [4, 5].

Слід зазначити, що глутамінова кислота (Glu) належить до центральних метаболітів нервової системи, може проникати через ГЕБ, є збуджуючим медіатором ЦНС, здійснює вплив на обмін речовин, особливо при патологічних станах організму. Встановлено, що Glu може впливати на обмін речовин та на функції організму і включаючись у тканинні обмінні процеси, і через зміни функціонального стану нервової та ендокринної систем [1, 4, 5].

Особливості дії Glu можуть зумовити її специфічну роль у біологічній дії багатьох лікарських препаратів.

В даній роботі здійснено спробу оцінити дію сполук 1—3 в організмі на молекулярному рівні. Для цього вивчали здатність сполук 1—3 як індивідуальних речовин вступати у взаємодію з глутаміновою кислотою з утворенням комплексів донорно-акцепторного типу. Дослідження такого типу проводяться з 60-х років з метою виявлення взаємозв'язку між біологічним ефектом сполук та параметрами їх міжмолекулярних реакцій [2, 9].

Раніше нами було синтезовано заміщені гідразиди кислот фосфору (1—3) [6—8]. Виявилося, що ці сполуки є потенційними протипухлинними засобами, які пригнічують ріст пухлин головного мозку. Їх відмінною особливістю, незважаючи на наявність гідразидного фрагменту, є виражена протисудомна дія.

Мета цієї роботи — вивчити здатність заміщених гідразидів кислот фосфору вступати в міжмолекулярну взаємодію з глутаміновою кислотою з утворенням комплексів донорно-акцепторного типу для принципової оцінки особливостей їх біологічної дії на молекулярному рівні.

Матеріали та методи дослідження

Бензоїлгідразид О-метилуреїдофосфорної кислоти (1), фенілгідразид О-метил-метилуретанфосфорної кислоти (2), бензоїлгідразид О-метил-метилуретанфосфорної кислоти (3) отримано згідно з [7]. N-Ізопропіл-пара-(2-метилгідразинометил)бензамід (натулан) (4) фірми Switzerland by F/Hoffmann-La Roche & Co. Ltd. Basle.

Міжмолекулярну взаємодію гідразидів (1—3) та натулану (4) з глутаміновою кислотою вивчено методом спектрофотометричного титрування й охарактеризовано кількісними показниками комплексоутворення. Розрахунки показників комплексоутворення — константи стійкості ($K_{\text{стік.}}$, л/моль), зміни екстинкції речовин при комплексоутворенні ($\Delta\varepsilon$, л/моль · см) — проводили, використовуючи метод Розе—Дрего [9], аналітичний метод розрахунку рівняння, що поєднує між собою

параметри експерименту [3] та програми для ПК “STATGRAPHICS”. Зміна екстинкції речовин при комплексоутворенні — це різниця екстинкцій комплексу, що утворюється ($\epsilon_{\text{компл.}}$), та вихідних компонентів (ϵ_1 для речовин 1—4 та ϵ_2 для Glu), тобто $\Delta\epsilon = \epsilon_{\text{компл.}} - \epsilon_1 - \epsilon_2$. Спектрофотометричне титрування проводили на спектрофотометрі “Specorg M40”. Концентрація речовин 1—4 була сталою: (речовина, концентрація $C \cdot 10^{-4}$, моль/л): (1), 1,65; (2), 2,26 (3), 2,38; (4), 1,94. Концентрація біологічного ліганду (Glu) змінювалась від $1 \cdot 10^{-4}$ до $15,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Для кожної пари речовин проводили шість вимірювань оптичної густини при різних співвідношеннях концентрацій сполук 1—4 та Glu. Відхилення значень від наведених становить до 10 %.

Квантово-хімічні розрахунки молекул сполук 1—4 здійснювали за програмою для ПК “HYPER CHEM” напівемпіричним методом (PM-3) з повною оптимізацією геометрії молекул.

Протипухлинну активність сполук 1—3 та натулану 4 вивчали на моделях експериментального пухлинного росту різного гістогенезу: лімфосаркомі Плісса, саркомі 180, карциномі Уокера. За критерій оцінки протипухлинної дії прийнято тормозіння росту пухлини, виражене у відсотках.

Протисудомну дію вивчено на моделі розвитку судомного ефекту такими сполуками, як ДДВФ та коразол. Обидві сполуки вводили внутрішньо'язово білим статевозрілим щурам у дозах, кратних LD_{50} .

Токсикологічні властивості сполук 1—4 оцінені за значеннями середньої летальності при різних шляхах введення потенційного препарату згідно з ДСТУ (ГОСТ 12.1.007-76).

Результати та їх обговорення

В табл. 1 наведено числові характеристики параметрів комплексоутворення сполук 1—4 з Glu. Як видно з експериментальних даних, досліджувані сполуки 2—4 характеризуються близькими значеннями констант стійкості, які в середньому становлять 49 л/моль. Розрахункові показники — добуток константи стійкості із зміною екстинкції для цих сполук майже однакові: близько $285 \cdot 10^3 \text{ л}^2/\text{моль}^2 \cdot \text{см}$. Сполука 1 суттєво відрізняється від сполук 2—4 як за величиною вищезазначених параметрів, так і за величиною біологічних ефектів: протипухлинних і токсичності. При цьому проявляється наступна тенденція: для сполук, що утворюють комплекс з Glu на рівні характеристик комплексоутворення речовини 1 (що в кілька разів перевищують аналогічні характеристики речовин 2—4), більш значні протипухлинна дія і токсичність (табл. 1, 2). Так, спостерігається гальмування росту пухлин різного гістогенезу в межах 85—92 % для сполуки 1 та значний розкид цих показників для решти сполук: від відсутності ефекту (0, 6, 26 %) до середніх (47—55 %) і до високих (75—91 %) значень. У той же час в умовах проведеного експерименту протисудомний ефект для сполук 1—3 близький (відсутність судом та виживання 90—100 %), а для сполуки 4 протисудомний ефект не виявлений (виживання 20—30 %) (табл. 3).

Таким чином, можна висловити припущення, що глутамінова кислота може підвищувати протипухлинний ефект, посилювати протисудомні властивості сполук, реагуючи з ними з утворенням комплексів донорно-акцепторного типу. Не виключено, що глутамінова кислота здійснює транспорт утвореного комплексу в пухлинну клітину, де відбувається гальмування росту останньої.

Кількісні співвідношення між параметрами комплексоутворення та біологічними характеристиками оцінювали за величинами коефіцієнтів парної кореляції. Так, гальмування росту лімфосаркомі Плісса гідразидами 1—3 корелює з $K_{\text{стійк.}}$, $\Delta\epsilon$, $K_{\text{кор.}}$. $\Delta\epsilon$ на рівні коефіцієнта кореляції 0,99, а сполуками 1—4 на рівні 0,84—0,85. На інших видах пухлин кореляція між зазначеними параметрами незначна, на рівні $K_{\text{кор.}}$ 0,3—0,4 (для вибірки із сполук 1—3 та 1—4). Протисудомна дія про-

Таблиця 1

Характеристики комплексоутворюючих та протипухлинних властивостей заміщених гідразидів фосфорної кислоти 1–3 та натулану 4

| Шифр та назва сполук | Характеристики комплексів | | | лікувальна доза, мг/кг | Характеристика протипухлинної дії | | |
|----------------------|---------------------------|--|--|------------------------|-----------------------------------|---------------------|-------------|
| | $K_{стик}$, л/моль | зміна екстинкції, $\Delta\epsilon$, л/моль · см | $K_{стик} \cdot \Delta\epsilon$, л ² /моль ² · см | | гальмування росту пухлини, % | лімфосаркома Плісса | саркома 180 |
| Ф551 | 108,3 | 17947,5 | 1943714,2 | 30 | 92,0 | 92,0 | 85,0 |
| Ф553 | 45,8 | 4951,5 | 226778,7 | 100 | 6,0 | 95,0 | 75,0 |
| Ф554 | 53,4 | 6026,7 | 321825,78 | 100 | 26,0 | 78,0 | 75,0 |
| | | | | 30 | 0,0 | 68,0 | 91,0 |
| Натулан | 53,4 | 6427,3 | 343317,82 | 75 | 55,4 | 47,3 | 0,0 |

Таблиця 2

Значення середньосмертельної дози для сполук 1–4 при різних видах введення

| № п/п | Шифр та назва сполук | Внутрішньом'язово, мг/кг | Інгаляційно, мг/кг | Перорально, мг/кг | Нашкірна дія, мг/кг | Клас небезпечності |
|-------|----------------------|--------------------------|--------------------|-------------------|---------------------|--------------------|
| 1 | Ф551 | 159±4,5 | 6000±235,6 | 550±23,4 | >2500 | 3 |
| 2 | Ф553 | 1000±23,6 | <50000 | 5200±150,0 | >2500 | 4 |
| 3 | Ф554 | 250±5,5 | 7500±120,3 | 500±12,3 | >2500 | 3 |
| 4 | Натулан | 220±12,8 | 8800±25,6 | 450±14,2 | >2500 | 3 |

Таблиця 3

Характеристики протисудомних властивостей сполук 1–4 (білі щурі, внутрішньом'язово)

| Умови досліду | Протисудомні властивості сполук | | | | Контроль |
|------------------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------------------------|
| | Ф551 | Ф553 | Ф664 | натулан | |
| Модель судом — коразол | 100 % виживання | 100 % виживання | 100 % виживання | 30 % виживання | Протисудомний ефект не виражений |
| | Судомі відсутні | Судомі відсутні | Судомі відсутні | виживання | 30 % виживання |
| Модель судом — ДДВФ | 90 % виживання | 100 % виживання | 95 % виживання | 20 % виживання | Протисудомний ефект не виражений |
| | Судомі відсутні | Судомі відсутні | Судомі відсутні | виживання | 40 % виживання |

являє значну тісноту зв'язку як з параметрами комплексоутворення ($K_{кор} = -0,9$), так і з гальмуванням росту пухлин лімфосаркоми Плісса та карциноми Уокера ($K_{кор} = -0,84$ та $-0,62$). Токсичність пов'язана з отриманими параметрами комплексоутворення на рівні $K_{кор} 0,6—0,7$.

Для з'ясування факторів, що впливають на процес комплексоутворення, проведений кореляційний аналіз між параметрами комплексоутворення та квантово-хімічними характеристиками молекул сполук 1–3. Виявлено залежність між ними ($K_{кор}$): $K_{стик}$, або $\Delta\epsilon$ або $K_{стик} \cdot \Delta\epsilon$ та наступними параметрами — енергією НВМО ($\approx 0,7$), зарядами на атомах кисню групи CONH ($-0,994 \div -0,997$) та групи R = O ($-0,75 \div -0,77$), зарядами на атомах азоту групи CONH ($-0,94 \div -0,96$) та гідразидним азотом, що біля замісника R ($-0,73 \div -0,76$), зарядом на атомі фосфору ($0,60 \div 0,63$), зарядом на атомі вуглецю групи CONH ($0,94 \div 0,96$).

Таким чином, знайдено лінійні кореляційні залежності параметрів комплексоутворення з параметрами, що характеризують тонку структуру молекул.

Для встановлення структурних факторів, що впливають на біологічні властивості гідразидів 1–3, вивчено кількісні закономірності між параметрами біологічних властивостей та квантово-хімічними характеристиками молекул (табл.4, 5). Виявлено залежність між ними ($K_{кор}$ від 0,6 до 0,99): протисудомна дія — параметр структури, протипухлинна дія — параметр структури, токсичність — параметр структури. По-

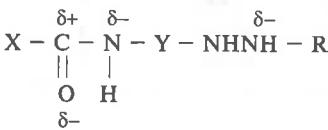
Таблиця 4

Порівняльні результати кореляційного аналізу. Коєфіцієнти кореляції між параметрами біологічних властивостей, константою комплексу гідразидів з Glu та квантово-хімічними характеристиками молекул

| Характеристики | Протипухлинина дія | | | LD_{50} | Протисудомна дія | $K_{\text{компл}}$ |
|-----------------------|------------------------|---------|---------------------|------------------|------------------|--------------------|
| | лімфосаркома Плісса | C180 | карцинома Уокера | | | |
| Енергія НВМО | 0,5868 | -0,4469 | 0,8566 | -0,9981 | -0,9353 | 0,7153 |
| Дипольний момент | -0,6389 | -0,9775 | 0,7123 | -0,3077 | 0,1109 | -0,4995 |
| Заряд на O групи CONH | -0,9983 | -0,4096 | -0,1429 | 0,5838 | 0,8660 | -0,9938 |
| Заряд на O групи PO | -0,6502 | 0,3733 | -0,8122 | 0,9898 | 0,9608 | -0,7693 |
| Заряд на N CONH | -0,9831 | -0,6168 | 0,0991 | 0,3717 | 0,7206 | -0,9379 |
| Заряд на N групи NHR | -0,6276 | 0,4004 | -0,8290 | 0,9936 | 0,9522 | -0,7503 |
| Заряд на P | 0,4860 | -0,5505 | 0,9121 | -0,9983 | -0,8864 | 0,6268 |
| Заряд на C групи CONH | -0,8929 | -0,0134 | -0,5244 | 0,8583 | 0,9934 | -0,9562 |
| $K_{\text{компл}}$ | 0,9856 | 0,3054 | 0,2523 | -0,6706 | -0,9164 | 1,0 |

Таблиця 5

Квантово-хімічні характеристики молекул сполук 1—4 загальної формули



| Шифр та назва сполук | Замісники | | | Заряди на атомах С, О, N | | | | Дипольний момент, дебай | Енергія НВМО, еВ | | |
|-------------------------|--------------------------------------|---|-------------------------------------|--------------------------|-------|-------------------|-------|-------------------------------|---------------------|--|--|
| | X | Y | R | Фрагмент CONH | | фрагмент -NH-R | | | | | |
| | | | | C | O | N | N | | | | |
| Φ551 | NH ₂ | -P(O)(OCH ₃) ₂ | -C(O)-C ₆ H ₅ | 0,46 | -0,39 | -0,38 | -0,18 | 5,050 | 0,608 | | |
| Φ553 | -OCH ₃ | -P(O)(OCH ₃) ₂ | -C ₆ H ₅ | 0,51 | -0,38 | -0,32 | -0,09 | 5,157 | -0,222 | | |
| Φ554 | -OCH ₃ | -P(O)(OCH ₃) ₂ | -C(O)-C ₆ H ₅ | 0,49 | -0,38 | -0,36 | -0,16 | 5,934 | 0,465 | | |
| Натулан | -(CH ₃) ₂ CH- | -C ₆ H ₄ -CH ₂ - | CH ₃ | 0,34 | -0,34 | -0,23 | -0,10 | 3,158 | 1,096 | | |

рівняння кількісних закономірностей “структур — активність” наведено в табл. 4.

Отже, отримані результати дозволяють зробити висновок, що глутамінова кислота відіграє суттєву роль у молекулярних механізмах протисудомної та протипухлининої дії гідразидів кислот фосфору, можливо, як специфічний переносник їх до молекули рецептора або в пухлину клітину.

Висновки

- Досліджено токсичні властивості, протисудомну дію на тесті коразолу і ДДВФ, протипухлининої дію на пухлинах різного гістогенезу для гідразидів кислот фосфору.
- Вивчено здатність гідразидів кислот фосфору та натулану утворювати з глутаміновою кислотою міжмолекулярні комплекси донорно-акцепторного типу.
- Розраховано квантово-хімічні параметри будови молекул досліджуваних речовин.
- Встановлено взаємозалежності між параметрами комплексоутворення для міжмолекулярних комплексів гідразидів кислот фосфору з глутаміновою кислотою та біологічними і квантово-хімічними характеристиками гідразидів.
- Показано принципову можливість участі глутамінової кислоти в молекулярних механізмах біологічної дії гідразидів кислот фосфору.

- Веселовский А.В., Лебедева З.И., Иванов А.С и др. // Вопр. мед. химии. — 1999. — Т. 45, Вып. 2. — С. 178—184 (Биомед. химия).
- Жолудева Л.Ю., Никонова Т.И., Стрельникова Н.Д. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1982. — № 3. — С. 272—274.

3. Загородний М.И., Бобков В.Н., Чекман И.С. // Дальневосточ. мед. журн. — 1997. — Т. 4. — С. 36—40.
4. Западнюк В.И., Купраш Л.П., Заика М.У. и др. Аминокислоты в медицине. — К.: Здоров'я, 1982. — С. 57—83.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — В 2 ч. — М.: Медицина, 1994. — Ч. 1. — 736 с.
6. Овруцкий А.В., Пантелеймонов А.Г., Хоткевич А.Б. // Тез. докл. XVII Укр. конф. по оргхимии. — Х., 1995. — Ч. 2. — С. 368, 369.
7. Овруцкий О.В. Достижения современ. фармации в мед. практику. // Материалы Науч.-практ. конф. — Х.: Укр. фармац. акад., 1996. — С. 58—59.
8. Овруцкий О.В., Овруцкий В.М., Бобкова Л.С. и др. // Там же. — С. 57—58.
9. Rose N.J., Drego R.S. // J. Am. Chem. Soc., — 1959. — Vol. 81. — P. 6138—6141.

Надійшла до редакції 30.05.2000.

A.V. Овруцкий, Л.С. Бобкова, В.М. Овруцкий, В.Н. Шумейко, Н.И. Шарикіна

ІЗУЧЕННЯ РОЛІ ГЛУТАМИНОВОЇ КИСЛОТЫ В БІОЛОГІЧЕСКОМ ДЕЙСТВІИ ГІДРАЗИДОВ КИСЛОТ ФОСФОРА

Изучены биологические свойства гидразидов кислот фосфора: противосудорожные — на модели коразола и ДДВФ, противоопухолевые на опухолях лимфосаркомы Плисса, саркомы 180 и карциномы Уокера, а также токсичные. Исследованы межмолекулярные взаимодействия гидразидов с глутаминовой кислотой. Определены корреляционные зависимости между параметрами комплексообразования гидразидов с глутаминовой кислотой, особенностями их электронной структуры и их биологическими свойствами: токсичностью, противоопухолевым и противосудорожным действием. Установлены основные закономерности структура—действие в этом ряду. Полученные результаты указывают, что глутаминовая кислота может играть существенную роль в молекулярном механизме биологического действия гидразидов кислот фосфора.

O.V. Ovrutskiy, L.S.Bobkova, V.M.Ovrutskiy, V.M.Shumeiko, N.I.Sharikina

STUDY OF A ROLE GLUTAMINE ACID IN BIOLOGICAL ACTION OF HIDRAZIDES OF PHOSPHORUM ACIDS

SUMMARY

The biological properties hidrazides of phosphorom acids are investigated: anticonvulsive — on a model korazole and DDVF, anticancer on swellings limfosarcome Plissa, sarcome 180 and karcinome Uokera, and also toxicology action. The intermolecular interactions hidrazides with glutamine acid are investigated. The correlation assotiations between parameters complexation hidrazides with glutamine acid, singularities of their electronic structure and their biological properties: toxicology action, anticancer and anticonvulsive effects are defined. The basic regularities a structure — action in this series are established. The obtained outcomes indicate, that the glutamine acid can play an essential role in the molecular mechanism of a biological operation hidrazides of acids of phosphorum.

УДК 615.074

*Н.М. ЗВОЛІНСЬКА, інженер, С.В. СУР, канд. хім. наук,
В.М. МАРТЮШОВА, інженер*

ОБГРУНТУВАННЯ КРИТЕРІЙ ЗА ПОКАЗНИКОМ “В’ЯЗКІСТЬ” ДЛЯ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ПРЕПАРАТІВ “ГЕМОДЕЗ”, “НЕОГЕМОДЕЗ” ТА СУБСТАНЦІЙ ПОЛІВІНІЛПІРОЛІДОНУ

Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів, Київ

Препарати “Гемодез” та “Неогемодез” до останнього часу широко використовувалися як дезінтоксикаційні лікарські засоби. Головною активною речовиною цих препаратів є низькомолекулярний полівінілпіролідон (ПВП). Основна відмінність препаратів полягає в тому, що середня молекулярна маса ПВП в гемодезі становить $12\ 600 \pm 2700$, а в неогемодезі — 8000 ± 2000 .

Контроль якості гемодезу проводять за ТФС 42У-31-561-97 [1], неогемодезу — за ТФС 42У-138-398-97 [2]. Вимоги аналітичної документації, за якою проводять аналіз зазначених лікарських засобів, майже ідентичні для обох препаратів, за винятком показника “Середнє значення молекулярної маси”. Припустимі значення відносної в'язкості цих препаратів перекриваються майже на 90 %, для гемодезу вони становлять 1,5—2,1, для неогемодезу — 1,4—2,0.

Аналітична документація для “Полівінілпіролідону низькомолекулярного медичного $12\ 600 \pm 2700$ ” [3] та “Полівінілпіролідону низькомолекулярного медичного 8000 ± 2000 ” [4] відрізняється лише межами показника “Середнє значення молекулярної маси”.

Метод визначення середнього значення молекулярної маси для гемодезу [1], неогемодезу [2] та ПВП [3, 4] має суттєві вади, що може призводити до одержання недостовірних, невідтворюваних результатів з великою похибкою.

Оскільки рішенням Бюро реєстрації лікарських засобів МОЗ України від 29.04.98 р. [5] гемодез заборонений до медичного застосування з 01.01.99 р., може виникнути небезпека фальсифікації і появи його в аптечній мережі під виглядом неогемодезу.

Метод визначення в'язкості дає більш точні і відтворювані результати порівняно з методом визначення середнього значення молекулярної маси. Тому у своїй роботі ми зробили спробу визначити й обґрунтувати припустимі межі за показником “В'язкість” для аналітичної документації на препаратах “Гемодез” і “Неогемодез”, субстанції ПВП з молекулярними масами 12 600 та 8000, які дозволили б надійно стандартизувати і більш точно розрізняти ці лікарські засоби.

Експериментальна частина

Роботу проводили на віскозиметрі ВПЖ-2 з внутрішнім діаметром капіляра 0,56 мм.

В'язкість для препаратів “Гемодез” і “Неогемодез”, субстанцій “Полівінілпіролідон низькомолекулярний медичний $12\ 600 \pm 2700$ ” і “Полівінілпіролідон низькомолекулярний медичний 8000 ± 2000 ” визначали згідно з методиками, описаними в літературі [1—4].

Зразки препаратів різних виробників України та Російської Федерації (див. табл. 2—4), взяті з архіву Державної лабораторії з аналізу якості лікарських засобів, відповідали всім вимогам аналітичної документації [1—4].

В'язкість препаратів “Гемодез” та “Неогемодез” залежить від середньої молекулярної маси вихідної сировини ПВП та його концентрації. Теоретичні граничні значення відносної в'язкості можна розрахувати для мінімальних і максимальних значень молекулярних мас і концентрацій ПВП в гемодезі і неогемодезі за рівняннями Марка—Куна—Хагінса [6] та Хагінса [7]

$$[\eta] = 1,4 \times 10^4 (M)^{0,70} \quad \dots(1),$$

$$\ln(\eta_{\text{відн}}) = [\eta] c \quad \dots(2),$$

де $[\eta]$ — значення характеристичної в'язкості;

M — середнє значення молекулярної маси;

$\eta_{\text{відн}}$ — значення відносної в'язкості;

c — концентрація, %.

Результати розрахунків для препаратів “Гемодез” та “Неогемодез” наведено в табл. 1. Таким чином, теоретичні граничні значення відносної в'язкості для гемодезу становлять 1,62—2,10, для неогемодезу — 1,40—1,70. Отже, область перекривання теоретичних граничних значень відносної в'язкості цих препаратів (1,62—1,70) значно менша за вказану в аналітичній документації (1,50—2,00) [1, 2], що дозволяє більш точно розрізняти гемодез і неогемодез за цим параметром.

Для перевірки правильності результатів розрахунків ми порівняли їх з реальними результатами визначення відносної в'язкості препаратів "Гемодез" і "Неогемодез", які надходили до лабораторії з 1994 по 1998 рік (табл. 2, 3). Усі результати визначення відносної в'язкості у 57 зразках гемодезу та в 21 зразку неогемодезу вкладалися в межі, розраховані за рівняннями (1, 2). Крім того, з діаграмами (рис. 1) видно, що для досліджених зразків гемодезу та неогемодезу значення відносної в'язкості жодного разу не перекривалися.

Таблиця 1

Результати розрахунку допустимих меж відносної в'язкості для препаратів "Гемодез" і "Неогемодез", виходячи з граничних значень їх молекулярних мас та концентрацій

| Значення відносної в'язкості | Неогемодез | | Гемодез | |
|--|--|---|--|---|
| | мінімальне значення молекулярної маси 6000 | максимальне значення молекулярної маси 10 000 | мінімальне значення молекулярної маси 9600 | максимальне значення молекулярної маси 15 400 |
| Для мінімальної концентрації 5,5 % | 1,40 | 1,62 | 1,62 | 1,93 |
| Для максимальної концентрації 6,5 % | 1,49 | 1,70 | 1,75 | 2,10 |
| Теоретичне граничне значення відносної в'язкості | 1,40 | 1,70 | 1,62 | 2,10 |

Таблиця 2

Значення відносної в'язкості для зразків препарату "Гемодез"

| Виробник | Серія | Значення відносної в'язкості | Виробник | Серія | Значення відносної в'язкості |
|------------------------------|---------|------------------------------|---------------|----------|------------------------------|
| АП "Київський м'ясокомбінат" | 10394 | 1,83 | | 7001096 | 1,90 |
| | 20394 | 1,85 | | 7841296 | 1,76 |
| | 30394 | 1,83 | | 7851296 | 1,76 |
| | 40394 | 1,87 | | 930397 | 1,80 |
| | 50394 | 1,91 | | 940397 | 1,82 |
| АТ "Біолік" | 891094 | 1,78 | АТ "Біофарма" | 100294 | 1,75 |
| ЗАТ "Юрія" | 11294 | 1,84 | | 10994 | 1,83 |
| | 21294 | 1,78 | | 20994 | 1,83 |
| | 31294 | 1,78 | | 30994 | 1,75 |
| | 41294 | 1,77 | | 40994 | 1,78 |
| | 51294 | 1,84 | | 51094 | 1,78 |
| | 651096 | 1,85 | | 11294 | 1,98 |
| | 661096 | 1,78 | | 700796 | 1,76 |
| | 100197 | 2,09 | | 800796 | 1,82 |
| | 110297 | 1,92 | | 10001096 | 1,77 |
| | 550597 | 1,77 | | 1101196 | 1,76 |
| | 560597 | 1,72 | | 1111196 | 1,80 |
| АТ "Черкасм'ясо" | 171294 | 1,96 | | 1121296 | 1,77 |
| | 181294 | 1,99 | | 1151296 | 1,77 |
| | 191294 | 1,98 | | 90197 | 2,03 |
| | 201294 | 1,98 | | 170197 | 1,76 |
| | 211294 | 1,96 | | 200297 | 1,77 |
| БАТ "Дніпрофарм" | 501894 | 1,91 | | 230297 | 1,72 |
| | 503894 | 1,88 | АТ "Аквавіта" | 11296 | 1,93 |
| | 8731294 | 1,79 | | 20197 | 2,08 |
| | 8741294 | 1,83 | | 30197 | 1,78 |
| | 2780395 | 1,93 | | 40197 | 1,78 |
| | 6991096 | 1,93 | | 50197 | 2,00 |

Таблиця 3

Значення відносної в'язкості для зразків препарату "Неогемодез"

| Виробник | Серія | Значення відносної в'язкості | Виробник | Серія | Значення відносної в'язкості |
|----------------|-------|------------------------------|--------------------------------------|-------|------------------------------|
| ЗАТ "Юрія" | 11097 | 1,66 | ТОВ "Черкаська продовольча компанія" | 10598 | 1,41 |
| | 21097 | 1,64 | | 11297 | 1,65 |
| | 31097 | 1,65 | | 21297 | 1,61 |
| | 41097 | 1,60 | | 31297 | 1,66 |
| | 51197 | 1,62 | | 41297 | 1,66 |
| "Конотопм'ясо" | | | | 51297 | 1,65 |
| | 11097 | 1,64 | | 10598 | 1,56 |
| | 21097 | 1,52 | | 20598 | 1,65 |
| | 31097 | 1,58 | | 30598 | 1,65 |
| | 41097 | 1,59 | | 40598 | 1,62 |
| | 51097 | 1,56 | | 50598 | 1,65 |

Отже, введення більш вузьких меж за показником "Відносна в'язкість" для гемодезу і неогемодезу могло б дати додаткову можливість швидко і точно розрізняти ці препарати.

В'язкість не є показником аналітичної документації на ПВП, але використовується для розрахунку середнього значення молекулярної маси полівінілпіролідонів. Відносну в'язкість ПВП визначають в 6,0 % розчинах субстанцій у воді [3, 4]. Залежно від реальної концентрації ПВП змінюється і відносна в'язкість розчинів, але їх характерна в'язкість, розрахована за формулою (2), залишається сталою величиною. Тому у випадку ПВП, на нашу думку, більш коректно встановити межі саме для характеристичної в'язкості. Розрахунки показують, що граничні значення характеристичної в'язкості для ПВП з молекулярною масою $12\ 600 \pm 2700$ повинні становити 0,086—0,119, для ПВП з молекулярною масою 8000 ± 2000 — 0,062—0,088. Таким чином, область перекривання граничних значень досить мала (0,086—0,088), що дозволяє майже безпомилково розрізняти ці субстанції.

В табл. 4 наведено результати визначення відносної і характеристичної в'язкостей для субстанцій "Полівінілпіролідон $12\ 600 \pm 2700$ " і "Полівінілпіролідон 8000 ± 2000 ", які надходили до лабораторії з 1995 по 1998 рік.

Діаграма (рис. 2), побудована за цими результатами, підтверджує розрахункові дані так само, як і для готових лікарських форм. Усі результати визначення характеристичної в'язкості в шести зразках ПВП з молекулярною масою $12\ 600 \pm 2700$

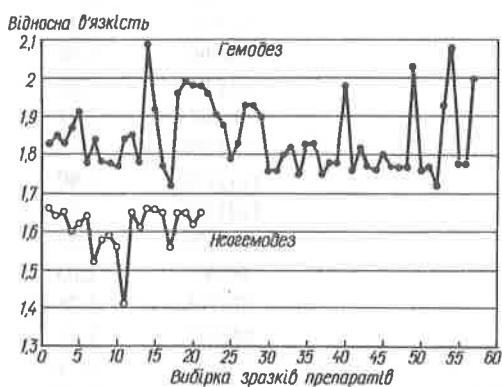


Рис. 1. Діаграма результатів визначення відносної в'язкості на зразках препаратів "Гемодез" і "Неогемодез"



Рис. 2. Діаграма результатів визначення характеристичної в'язкості на зразках субстанцій "Полівінілпіролідон низькомолекулярний медичний $12\ 600 \pm 2700$ " і "Полівінілпіролідон низькомолекулярний медичний 8000 ± 2000 "

Таблиця 4

Значення відносної і характеристичної в'язкості для зразків субстанцій

| Замовник | Серія | Концентрація, % | Значення відносної в'язкості | Значення характеристичної в'язкості |
|---|----------|-----------------|------------------------------|-------------------------------------|
| “Полівінілпіролідон низькомолекулярний медичний 12 600 ± 2700” | | | | |
| ЗАТ “Юрія” | 380996 | 6,00 | 2,00 | 0,116 |
| ВАТ “Дніпрофарм” | 421196 | 5,39 | 1,72 | 0,101 |
| АК ОТ “Сінтвіта” | 80197 | 6,00 | 2,01 | 0,116 |
| ТОВ “Новофарм-Біосинтез” | 4721097 | 6,15 | 2,03 | 0,115 |
| АТ “Черкасм'ясо” | 70497 | 5,83 | 1,79 | 0,100 |
| | 100298 | 5,89 | 1,99 | 0,117 |
| “Полівінілшіролідон низькомолекулярний медичний 8000 ± 2000” | | | | |
| АТ “Біолік” | C-15 | 6,23 | 1,51 | 0,066 |
| АК ОТ “Сінтвіта” | 70697 | 6,29 | 1,65 | 0,080 |
| ЗАТ “Юрія” | 80697 | 6,29 | 1,69 | 0,083 |
| АТ “Конотопм'ясо” | TX-60920 | 6,34 | 1,74 | 0,087 |
| АТ “Черкасм'ясо” | 70497 | 6,45 | 1,74 | 0,086 |
| | 70497 | 6,00 | 1,48 | 0,065 |
| | 100298 | 6,34 | 1,54 | 0,068 |
| | 100298 | 6,29 | 1,53 | 0,068 |
| | 100298 | 6,06 | 1,53 | 0,070 |
| | 100298 | 6,00 | 1,68 | 0,086 |

та в 10 зразках ПВП з молекулярною масою 8000 ± 2000 вкладалися в межі, розраховані за рівнянням (1). Крім того, з діаграми видно, що для досліджених зразків ПВП 12 600 та ПВП 8000 значення характеристичної в'язкості жодного разу не перекривалися.

Отже, введення показника “Характеристична в'язкість” до аналітичної документації на ПВП [3, 4] дозволить, додатково до тривалого методу визначення середнього значення молекулярної маси, точно відрізняти субстанції ПВП з молекулярною масою $12\ 600 \pm 2700$ та ПВП з молекулярною масою 8000 ± 2000 . Введення цього показника в аналітичну нормативну документацію не викличе додаткових витрат часу для проведення аналізу (за винятком перерахунку за формулою (2) відносної в'язкості в характеристичну), але значно зменшить можливість помилки при розрізенні субстанцій ПВП з середньою молекулярною масою $12\ 600 \pm 2700$ та ПВП з середньою молекулярною масою 8000 ± 2000 .

Висновки

1. За допомогою рівнянь Марка—Куна—Хувінка та Хагінса розраховано припустимі межі за показником “Відносна в'язкість” для препаратів “Гемодез” і “Неогемодез”. Вони становлять 1,62—2,10 та 1,40—1,70, відповідно і є більш вузькими порівняно з закладеними в діючій АНД.

2. Результати визначення відносної в'язкості у 57 зразках гемодезу і 21 зразку неогемодезу різних серій і виробників вкладалися в теоретично розраховані межі і жодного разу не перекривалися.

3. Розраховано граничні межі показника “Характеристична в'язкість” для ПВП з молекулярною масою $12\ 600 \pm 2700$ (0,086—0,119) та ПВП з молекулярною масою 8000 ± 2000 (0,062—0,088). Результати визначення характеристичної в'язкості відповідно в шести та десяти зразках ПВП жодного разу не перекривалися і вкладалися в теоретично розраховані межі.

4. Введення в АНД на неогемодез нових припустимих меж за показником “Відносна в'язкість” дозволить більш надійно стандартизувати та відрізняти цей препарат від гемодезу, який заборонено для медичного застосування в Україні.

5. Показано доцільність введення в АНД на ПВП з середньою молекулярною масою 8000 ± 2000 показника "Характеристична в'язкість", що дозволить надійно відрізняти його від ПВП з середньою молекулярною масою $12\,600 \pm 2700$, який використовували для виробництва гемодезу.

1. ВФС 42У-138-398-97. Гемодез.
2. ВФС 42У-98-416-97. Неогемодез.
3. ФС 42-1194-78. Поливинилпірролідон низкомолекулярний медичинський $12\,600 \pm 2700$.
4. ВФС 42-1287-83. Поливинилпірролідон низкомолекулярний медичинський 8000 ± 2000 .
5. Витяг з рішення Бюро реєстрації лікарських засобів МОЗ України від 29.04.98 р. // Ліки. — 1998. — № 3. — С. 30.
6. Коршов В.В. // Энциклопедия полимеров. — М.: Сов. энциклопедия, 1972. — Т.1. — С. 430—432.
7. Бильмайер Ф. Введение в химию и технологию полимеров. — М.: Наука, 1958. — 144 с.

Надійшла до редакції 21.01.99.

H.H. Зволинская, С.В. Сур, В.М. Мартюшова

ОБОСНОВАНИЕ КРИТЕРИЕВ ПО ПОКАЗАТЕЛЮ "ВЯЗКОСТЬ" ДЛЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ПРЕПАРАТОВ "ГЕМОДЕЗ" И "НЕОГЕМОДЕЗ", СУБСТАНЦИЙ ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНА

С помощью уравнения Марка—Куна—Хувинка и Хаггінса рассчитаны допустимые пределы по показателю "Относительная вязкость" для аналитической документации на препараты "Гемодез" и "Неогемодез". Они составляют 1,62—2,10 и 1,40—1,70, соответственно, и являются более узкими по сравнению с заложенными в действующей АНД. Результаты определения относительной вязкости в 57 образцах "Гемодеза" и 21 образцах "Неогемодеза" разных серий и производителей вкладывались в теоретически рассчитанные пределы и ни разу не перекрывались.

Рассчитаны допустимые пределы показателя "Характеристическая вязкость" для поливинилпирролидона (ПВП) с молекулярной массой $12\,600 \pm 2700$ (0,086—0,119) и ПВП с молекулярной массой 8000 ± 2000 (0,062—0,088). Результаты определения характеристической вязкости в образцах ПВП ни разу не перекрывались и вкладывались в теоретически рассчитанные пределы.

Полученные данные позволяют уточнить допустимые значения относительной вязкости для неогемодеза и надежно отличать его от гемодеза, который запрещен в Украине к медицинскому применению. Рекомендуется ввести показатель "Характеристическая вязкость" для субстанций ПВП, который позволит лучше стандартизовать и различать ПВП со средними молекулярными массами 8000 ± 2000 и $12\,600 \pm 2700$.

M.N.Zvolinska, S.V.Sur, V.M.Martiushova

BAKGROUND OF CRITERIA ON THE TEST "VISCOSITY" FOR QUALITY CONTROL OF MEDICINES HEMODEZ AND NEOHEMODEZ, POLYVINYL PYRROLIDONE SUBSTANCE

SUMMARY

The acceptable limits on Relative viscosity for Hemodez and Neohemodez analytical documentation are calculated by means of Mark—Koon—Huvink and Haggins equation. The limits are 1,62—2,10 and 1,40—1,70, respectively, and are narrower comparing with limits, established by analytical documentation. Results of determinations of relative viscosity in 57 Hemodez samples and 21 Neohemodez samples from different batches and manufactures are complied to theoretically calculated limits and were not overlaid.

The acceptable limits on Characteristic viscosity for polyvinylpyrrolidone (PVP) with the molecular mass $12\,600 \pm 2700$ (0,086—0,119) and PVP with the molecular mass 8000 ± 2000 (0,062—0,088) are calculated. Results of determinations of characteristic viscosity in PVP samples were not overlaid and complied to theoretically calculated limits.

Obtained data allow to elaborate possible values of relative viscosity for Neohemodez and to distinguish reliable its from Hemodez, which is prohibited for medical using in Ukraine. The test "Characteristic viscosity" is offered to enter for PVP substances. This test will allow to standardize better and to distinguish PVP with average molecular masses 8000 ± 2000 and $12\,600 \pm 2700$.

ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ “ПОЛІСОЛЬ”

Аптечне об'єднання “Фармація”, Київ

Одним з методів корекції водно-електролітних розладів організму є застосування поліонних ентеральних кристалоїдів [2]. Такі препарати існують на світовому фармацевтичному ринку у вигляді як розчинів, так і твердих лікарських засобів — порошків, таблеток, гранул тощо. Перевагою останніх є їх тривала стійкість, можливість доставки будь-яким транспортом в різні регіони техногенних, стихійних і воєнних катастроф. Звісно, що надзвичайні ситуації супроводжуються спалахами інфекційних захворювань, у т.ч. холерою, діареєю, інтоксикацією різного роду, що потребує застосування поліонних електролітів. У зв’язку з цим актуальним є питання створення ентеральних лікарських засобів різного складу для корекції водно-електролітного балансу, які взагалі не випускаються вітчизняною промисловістю.

Метою нашої роботи стало вивчення технологічних властивостей лікарської форми під умовою назвою “Полісоль”, склад якої наведено в табл. 1.

Таблиця 1
Склад припису “Полісоль”

| Компоненти суміші | Полісоль | | |
|-------------------|----------|---------|---------|
| | Ммоль/л | Мекв/л | Г/л |
| Іон натрію | 9,8872 | 9,8872 | 1,1365 |
| Іон калію | 5,0295 | 5,0295 | 0,9800 |
| Гідрокарбонат-іон | 7,3205 | 7,3205 | 2,2500 |
| Хлорид-іон | 7,5962 | 7,5962 | 1,3464 |
| Глюкоза | 44,4444 | 44,4444 | 40,0000 |

Експериментальна частина

Технологічні та фізико-хімічні властивості досліджуваної лікарської форми істотно впливають на її технологію і стабільність. У процесі експерименту визначено фракційний (гранулометричний) склад, насилну шільність, ущільненість, кут природного укусу, сипкість, змочуваність, розчинність, однорідність, осмолярність та градієнт pH [5].

Фракційний склад. Лікарський порошок як дисперсна система складається з великої кількості кристалічних часток різного розміру. Кожний інгредієнт порошку у свою чергу неоднорідний за розмірами часток. Частки одного розміру складають фракцію. Вміст фракцій різного розміру, виражений у відсотках до маси зразка, є фракційним складом порошку.

Фракційний склад значно впливає на ступінь сипкості, стабільність маси, точність дозування лікарського препарату, а також на його якісні характеристики (зовнішній вигляд, розчинність тощо).

Найбільш швидким і зручним методом визначення фракційного (гранулометричного) складу дисперсності є ситовий аналіз відповідно до ДФ XI. Для його визначення 100,0 г досліджуваного порошку просівали через набір сит з діаметром отворів 3, 2, 1, 0,5, 0,2 мм. Наважку препарату розміщували на самому великому ситі (3 мм), і весь комплект сит струшували протягом 5 хв, після чого визначали масу кожної фракції та її відсотковий вміст. Фракцію, що пройшла через сито певного розміру, зважували і вагу позначали відповідною цифрою зі знаком мінус (-), тоді як вагу залишку на даному ситі позначали цифрою зі знаком плюс (+). У результаті експерименту встановлено гранулометричний склад лікарського засобу “Полісоль”, в якому виявлено 1,8 % фракції -1,0 +0,5, 1,4 % фракції -0,5 +0,2, 96,2 % фракції -0,2. Фракції -3,0 +2,0 та -2,0 +1,0 у складі препарату не встановлено.

Фракційний аналіз лікарського порошку показав, що, будучи полідисперсними, різні фракції затримуються на відповідних ситах з отворами визначеного діаметра. При цьому мінімальний відсоток фракцій — 1,8 % затримується на сіті з діаметром отворів 0,5, а максимальний — 96,2 % — проходить через сіто діаметром отворів 0,2.

Отже, досліджуваний полідисперсний лікарський засіб “Полісоль” містить частки діаметром 0,2 мм, виходячи з чого його відносять до порошків середнього розміру.

Насипна щільність. Розміри часток визначають одну з найважливіших технологічних властивостей — насипну щільність, яка характеризує суму об’ємів, що заповнюються частками порошку, вільними і замкненими порами і міжчастковим простором. Насипна щільність залежить від форми, розміру, густини часток, їхньої вологості. Насипна (об’ємна) щільність порошків характеризується такими технологічними параметрами, як максимальна насипна щільність (P), щільність вільно насипаного порошку (P_h), щільність ущільненого порошку (P_y) і ущільненість порошків (U).

Насипну (об’ємну) щільність вимірювали на приладі марки 545Р-АК-3 Маріупольського заводу технологічного устаткування. 5,0 г порошку з точністю до 0,001 г засипали у вимірювальний циліндр, встановлювали амплітуду коливань (35—40 мм) за допомогою регулювального гвинта і після оцінки за шкалою фіксували положення контргайкою. Частоту коливань установлювали за допомогою трансформатора в межах 100—120 кол/хв за лічильником. Далі за допомогою тумблера включали прилад і стежили за рівнем порошку у циліндрі. Коли він ставав постійним (до 10 хв), прилад відключали і визначали нижче наведені показники.

Максимальну насипну щільність вираховували за формулою 1

$$P = m/V \quad \dots (1),$$

де P — насипна (об’ємна) щільність, кг/м³;

m — маса порошку, кг;

V — об’єм порошку в циліндрі після утрушування, м³.

Щільність вільно насипаного порошку визначали за формулою 2

$$P_h = m/V \quad \dots (2),$$

де P_h — щільність вільно насипаного порошку, кг/м³;

m — маса порошку, кг;

V — об’єм порошку в циліндрі, м³.

Для визначення щільності утрушеного порошку, кг/м³, використовували формулу 3

$$P_y = m/V \quad \dots (3),$$

де P_y — щільність утрушеного порошку;

m — маса порошку, кг;

V — об’єм утрушеного порошку в циліндрі, м³.

Ущільненість порошків обчислювали за формулою 4

$$U = 1 - P_h / P_y \quad \dots (4),$$

де U — ущільненість;

P_h — щільність вільно насипаного порошку;

P_y — щільність утрушеного порошку.

Результати визначення показали, що максимальна насипна щільність порошку становила 4,35 кг/м³, щільність вільно насипаного порошку — 3,24 P_h , щільність ущільненого порошку — 4,48 кг/м³, ущільненість порошку — 0,30.

Таким чином, одержані результати визначення насипної щільності лікарського засобу “Полісоль” дозволяють розрахувати розміри та методики дозування при його виробництві.

Сипкість (текучість), або спроможність порошкоподібної системи висипатися з лійки під силу власної маси, визначали на вібраційному пристрой ВП-12А, розробленому ДНЦЛЗ разом з Маріупольським заводом технологічного устаткування. Наважку порошку масою 30,0 г (з точністю 0,01 г) засипали в лійку з діаметром отвору 10 мм при закритій заслінці, включали прилад і секундомір. Після 20 с утрушування, необхідного для одержання стабільних значень, відслоняли заслонку і фіксували час висипання порошку з лійки. Сипкість розраховували за формулою 5

$$V_c = m/t \pm 20 \quad \dots (5),$$

де V_c — сипкість, кг/с;

m — маса наважки, кг;

t — повний час досліду, с;

20 — час утрушування, с.

Результати визначення сипкості порошків являли собою середні велечини з 10 визначень. Експериментально встановлено, що сипкість порошку (V_c) дорівнює 0,0008 кг/с.

Кут природного укусу. За допомогою приладу ВП-12А після встановлення насипної щільності за допомогою кутоміра визначали кут природного укусу, що змінюється в досить широких межах — від 25—30° (для добре сипких матеріалів) і до 60—70° (для зв'язаних матеріалів). Кут природного укусу порошку “Полісоль” дорівнює 27°, що характеризує порошок як добре сипкий.

Змочуваність. Важливе значення для технології порошків має їх змочуваність, яка характеризує взаємодію рідини з поверхнею часток порошку. На поверхні твердих часток лікарських субстанцій міститься та або інша кількість гідрофільних груп (—ОН, —СОН, —СООН тощо) або кисневих атомів, що є структурними елементами кристалічної решітки. У зв'язку з цим змочуваність порошків має різний ступінь залежно від інтенсивності взаємодії міжмолекулярних сил.

Після виміру кута природного укусу на порошкову суміш з відстані 5—10 см наносили краплю рідини і за частковим або повним розтіканням краплі води визначали змочуваність лікарської суміші. Розрізняють:

— повне змочування, коли надлишок рідини повністю розтікається по поверхні порошку;

— часткове змочування, коли рідина частково розтікається по поверхні порошку;

— незмочуваність, коли крапля рідини не розтікається і зберігає сферичну форму.

Практичне значення незмочуваності полягає в тому, що в лікарську форму, яка складається з порошків, що добре змочуються, легко проникає вода, яка прискорює їх розчинення. В досліджуваному порошку “Полісоль” спостерігається повне змочування.

Розчинність. Розчинність лікарських засобів характеризує біологічну доступність, тому що швидкість всмоктування визначається швидкістю розчинення

Таблиця 2

Результати визначення розчинності лікарського засобу “Полісоль”

| Інгредієнти | Розчинність, с | |
|----------------------|----------------|--------|
| | 293 °K | 310 °K |
| Натрію хлорид | 8—10 | 5—8 |
| Калію хлорид | 10—12 | 6—8 |
| Натрію гідрокарбонат | 15—20 | 8—10 |
| Глюкоза | 50—70 | 30—40 |
| Полісоль | 30—40 | 15—20 |

лікарської форми в біологічних рідинах. Це робить обидва процеси взаємозалежними. Тому тест розчинності в даний час широко застосовується при оцінці якості лікарської форми.

Розчинність розроблюваних лікарських засобів визначали за ДФ XI. Одержані результати наведено в табл. 2.

Аналіз одержаних даних показав, що розчинність лікарської суміші значною мірою залежить від її складу. Так,

за розчинністю інгредієнти лікарської суміші можна розташувати в наступний ряд: натрію хлорид, калію хлорид, натрію гідрокарбонат, глукоза.

Вивчення розчинності на п'яти серіях препарату показало, що сертифікувати її можна в межах 30—40 с.

Однорідність. Однорідність змішування є необхідним параметром якості лікарської форми, що характеризує однорідність дозування всіх вхідних компонентів.

Після розфасовки порошкової суміші у відповідну місткість її однорідність встановлювали хімічним шляхом, тобто визначали кількісний вміст інгредієнтів (табл. 3).

Маса порошку. Маса порошку — це його технологічна характеристика, яку визначали гравіметричним методом. Встановлено, що маса порошку для лікарської суміші "Полісоль" становить $9,14 \pm 3\%$.

Концентрація водневих іонів — одна з найважливіших характеристик водних розчинів. Внутрішньоклітинні біохімічні процеси надзвичайно чутливі до змін цього показника.

Зміна концентрації іонів водню призводить до порушення проникності мембрани. У біологічних системах постійна концентрація іонів водню підтримується за допомогою буферних систем. Кислотно-основна рівновага є важливою складовою частиною гомеостазу внутрішнього середовища організму. Тому при розробці лікарських препаратів для оральної регідратації необхідно проводити вивчення їх кислотно-лужного балансу.

При розробці складу поліонної суміші "Полісоль" нам було цікаво вивчити pH водного розчину досліджуваних зразків як у процесі збереження, так і безпосередньо після виготовлення. Визначення величини pH розчинів проводили за допомогою іономіра ЕВ-74 (Росія). Було визначено pH середовища кожного вхідного інгредієнта та їхньої суми (табл. 4).

Для вимірювання значення pH одну упаковку препарату розчиняли у 200 мл очищеної води, а потім встановлювали концентрацію водневих іонів у цих розчинах.

Аналіз одержаних даних показав, що pH водних розчинів досліджуваних зразків знаходиться в межах від 8,2 до 8,5.

Таким чином, фізико-хімічні дослідження підтвердили доцільність вибору препарату для корекції водно-електролітного балансу.

Осмолярність. Осмолярність характеризує сумарний осмотичний тиск часток, що рухаються, і може бути критерієм розкладу об'єктів дослідження у процесі технології і тривалого зберігання [1, 3, 4].

Теоретична осмолярність лікарського засобу "Полісоль" дорівнює 370 мОsm/l.

Осмолярність розраховували за формулою 6

$$O = m \cdot i \cdot 1000 / Mm \quad \dots (6),$$

де O — осмолярність, мОsm/l;

m — кількість речовини, г;

i — кількість частинок;

Mm — молекулярна маса речовини;

1000 — розрахунковий об'єм, мл.

Таблиця 3

Дані про однорідність лікарської суміші "Полісоль"

| Інгредієнти | Допустимі межі | Норма |
|----------------------|----------------|-------|
| Натрію хлорид | 0,135—0,165 | 0,150 |
| Калію хлорид | 0,356—0,394 | 0,375 |
| Натрію гідрокарбонат | 0,584—0,646 | 0,615 |
| Глюкоза | 7,760—8,240 | 8,000 |

Таблиця 4

Градієнт pH лікарського засобу "Полісоль"

| Інгредієнти | pH водного розчину |
|----------------------|--------------------|
| Натрію хлорид | 5,6—7,0 |
| Калію хлорид | 5,5—7,2 |
| Глюкоза | 5,7—6,8 |
| Полісоль | 8,2—8,5 |
| Натрію гідрокарбонат | 8,0—8,8 |

Практичне визначення осмолярності проводили кріоскопічним методом за допомогою автоматичного цифрового осмометра ОМКА-1Ц-01 (Росія). Метод ґрунтуються на порівнянні температур замерзання розчину з відомою концентрацією та деаерованої води для ін'єкцій.

Для приготування контрольних розчинів висушений до постійної маси при температурі 120 °C натрію хлорид (х.ч.) розчиняли у воді для ін'єкцій, яку кип'ятили протягом 15 хв. Точну наважку 1,2676 г натрію хлориду (х.ч.) вміщували в колбу з відваженою водою (100,0 г) і переміщували до повного розчинення солі.

Калібрування приладу проводили по воді для ін'єкцій та по контролюному розчину 400 мОсм/л. Одержані результати повинні знаходитися в діапазоні ± 2 мОсмоль. Осмолярність досліджуваних зразків, визначена в потрійному повторі, становила 350 мОсм/л для порошкової суміші "Полісоль".

Таким чином, принципової розбіжності між теоретичним і практичним значенням осмолярності не спостерігається.

Висновок

Досліджено технологічні та фізико-хімічні властивості порошкової суміші "Полісоль". Визначено фракційний склад, насыпну щільність, сипкість, кут природного укосу, змочуваність, розчинність, однородність, градієнт pH, осмолярність і сертифіковані допустимі межі відхилення цих показників.

1. Борзунов Е.Е., Коритнюк Р.С., Шумило Т.В. и др. // Врачеб. дело. — 1990. — № 1. — С. 88—100.
2. Инфузионная терапия и клиническое питание / Под. ред. Г.Н.Хлябича. — ФРГ, Фирма "Фрезениус", 1992. — 583 с.
3. Попков В.А., Решетняк В.Ю., Медведенко Ю.К. и др. // Фармация. — 1991. — Т. 40, № 6. — С. 70—72.
4. Торхова Т.В., Борзунов Е.Е., Коритнюк Р.С. та ін. //Фармац.журн. — 1991. — № 2. — С. 54—59.
5. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств: В 2 т. / Под ред. проф. И.М.Перцева и проф. И.А.Зупаница. — Х., УкрФА, 1999.

Надійшла до редакції 07.07.2000.

B.B.Руденко

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА "ПОЛИСОЛЬ"

Исследованы технологические и физико-химические свойства порошковой смеси "Полисоль". Определены фракционный состав, насыпная плотность, сыпучесть, угол природного откоса, смачиваемость, растворимость, однородность, градиент pH, осмолярность и сертифицированы допустимые границы отклонения этих показателей.

V.V.Rudenko

INVESTIGATION THE TECHNOLOGICAL AND PHISICOCHMICAL PROPERTIES DRUG "POLISOL"

SUMMARY

The technological and phisico-chemical properties of a powder mix "Polisol" are investigated. Are certain fractional structure, bulk density, dry measures, corner of a natural slope, solubility, uniformity, gradient pH, osmolar and certificated allowable borders of a deviation of these parameters.

ОЦІНКА ЯКОСТІ ГОМЕОПАТИЧНОЇ МАТРИЧНОЇ НАСТОЯНКИ “TARAXACUM” ТА ЇЇ РОЗВЕДЕНИЙ

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика

В останні роки поряд з пошуком нових лікарських рослин проводиться поглиблене вивчення рослин, які здавна з успіхом застосовуються не тільки в альтернативній медицині, але і в гомеопатії. До таких рослин відноситься Тагахасум officinale — кульбаба лікарська, лікувальні властивості якої відомі ще з глибокої давнини. Теофраст рекомендував кульбабу проти веснянок. Стародавні греки лікували її молочним соком різноманітні хвороби очей. Кульбабу вважали еліксиром життя, який надає людині силу та бадьорість. У травниках середньовіччя кульбаба згадується як рослина, корисна при лікуванні сухот, захворювань печінки, жовчного міхура, гепатитів, жовчних каменів, діабету та зобу. На Русі в XVII — XVIII ст. кульбабі приписувалися різноманітні лікувальні властивості.

У наш час кульбаба лікарська та її препарати офіційно прийняті медициною у багатьох країнах (Україна, Франція, Німеччина, Болгарія, Польща, Китай, Росія) [9].

Гомеопатичний засіб “Tagaxasum” був введений у гомеопатію Ганеманом у 1819 р. і застосовувався при захворюваннях печінки (гепатит, холецистит, жовчнокам'яна хвороба, жовтяниця) та органів травлення (антацидний гастрит, виразкова хвороба шлунка, ентероколіт, диспепсія, метеоризм, атонія кишечника). Він був рекомендований Ганеманом також при діабеті і як препарат, що сприяє діє при хронічній екземі та кон'юнктивітах [2, 6].

“Tagaxasum” входить до складу комплексних гомеопатичних препаратів, що виготовляються в аптеках в умовах гомеопатичного виробництва. Як лікарська рослинна сировина (ЛРС) для виготовлення гомеопатичної матричної настоянки (ГМН) і гомеопатичних розведенів використовується вся свіжа квітуча рослина (надземна та підземна частини), зібрана у період цвітіння (травень — червень) [13]. Основні критерії якості, які б враховували специфіку сировини, технологічного процесу (для виготовлення препаратів використовується сік свіжої рослини) і концентрації активних інгредієнтів, у розведеннях ще не визначені.

Метою наших досліджень стала розробка методів аналізу (якісних та кількісних) для оцінки якості ГМН “Tagaxasum” (ГМН “Т”) і гомеопатичних розведення (1Д — 3Д).

Експериментальна частина

Об'єктами дослідження були ГМН “Tagaxasum”, виготовлена з усієї свіжої квітучої рослини кульбаби лікарської (родина Складноцвітих) і гомеопатичні розведення (1Д- 3Д). Виготовлення проводилося згідно з технологічними вимогами (§1, 6) посібника В.Швабе [13].

ГМН “Т” являє собою прозору рідину бурувато-коричневого кольору з ароматним запахом та з гірким смаком, з густиною 0,9588 (метод 1) [3], показником заломлення 1,354 (рефрактометр ИРФ-454Б2М), pH = 5,6 (іономір ЕВ-74), вмістом спирту 32,8 % (за температурою кипіння) [4].

Для ідентифікації біологічно активних речовин (БАР) використовували реагенти, наведені в табл. 1.

Хроматографічні дослідження ГМН “Т” проводили на папері для хроматографування марки “Filtrak FN-1”. При цьому використовували такі системи розчинників: 1. Хлороформ — метанол — вода (65:30:10); 2. Бензол — кислота оцтова —

Таблиця 1

Результати якісних випробувань ГМН і розведені “Taraxacum”

| Об'єкт вивчення | Реактив | 1. 15% спиртовий розчин тимолу і концентрованої сірчаної кислоти | 2. 3 % розчин заліза хлориду | 3. Щавідинова проба | 4. Ацетат свинцю | 5. Реакція піноутворення | 6. Оцтовий ангірид і концентрована сірчана кислота | 7. 10 % спиртовий розчин ідного калію + діазореактив |
|-----------------|------------------------------|--|------------------------------|---------------------|------------------|--|---|--|
| ГМН “T” | малиново-червоне забарвлення | зеленувато-буре забарвлення | жовте забарвлення | біла муть | стійка піна | нижній водний шар рідини у хлороформі — червоно-рожеве забарвлення | жовто-коричневе забарвлення після додання солі діазонію через 1-2 хв. | Червоно-оранжеве забарвлення |
| D1 | ++ | - | - | + | + | + | | + |
| D2 | + | - | - | - | - | - | | + |
| D3 | - | - | - | - | - | - | | - |

Примітка: ++ — виявлення реакція, + — слабо виявлення реакція, — — відсутність реакції.

вода (125:72:3); 3. Кислота оцтова — кислота хлористоводнева концентрована — вода (30:3:10).

Співвідношення розчинників брали за об'ємом. Спосіб хроматографування висхідний. Усі значення Rf є середніми величинами з двох визначень. Готові хроматограми висушували на повітрі та спостерігали при денному й УФ-світлі без проявлення і при обробці парами аміаку.

Хроматографічні дослідження ГМН “T” в тонкому шарі сорбенту проводили з використанням пластинок “Silufol UV-254” висхідним способом в системах розчинників: 1, 4. Метанол — хлороформ (11:89), 5. 90 % етанол, 6. Бутанол — кислота оцтова — вода (4:1:2).

Хроматограми висушували на повітрі, спостерігали в УФ-світлі без проявлення та при обробці парами аміаку; 10 % розчином калію гідроксиду (система розчинників 6), 20 % розчином кислоти сірчаної з наступним витримуванням у сушильній шафі при температурі 110 °C протягом 10 хв (система розчинників 6); 2 % спиртовим розчином алюмінію хлориду з наступним витримуванням у сушильній шафі при температурі 100—105 °C протягом 2—3 хв (система розчинників 6); 20% спиртовим розчином тимолу і розведеною сірчаною кислотою з наступним нагріванням в сушильній шафі при температурі 80 °C протягом 5 хв (система розчинників 5).

Хроматографічні дослідження гомеопатичних розведенів проводилися в системі розчинників 6 з наступною обробкою реактивами, що наведені в табл. 2.

Спектри вбирання ГМН “T” в УФ-області реєстрували на спектрометрі “Perkin — Elmer Lambda 14” (1,3) у кюветі з шаром завтовшки 1 см в області довжин хвиль 220—400 нм (розведення ГМН “T” 45% етиловим спиртом), розчин порівняння — 45 % етиловий спирт.

ІЧ-спектр зразків ГМН “T” в таблетці калію броміду в області 4000—400 см⁻¹ реєстрували на приладі марки “Perkin—Elmer — 325”.

Для кількісного визначення інуліну в ГМН “T” нами розроблена методика спектрофотометричного визначення, що ґрунтуються на вимірюванні оптичної густини продуктів взаємодії фруктози, яка утворилася після розпаду інуліну з резорцином в кислому середовищі.

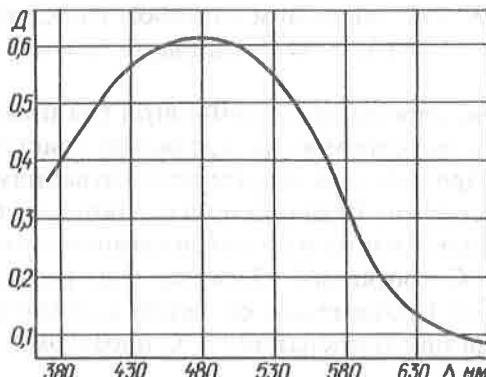
Під дією хлористоводневої кислоти одна молекула інуліну розпадається на 34—35 молекул фруктози і одну молекулу глукози; у взаємодію з резорцином вступає тільки фруктоза. Таким чином, існує пряма залежність між концентраціями

Таблиця 2

Результати хроматографічних досліджень ГМН і розведені “Taraxacum”

| Об'єкти дослідження | Висхідна хроматографія в системі БОВ (4:1:2) | | | | | | |
|--|--|--------------|------------------------------|---|--|---|---|
| | № плям | значення hRf | забарвлення плям в УФ-світлі | забарвлення плям в УФ-світлі після проявлення | | | |
| | | | | 10% спиртовим розчином ідого калю | 20 % розчином сірчаної кислоти, t = 110 °C | 2 % спиртовим розчином алюмінію хлориду, t = 100–105 °C | 15 % спиртовим розчином тимолу та розведеною сірчаною кислотою, t = 80 °C |
| ГМН “Т” | 1 | 43 | жовте | жовте | — | яскраво-жовте | — |
| | 2 | 55 | світло-блакитне | — | жовто-коричневе | — | — |
| | 3 | 76 | темно-буру | — | — | — | малиново-червоне |
| | 4 | 89 | блакитне | яскраво-блакитне | — | — | — |
| | 5 | 30 | — | — | жовто-коричневе | — | — |
| | 6 | 27 | — | — | — | блакитне | — |
| | 1Д | 1 | 30 | — | жовто-коричневе | — | — |
| 1Д (УП у 5 разів) | 2 | 76 | темне | — | — | — | малиново-червоне |
| | 3 | 27 | — | — | — | блакитне | — |
| 2Д (УП у 10 разів) | 1 | 30 | — | — | жовто-коричневе | — | — |
| | 2 | 76 | — | — | — | — | рожеве |
| 3Д (УП у 20 разів) | 1 | — | — | — | — | — | — |
| | 2 | — | — | — | — | — | — |
| Плями, як у 1Д, тільки після проявлення їх забарвлення більш яскраве | | | | Плями відсутні | | | |

Скорочення: УП – рідина упарена.



Спектр вбирання продуктів реакції взаємодії фруктози з резорцином в кислому середовищі має максимум вбирання при $\lambda = 480\text{nm}$ (рис.).

Методика кількісного визначення вмісту інуліну в ГМН “Tagaxacum”

5 мл настоянки вміщують у центрифузну пробірку, додають 25 мл 96 % етилового спирту, перемішують, нагрівають на водяному огрівнику при температурі 80 °C протягом 5 хв. Через годину вміст центрифугують зі швидкістю 5000 об/хв протягом 30 хв. Надосадову рідину фільтрують під вакуумом при залишковому тиску 13–16 кПа через скляний фільтр ПОР16. Залишок кількісно переносять на той же фільтр і послідовно промивають 15 мл 96 % спирту, 10 мл ацетону та 10 мл етилацетату. Залишок на фільтрі розчиняють у 10 мл гарячої води. При перемішуванні скляною паличкою розчин фільтрують під вакуумом при залишковому тиску 13–16 кПа. Фільтр промивають ще двічі по 10 мл гарячої води, фільтрують за тих самих умов, фільтрати з'єднують. Розчин охолоджують до кімнатної температури, кількісно переносять в мірну колбу на 50 мл, доводять водою до мітки і перемішують (розчин А). 5 мл розчину А вміщують у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 5 мл 0,1 % розчину резорцину спиртового, доводять об'єм розчину кислотою хлористоводневою концентрованою до мітки і перемішують. Отриманий розчин вміщують у пробірку місткістю 50 мл і нагрівають на водяному огрівнику при температурі 80 °C протягом 20 хв, охолоджують до кімнатної температури і перемішують (розчин Б).

Вимірюють оптичну густину розчину Б на спектрофотометрі при довжині хвилі 480 нм у кюветі з шаром завтовшки 10 мм. Як розчин порівняння використовують розчин, який складається з 5 мл води, 5 мл 0,1% розчину резорцину спиртового, вміщеного в мірну колбу на 25 мл і доведеного кислотою хлористо-водневою концентрованою до мітки та обробленого аналогічно розчину, що досліджувався.

Вміст інуліну в (х, %) у перерахунку на фруктозу вираховували за формулою

$$x = \frac{D \cdot 50 \cdot 25 \cdot 100}{475 \cdot 5 \cdot 5 \cdot 100} = \frac{D \cdot 50}{475},$$

де D — оптична густина досліджуваного розчину;

475 — питомий показник вбирання продукту реакції взаємодії фруктози з резорцином в кислому середовищі при довжині хвилі 480 нм. Результати кількісного визначення наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Результати кількісного визначення інуліну в перерахунку на фруктозу в ГМН “Т”

| Серія | Знайдено інуліну, % | Метрологічні характеристики | | | | | | |
|-------|---------------------|-----------------------------|---------------|----------------|--------|------|--------|---------------------|
| | | f | \bar{x} , % | S ² | S | P, % | t(P,f) | $\Delta\bar{x}$ |
| 1 | 0,063 | 4 | 0,065 | 0,0000062 | 0,0079 | 95 | 2,78 | $9,8 \cdot 10^{-3}$ |
| 2 | 0,064 | | | 5 | | | | |
| 3 | 0,067 | | | | | | | |
| 4 | 0,064 | | | | | | | |
| 5 | 0,065 | | | | | | | |

Результати дослідів та їх обговорення

За літературними даними рослини родини Тагахасум містять тритерпенові сполуки (тараксерол, таракастерол, псевдотаракастерол, α -амірин, стерини, α -ситостерин, стигмастерин) [2, 9, 12], флавоноїди (космозін, три глікозиди лютеоліну), а також фенольні сполуки (цикорієва та монокофеїлвинна кислоти, хризозоріол, хлорогенова кислота) [7, 15], кумарини (цикорін, ескулін, умбеліферон, скополетин, ескулентин) [5, 15], горечі (тараксацин, тараксацерин) [2], каротиноїди (тараксантин, флавоксантин, віолаксантин) [2, 9], вуглеводи (глюкоза, фруктоза, сахароза, полісахарид інулін) [8], амінокислоти (пролін, аспарагін, аргінін, глютамінова кислота) [11], вітаміни (A, B₁, B₂, C) [12], мікроелементи (селен, кобальт, мідь, марганець, цинк, йод та ін.) і макроелементи (калій, кальцій, магній, залізо) [10, 12].

У результаті вивчення можливостей ідентифікації основних груп БАР ГМН “Т” за допомогою якісних реакцій встановлена присутність таких груп речовин: флавоноїди (реакції 2, 3, 4), тритерпенові сапоніни (реакції 5,6), кумарини (реакція 7) та інулін (реакція 1) (табл. 1).

З усіх запропонованих хроматографічних систем оптимальною для розділення суми БАР ГМН і розведень “Тагахасум” методом тонкошарової хроматографії є система бутанол — оцтова кислота — вода (4:1:2), а для виділення інуліну — 90 % етанол (табл. 2).

Основними діючими речовинами, які можна ідентифікувати методом ТШХ у ГМН “Т” і розведеннях, є тритерпенові сапоніни, флавоноїди, кумарини та інулін.

УФ-спектр вбирання ГМН “Т” характерних максимумів не має, спостерігається два плеча — при 260—270 нм та при 310—320 нм. На основі цього можна пропустити наявність тритерпенових сапонінів та флавоноїдів. ІЧ-спектр зразка ГМН “Т” має максимум вбирання при 1375 см⁻¹.

При проведенні кількісного визначення в ГМН “Т” отримано незначний вміст інуліну, що відбиває характерний для збору гомеопатичної сировини час заготовівлі

(травень — червень, усі частини свіжої квіточної рослини). Саме в цей період йде витрата запасних живильних речовин, у той час як накопичення інуліну спостерігається восени.

Висновки

1. Оцінку якості гомеопатичної матричної настоянки “*Taraxacum*” можна проводити за загальними показниками якості (опис, густина, показник заломлення, pH, вміст спирту, сухий залишок), а також за хроматографічними і спектральними характеристиками.

2. За допомогою якісних реакцій і тонкошарової хроматографії визначено основні групи біологічно активних речовин гомеопатичної матричної настоянки та розведень “*Taraxacum*”: флавоноїди, тритерпенові сапоніни, кумарини, інулін.

3. Спектрофотометричний метод визначення вмісту інуліну у перерахунку на фруктозу в гомеопатичній матричній настоянці “*Taraxacum*” може бути використаний як додатковий метод при оцінці якості матричної настоянки.

1. Беляков К.В., Попов Д.М. // Фармация. — 1998. — № 1. — С. 34—36.
2. Вавилова Н.М. Гомеопатическая фармакодинамика. — Смоленск : Гомеопат. центр, М.: Эверест, 1994. — Т. 2. — С. 295—298.
3. Государственная фармакопея СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — Вып.1. — 336 с.
4. Государственная фармакопея СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — Вып.2. — 400 с.
5. Деркач А.И., Котов А.Г., Хворост П.П. и др. // Тез. докл. III Укр. конф. по мед. ботаніке. — К., 1992. — С. 47.
6. Кёлер Г. Гомеопатия: Пер. с нем. — М.: Медицина, 1989. — 592 с.
7. Клышиев Л.К., Бандюкова В.А., Алюкина Л.С. Флавоноиды растений. — Алма-Ата: Наука, 1978. — 219 с.
8. Литвиненко В.И., Бубенчикова В.Н., Попова Т.П. // Актуальные. вопр. мед. науки. — Курск, 1997. — С. 635—636.
9. Никифоров Ю.В. Заветные травы Алтая. — Барнаул: Алт. кн. изд-во, 1989. — С. 126—130.
10. Попов А.И. // Хим.-фармац. журн. — 1994. — № 3. — С. 33—34.
11. Самофал О.Я., Ладна Л.Я., Бензель Л.В. // Фармац. журн. — 1985. — № 5. — С. 75.
12. Цаль О.Я., Литвинчук М.Д., Ситарчук М.А. и др. // Ресурсы и рациональное использование лекарственных растений. — Пермь: Перм. гос. мед. ин-т, 1991. — С. 77—79.
13. Швабе В. Гомеопатические лекарственные средства: руководство по описанию и изготовлению / Под ред. В.И. Рыбака. — М., 1967. — 373 с.
14. Шматков Д.А., Беляков К.В., Попов Д.М. // Фармация. — 1998. — № 6. — С. 17—20.
15. Williams Ch.A., Glodstone F., Greenham I. // Phytochemistry. — 1996. — Vol. 42, № 1. — P. 121—127.

Надійшла в редакцію 06.07.2000.

H.A. Ветютнева, O.A. Москаленко

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ МАТРИЧНОЙ НАСТОЙКИ “TARAXACUM” И ЕЕ РАЗВЕДЕНИЙ

Предложены методы качественного и количественного анализа действующих веществ одуванчика лекарственного. С помощью качественных цветных реакций, хроматографических и спектральных исследований подтверждено наличие следующих групп биологически активных веществ: флавоноидов, тритерпеновых сапонинов, кумаринов, полисахаридов (инулина). Предложена методика спектрофотометрического определения содержания инулина в гомеопатической матричной настоянке “*Taraxacum*”.

N.O. Vetutneva, O.O. Moskalenko

QUALITY EVALUATION FOR “TARAXACUM” HOMOEOPATHIC MATRIX TINCTURES AND DILUTIONS

SUMMARY

New methods of qualitative and quantitative analysis for *Taraxacum officinale* active agents are proposed. Chromatic qualitative tests, chromatographic and spectral analysis methods have been used to detect the following bioactive substance groups: phlovonoids, triterpene saponines, cumarines, polysacharides (inuline). Also the spectral photometric method has been proposed to estimate the content of inuline in “*Taraxacum*” homoeopathic matrix tincture.

ХЕМОТАКСОНОМІЧНЕ ВИВЧЕННЯ РОДУ ASTRAGALUS L.

Національна фармацевтична академія України

Рід астрагал (Astragalus L.) родини Fabaceae налічує близько 2500 видів у світовій флорі. Вони широко розповсюджені в різних географічних регіонах обох півкуль. У країнах СНД рід об'єднує близько 1000 видів і складається з 9 підродів, які діляться на 103 секції [11,12]. В Україні росте близько 50 видів астрагалів [10].

Астрагали відрізняються здатністю до швидкого селективного закріплення адаптивних ознак і географічного видоутворення, а також екологічною пластичністю. Все частіше в дослідження природних популяцій поряд з вивченням мінливості морфологічних ознак включають біохімічні ознаки [2, 3].

На підставі літературного аналізу і результатів власних досліджень з визначення і виділення флавоноїдних сполук з астрагалів, ми провели хемотаксономічне вивчення 65 видів роду астрагал. Фрагменти роботи було опубліковано у спеціальних виданнях [4–6].

Як хімічні ознаки для систематичної обробки видів використали наявність флавоноїдів [4, 6, 8, 9], яким присвоїли відповідну нумерацію. Флавоноїди було розташовано відповідно до таксонів у таблиці-матриці. Їх розміщували за принципом наскрізного нахождення з нумеруванням у двійковій системі числення: (+; –) або (1; 0). Наявність позначали цифрою 1, а при відсутності ознаки чарунку залишали пустою. Таблиця була основою для розрахунків коефіцієнтів зустрінутості та оригінальності ознак. Вихідну таблицю-матрицю не наведено внаслідок її громіздкості.

Коефіцієнт стріバルності (K_s) ознаки розраховували за формулою

$$K_s = \frac{M}{N} \cdot 100,$$

де M — загальне число стріバルності даної ознаки;

$N = S$ — сума додатних і від'ємних становищ ознак, яка дорівнює S — об'єму досліджуваного об'єкта або числу видів (таксонів).

Коефіцієнт оригінальності (K_o) ознаки розраховували за формулою

$$K_o = (1 - \frac{M}{N}) \cdot 100 = 100 - K_s$$

Інформативність ознаки (вагу ознаки) розраховували за формулою

$$JP_i = N/2 - n,$$

де n — сума додатних становищ ознак.

Розрахунок своєрідності (A) таксонів проводили лише для додатних значень JP_i , $A = \sum JP_i$.

Розрахунок коефіцієнтів парної схожості (спорідненості) — K_c — проводили за формулою

$$K_c = (P/P+d) \cdot 100,$$

де P — сума додатних становищ ознак;

d — становища ознак, які відрізняються.

У свою чергу

$$P = P_1 + P_2,$$

де P_1 — сума додатних нормальні становищ ознак;

P_2 — сума додатних кваліфікованих становищ ознак.

Використовуючи флавоноїди як хімічні ознаки, ми розрахували коефіцієнти парної та групової спорідненості видів роду астрагал, останні було закладено в основу ієрархії роду, причому 14 видів, що мали своєрідність менше за $40 \pm 5\%$,

відкинуто. Згідно з груповими показниками спорідненості хімічного складу проведено аранжування таксонів. Коефіцієнти групової спорідненості (K_{rc}) і дані про своєрідність таксонів ієрархічного ряду наведено в табл.

Для пошуку перспективних видів для створення препаратів провели хемо-ресурсознавчий аналіз роду астрагал [2, 4, 5, 8, 9, 13, 14]. На підставі своєрідності таксонів найперспективнішими для поглиблого вивчення і використання є види, які мають високі показники своєрідності (A): *A.penduliflorus*, *A.utriger*, *A.danicus*, *A.floccosifolius*, *A.melilotoides*, *A.cicer*, *A.asper*, *A.tauricus*, *A.monspessulanus*, *A.ad-surgens*, *A.frigidus*, *A.glycyphylus*, *A.ponticus*. Вони відрізняються еволюційною просуненістю і великою інформативністю ознак.

У математичному вигляді задачу пошуку найтипівіших представників роду астрагал було представлено таким чином:

$$f = \sum_{j=1}^m a_{ij} \cdot b_{ij} \Rightarrow \max,$$

де a_{ij} – значення коефіцієнта парної схожості матриці A;

$$i = \overline{1, m}; j = \overline{1, m}.$$

b_{ij} – допоміжна величина матриці B

$$b_{ij} = \begin{cases} 0, & i = j \\ 1, & i \neq j \end{cases}$$

Найбільш значні зв'язки мають таксони I групи, яку було визначено раніше. Для побудови граф-схеми (дендrogram) взаємозв'язків таксонів максималізуємо функціонал матриці (C) I групи:

$$f = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^k c_{ij} \cdot x_{ij} \Rightarrow \max,$$

де c_{ij} – значення коефіцієнта парної спорідненості матриці C;

$$i = \overline{1, k}; j = \overline{1, k};$$

$$x_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{якщо зв'язок здійснений} \\ 0, & \text{у протилежному випадку} \end{cases}$$

x_{ij} задовольняє ще двом умовам:

$$\sum_{j=1}^k x_{ij} = 1, i = \overline{1, \dots, k}$$

$$\sum_{i=1}^k x_{ij} = 1, j = \overline{1, \dots, k}$$

У результаті отримано граф-схему, яка наочно показує ієрархію таксонів роду астрагал. На основі результатів наведених у табл. і дендрограми рід умовно можна розділити на п'ять груп таксонів.

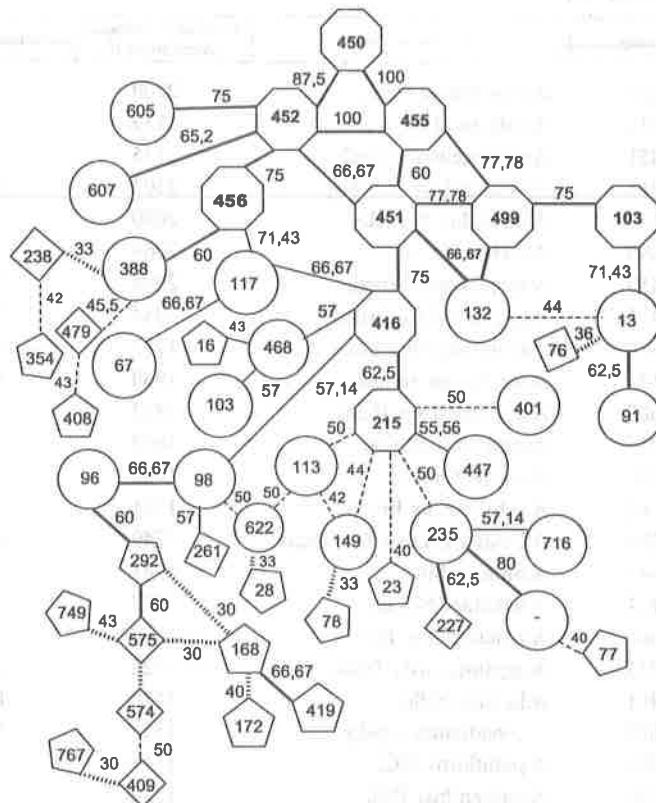
Як видно з даних, наведених у табл. і граф-схемі найбільшу спорідненість до всіх вивчених видів роду показав *A.bungeanus* Boriss. Він очолює ієрархічний ряд астрагалів, а також I групу таксонів, які мають найбільші групові коефіцієнти спорідненості до роду.

До головної групи ввійшли 9 видів, які мають подібний флавоноїдний склад і близькі за морфологічною будовою, зокрема багаторічні трав'янисті рослини підроду VII. *Cercidothrix* Bunge: *A.bungeanus*, *A.circassicus*, *A.sevangensis*, *A.goktschaicus*, *A.captiosus*, *A.sulcatus* і *A.levieri*. Перші п'ять таксонів відносяться до секції 71 *Onobrychium* Bunge, *A.sulcatus* – до секції 67 *Craccina* (Stev.) Bunge, *A.levieri* Frein ex Somm. – до секції 74 *Acmothrix* Bunge. Ще два таксони *A.eupeplus* – багаторічна трава – і *A.bornmuellerianus* – подушковидний чагарничок – належать до підроду II. *Caprinus* Bunge секції 27 *Eriionotus* Bunge і 35 *Egacantha* Bunge відповідно. Разом з *A.brachycarpus* Bieb. (підрід VII, секція 90 *Proselius* Bunge) останні два займають проміжне становище між першою і другою групами.

K_c і своєрідність таксонів роду астрагал

| Підрід | Секція | № виду | Назва таксонів | Коефіцієнт групової спорідненості | Своєрідність таксонів |
|--------|--------|--------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| VII | 71 | 452 | <i>A.bungeanus</i> Boiss. | 2200 | 46,0 |
| VII | 67 | 416 | <i>A.sulcatus</i> L. | 2139 | 35,5 |
| VII | 71 | 451 | <i>A.sevagensis</i> Grossh. | 2125 | 66,5 |
| II | 35 | 215 | <i>A.bommullerianus</i> Sirj. | 2103 | 51,0 |
| II | 27 | 103 | <i>A.eupeplus</i> Barneby | 2090 | 36,5 |
| VII | 74 | 499 | <i>A.levieri</i> Frein. | 2064 | 70,5 |
| VII | 71 | 450 | <i>A.circassicus</i> Grossh. | 2054 | 72,5 |
| VII | 71 | 455 | <i>A.goktschaicus</i> Grossh. | 2054 | 72,5 |
| I | 7 | 13 | <i>A.coluteocarpus</i> Boiss. | 1987 | 44,5 |
| II | 30 | 132 | <i>A.torrentum</i> Bunge | 1950 | 61,0 |
| VII | 90 | 605 | <i>A.brachycarpus</i> Bieb. | 1832 | 71,0 |
| VII | 71 | 456 | <i>A.captiosus</i> Boriss. | 1803 | 70,5 |
| VII | 92 | 716 | <i>A.varius</i> Gmel. | 1760 | 56,5 |
| VII | 90 | 607 | <i>A.subrobustus</i> Boriss. | 1751 | 58,5 |
| VI | 60 | 388 | <i>A.karakuschensis</i> Gontsch. | 1749 | 109,5 |
| VII | 71 | 447 | <i>A.onobrychis</i> L. | 1741 | 79,0 |
| II | 27 | 117 | <i>A.babatagi</i> M.Pop. | 1737 | 40,5 |
| I | 17 | 67 | <i>A.macropterus</i> DC. | 1674 | 44,5 |
| III | 37 | 235 | <i>A.saganlugensis</i> Trautv. | 1622 | 35,5 |
| VI | 64 | 401 | <i>A.lagurus</i> Wild. | 1570 | 108,5 |
| VII | 92 | 622 | <i>A.cabadianus</i> Lipsky | 1558 | 91,5 |
| II | 27 | 98 | <i>A.pubiflorus</i> DC. | 1557 | 58,5 |
| II | 27 | 96 | <i>A.dasyanthus</i> Pall. | 1532 | 60,5 |
| VI | 57 | 357 | <i>A.maximus</i> Wild. | 1506 | 59,5 |
| II | 30 | 149 | <i>A.flexus</i> Fisch. | 1495 | 65,0 |
| II | 27 | 113 | <i>A.floccosifolius</i> Sumn. | 1468 | 178,0 |
| II | 25 | 91 | <i>A.quisqualis</i> Bunge | 1406 | 102,5 |
| IV | 42 | 261 | <i>A.davuricus</i> DC. | 1386 | 88,0 |
| VII | 90 | 575 | <i>A.polygala</i> Pall. | 1236 | 45,0 |
| I | 18 | 76 | <i>A.melilotoides</i> Pall. | 1229 | 156,5 |
| III | 37 | 227 | <i>A.cicer</i> L. | 1142 | 156,5 |
| VII | 90 | 574 | <i>A.monspessulanus</i> L. | 1136 | 148,0 |
| III | 37 | 238 | <i>A.danicus</i> Retz. | 1056 | 202,0 |
| VII | 66 | 409 | <i>A.asper</i> Jacq. | 1051 | 156,0 |
| VII | 71 | 479 | <i>A.adsurgens</i> Pall. | 997 | 126,0 |
| I | 9 | 16 | <i>A.galegiformis</i> L. | 979 | 84,5 |
| VII | 94 | 749 | <i>A.ammodendron</i> Bunge | 961 | 109,0 |
| I | 11 | 23 | <i>A.frigidus</i> L. (Bunge) | 891 | 133,0 |
| VII | 65 | 408 | <i>A.falcatus</i> Lam. | 832 | 46,0 |
| IV | 52 | 292 | <i>A.dipelta</i> Bunge | 810 | 61,5 |
| I | 18 | 77 | <i>A.tenuis</i> Turcz. | 804 | 45,0 |
| I | 11 | 28 | <i>A.penduliflorus</i> Bunge | 800 | 289,0 |
| I | 19 | 78 | <i>A.glycyphylus</i> L. | 765 | 126,5 |
| VI | 57 | 354 | <i>A.ponticus</i> Pall. | 681 | 121,5 |
| IX | 97 | 770 | <i>A Vesicarius</i> L. | 656 | 49,0 |
| II | 30 | 168 | <i>A.utriger</i> Pall. | 598 | 212,0 |
| VIII | 96 | 767 | <i>A.brachyceras</i> Ledeb. | 570 | 79,5 |
| II | 30 | 172 | <i>A.novoascanicus</i> Klok. | 533 | 110,0 |
| VII | 67 | 420 | <i>A.arenarius</i> Pall. | 497 | 79,0 |
| VII | 67 | 419 | <i>A.tauricus</i> Pall. | 351 | 153,0 |
| II | 21 | 86 | <i>A.basinieri</i> Trautv. | 14 | 92,5 |

Граф-схема взаємовідношень видів роду *Astragalus L.*



Примітка:

— I група

— II і III групи

— IV група

— V група

— *A.ciceroides Sosn.*

76,7, 50, 30 — Кс, %

Великий груповий коефіцієнт спорідненості на рівні астрагалів I групи має *A.sulcatus L.*, але інформативність і своєрідність ознак у нього невисока. Його коефіцієнт парної схожості (K_c) з *A.bungeanus* дорівнює 44,44 %. Ще А.А.Бунге відніс *A.sulcatus L.* до підроду *I.Phaca L.*, але П.Н.Крилов у “Флорі Сибіру” вказує на наявність в його опушенні двокінцевих волосків, залишаючи його в попередньому положенні в системі роду. Н.Ф.Гончаров і А.Г.Борисова, беручи до уваги опушенння листочків і бобів мальпігієвими (двокінцевими) волосками, віднесли *A.sulcatus L.* до підроду VII.*Cercidotrix Bunge*, секція 67 *Craccina (Stev.) Bunge* [11]. За флавоноїдним складом а.борозенчатий має незначну, але більшу спорідненість з підродом VII.*Cercidotrix Bunge* (38,35 %), ніж з підродом *I.Phaca L.* (26,65 %). Вірогідніше, цей вид займає проміжне становище між вищезазначеними підродами.

Перша група таксонів у хімічному відношенні характеризується різноманітним набором флавоноїдних сполук, великою інформативністю і середньою оригінальністю ознак. Кемпферол, астрагалін, трифолін, кверцетин, ізокверцитрин, гіперозид, рутин та ізорамнетин найбільше поширені серед флавоноїдного складу I групи таксонів. Вищенаведені флавоноїдні сполуки визначають хімічний профіль роду. У двох видах знайдено робінін. Однічні випадки виділення апігеніну, космосінну, цинарозиду і дактиліну (ізорамнетину-3,7-ди- β -D-глюкозиду). Середній рівень спорідненості таксонів I групи спостерігається на рівні 71,5 %.

У другій і третій групах, в яких об'єднано близько 20 видів, переважають кверцетин та його глікозиди. Значно рідше зустрічаються похідні кемпферолу та ізорамнетину. Друга і третя групи мають великі коефіцієнти групової та парної спорідненості, що зумовлено близькістю як флавоноїдного складу таксонів, так і їх подібною морфолого-географічною характеристикою. До складу цієї об'єднаної групи в основному входять представники II і VII підродів. Значна кількість видів має європейський ареал поширення, переважають мезофіти.

Для четвертої і п'ятої групи характерний низький рівень спорідненості, що пояснюється їх високою своєрідністю, вмістом флавоноїдів з високим коефіцієнтом інформативності: специфічних та кваліфікованих ознак. Більшість астрагалів цих груп введено в культуру як кормові рослини, це *A.ad surgens*, *A.ammodendron*, *A.agrenarius*, *A.austriacus*, *A.cicer*, *A.ciceroides*, *A.danicus*, *A.davuricus*, *A.falcatus*, *A.frigidus*, *A.glycyphyllos*, *A.polygala*, *A.melilotoides* та ін. Ареал поширення у більшості — південь європейської частини, переважають ксерофіти і мезо-ксерофіти.

Відомо, що флавоноїдний склад рослини перший реагує на зміну середовища існування і цим самим забезпечує незмінний склад білків рослини, який змінюється повільно, поступово і спонукає зміну морфологічних ознак, а вже потім стає можливим реорганізація генома і утворення нового виду [1, 2]. Очевидно, що певним екологічним умовам, тобто екотопу, повинен відповісти визначений набір флавоноїдних сполук. На підставі цієї закономірності нами було проведено пошук робініну — цінної фармакологічної субстанції — серед видів роду *Astragalus* L., про що ми повідомляли раніше [5]. Робінін було виявлено переважно серед V і II груп таксонів, які належали до підроди VII. *Cercidotrix* Bunge.

На основі елімінуючого вибору морфологічних та хімічних ознак кореляція між наявністю робініну та морфологічною будовою вегетативних та генеративних органів не була встановлена [3]. Проте, порівнюючи життєву форму, екологічні умови та ареал поширення астрагалів, ми виявили залежність між цими параметрами та наявністю робініну.

Простежується зв'язок між аридними умовами росту астрагалів та наявністю робініну. Робіноносні астрагали здебільшого зростали на схилах передгір'я та в степу, на скелях, кам'янистих, вапнякових, крейдяних, піщаних, глинистих, щебистих ґрунтах та гальці. Цю закономірність можна використовувати для ціле спрямованого пошуку рослинних джерел біологічно активних сполук [7, 13, 14].

Висновки

1. Проведене хемотаксономічне вивчення роду астрагал з використанням як хімічних ознак флавоноїдів дозволило виявити типову групу таксонів, що лежить в основі роду, і визначити хімічний профіль роду.

2. На основі розрахованих коефіцієнтів стрівальності, інформативності ознак і своєрідності таксонів визначено найперспективніші види для поглибленаого вивчення.

3. Показано доцільність систематичного положення *A.sulcatus* L. в підроді VII. *Cercidotrix* Bunge.

4. Зв'язок наявності робініну в астрагалах з екологічними умовами росту, а не з морфологічними ознаками астрагалів свідчить про адаптивне значення флавоноїдів, що відповідає одному з положень хемосистематики про кореляційні зв'язки флавоноїдного складу рослин з життєвою формою та умовами існування, а вже потім з морфологічними особливостями.

1. Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях. — М: Наука. — 1989. — 328 с.
2. Басаргин Д.Д. // Хемосистематика и эволюционная биохимия высших растений. — М., 1986. — С.30—32.
3. Казаков А.Л., Лукьянчиков М.С., Компанцев В.А. и др. // Там же. — С. 58—60.
4. Ковальова А.М. // Вісн. фармац. — 1998. — № 1(17). — С. 42—47.
5. Ковальова А.М., Комісаренко А.М. // Там же. — 1999. — № 2. — С. 167—169.
6. Комісаренко А.М., Ковальова А.М., Комісаренко М.Ф. та ін. // Клін. фармац. — 1998. — Т.2. — №3. — С. 83—88.
7. Пименов М.Г., Терехин А.Т., Девяткова Г.Н. // Раст. ресурсы. — Т. XV, Вып. 4. — С. 481—492.
8. Практический курс систематики высших растений: Учеб. пособие. — Л.: Изд. ЛГУ, 1991. — 447 с.
9. Федоров А.А., Пименов М.Г. // Раст. ресурсы. — Т. VI, Вып. 1. — 1970. — С. 17—26.
10. Флора и растения Украины: Сб. науч. тр. АН Украины. — К., 1986. — 156 с.
11. Флора СССР. — К., 1946. — Т. XII. — 918 с.
12. Черепанов С.К. Свод дополнительных изменений к “Флора СССР”: В 30 т. — Л. — 1973.

13. Fang Sh. et.al. Studies of active principles of *Astragalus mongolicus* Bunge / Youji Huaxue. — 1982. — № 1. — P. 26—31; Chem. Abstrs. — 1982. — Vol. 96. — № 177941.
 14. Hikino H., Funayama Sh., Endo K. // Planta med. — 1976. — Jg. 30. — N. 4. — S. 297—302.

Надійшла до редакції 16.05.2000.

A.M. Kovaleva

ХЕМОТАКСОНОМІЧНЕ ИЗУЧЕНІЯ РОДА ASTRAGALUS L.

Проведено хемотаксономічне изучение рода астрагал (*Astragalus L.*) с использованием в качестве химических признаков наличия флавоноидных соединений. Выявлена группа таксонов, лежащая в основе рода, и определен химический профиль рода. На основе вычисленного своеобразия таксонов определены виды, перспективные для углубленного изучения с целью поиска биологически активных соединений. Показана целесообразность систематического положения спорного вида *Astragalus sulcatus L.* в подроде *VII.Cercidothrix* Bunge на основе сравнения уровней межвидовой сопряженности. Подтверждено одно из положений хемосистематики о корреляционных связях биосинтеза флавоноидов с условиями существования растений на примере выявления робиноносных растений.

A.M. Kovaleva

CHEMOTAXOMATIC RESEARCH OF THE GENUS ASTRAGALUS L.

SUMMARY

Chemotaxomatic research of the genus *Astragalus L.* with flavonoid compounds as chemical sign was carried out. The group of taxons that forms the basis of the genus was found and chemical profile of the genus was defined. The species that are perspective for additional close study of biologically active compounds were determined on the basis of calculated taxons' originality. Expediency of systematic position of the debatable species *Astragalus sulcatus L.* in the subgenus VII that *Cercidothrix* Bunge was shown on the basis of the levels' of interspecies likeness comparison. One of the chemotaxonomical thesis concerning correlative connections of the flavonoids' biosynthesis with the conditions of plants' existence was confirmed at the example of an exposure of astragals containing rubinin.



УДК 612.014.482:615.276.3:616-002

**Д.В. СЕМЕНІВ, канд. мед. наук, В.Я. ФУНДИТУС, канд. біол. наук,
Г.М. ЛІПКАН, д-р мед. наук, проф.**

ВПЛИВ СУБСТАНЦІЇ АРОНІЇ ГІДРОФІЛЬНОЇ НА ЕКСУДАТИВНЕ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ УРАЖЕННІ ^{137}Cs

*Івано-Франківська державна медична академія,
Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика*

Аронія (горобина чорноплідна) — поширення в Північній Америці, звідки вона розсялася по всьому світу. Багато її і в Україні, зокрема в західних районах Івано-Франківської області [4]. Це відома вітамінна плодова рослина. Її притаманна ціла низка лікувально-профілактичних властивостей. В ягодах аронії багато Р-вітамінних речовин (катехіни, флавоноли, антоціани) — у середньому 1,5—2,0 %, а в деяких сортах навіть 4—5 %. Такого багатства на Р-вітамінні речовини немає в жодній плодово-ягідній культурі. У складі катехінів плодів аронії переважає епікатехін — один з найбільш фізіологічно активних компонентів катехінів чаю. Традиційне джерело та еталон вмісту вітаміну Р в рослинах — апельсини, в яких міститься до 0,6 % Р-вітамінних речовин, набагато переважають у цьому відношенні чорну смородину, але у 5—6 або навіть більше разів поступаються аронії. Значно поступаються аронії й інші носії вітаміну Р — журавлина, шипшина, червоний перець і навіть чай [5]. У наш час ця дуже цінна лікарська рослина застосовується недостатньо. З плодів аронії одержано олію і почалося її фармакологічне вивчення. Зареєстрована олія горобини чорноплідної як субстанція для виготовлення лікарських засобів (ДЗ ДНЦЛЗ, Харків). Проводиться клінічне випробування свічок та мазі з аронії [4]. Водорозчинні препарати з аронії на Україні не зареєстровані, хоча й відомо, що вони мають низку фармакологічних ефектів: знижують кров'яний тиск і протягом бага-

тільки років застосовувались для лікування гіпертонічної хвороби, зміцнюють судини й особливо капіляри, виводять радіонукліди з організму, позитивно впливають на функцію серця, нирок, печінки та інших життєво важливих органів. Дослідники звернули увагу на аронію у 1953 р., у зв'язку з тим, що деяким працівникам плодово-ягідних плантацій, опорних пунктів, які страждали від головних болів та шлунково-кишкових розладів, плоди і сік приносили полегшення. Ці спостереження привели до детального вивчення лікувального ефекту нової лікарської культури. За даними наукової літератури аронія особливо показана при гіпертонічній хворобі I та II стадії, зокрема при ураженні судин головного мозку.

Глікозид амігдалін та вітамін Є позитивно діють на перебіг нервових, серцево-судинних та шлунково-кишкових захворювань. Органічні сполуки йоду, які є в аронії, виводять з організму надлишок холестерину, позитивно діють на функцію щитовидної залози. Записи електроенцефалограм (біотоків мозку) показують, що в аронії є речовини, які впливають на центральну нервову систему, але їх хімічна природа поки що не розшифрована. У плодах аронії знайдено речовини нейротропної дії, які підвищують кров'яний тиск у гіпотоніків до нормального рівня. Р-вітамінні сполуки, катехіни тощо, які містяться у плодах аронії, з'язувують та виводять з організму радіоактивний стронцій, що дуже важливо при профілактиці та лікуванні променевої хвороби.

Ми поставили собі за мету вивчити дію субстанції аронії гідрофільної (САГ), одержаної за спеціальною технологією, яку стандартизували за вмістом у ній полі-фенолів, на експериментальне ексудативне запалення при ураженні ^{137}Cs . САГ може бути основовою для одержання у майбутньому цілої низки ефективних фармакологічних препаратів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на нелінійних миших-самцях масою 20 ± 4 г, яких утримували на стандартному харчовому раціоні [3]. Питво їм давали *ad libidum*.

Таблиця 1

Вплив САГ на ексудативне запалення, викликане карагеніном при ураженні ^{137}Cs

| Групи тварин | Статистичні показники | Ексудативне запалення | |
|--|-----------------------|---|--|
| | | приріст маси лапки із запаленням, через 4 год, мг | приріст маси лапки із запаленням, через 24 год, мг |
| Інтактні по відношенню до ^{137}Cs | N M +m | 7 24,1 2,8 | 7 51,7 5,9 |
| Уражені ^{137}Cs | N M +m P | 7 10,3 2,1 $<0,01$ | 7 19,1 2,9 $<0,01$ |
| Зниження набряку порівняно з контролем, % | | 57,3 | 63,1 |
| Уражені ^{137}Cs , які одягували протягом 21 доби САГ у дозі 50 мг/кг | N M +m P | 7 12,7 1,8 $<0,05$ | 7 36,4 6,0 $>0,05$ |
| Зниження набряку порівняно з контролем, % | | 47,3 | 29,6 |
| у дозі 100 мг/кг | N M +m P | 7 16,6 2,7 $>0,05$ | 7 41,1 5,9 $>0,05$ |
| Зниження набряку порівняно з контролем, % | | 31,1 | 20,5 |

Примітка. Р = вірогідність різниці порівняно з контролем

Останнім часом для моделювання радіаційного ураження все частіше застосовується ^{137}Cs (2,6.) Радіоактивний ізотоп цезію 137, так само, як кобальт 60, стронцій 90, йод 131 тощо, є продуктом атомного реактора. Термін напіврозпаду ^{137}Cs — 37 років. ^{137}Cs , як і ^{24}Na , розподіляється відносно рівномірно в усіх тканинах, його поглинання повне, випромінювання — бета та гамма.

Хронічне радіаційне ураження моделювали щоденным внутрішньошлунковим введенням розчину ^{137}Cs з розрахунку 100 млн імп/хв на кілограм маси тварин протягом перших 5 діб а далі (до 21 доби) — з розрахунку 50 млн імп/хв на кілограм маси тварин. Запалення викликали на 21 добу надходження радіоізотопу. Його моделювали шляхом субплантарного введення 1 % карагеніну в об'ємі 0,02 мл. Інтенсивність запалення оцінювали через 4 та 24 год після введення флогогенного агента шляхом порівняння маси інтактної лапки та лапки з запаленням (лапки відокремлювали у гомілковоступневому суглобі) [2]. Евтаназію тварин здійснювали під ефірним “рауш-наркозом” шляхом декапітації.

Статистичну обробку даних проводили за програмами, введеними у персональний комп'ютер Compaq Prolinea 4/33.

Результати та їх обговорення

Як видно з наведених у табл. 1 даних, у інтактних тварин відзначається виражений карагеніновий набряк, який маніфестирується у значному прирості лапки

Таблиця 2

Вплив САГ на ексудативне запалення при ураженні ^{137}Cs

| Групи тварин | Статистичні показники | Ексудативне запалення | | Групи тварин | Статистичні показники | Ексудативне запалення | |
|---|-----------------------|---|--|---|-----------------------|---|--|
| | | приріст маси лапки із запаленням, через 4 год, мг | приріст маси лапки із запаленням, через 24 год, мг | | | приріст маси лапки із запаленням, через 4 год, мг | приріст маси лапки із запаленням, через 24 год, мг |
| Інтактні по відношенню до ^{137}Cs | | | | Уражені ^{137}Cs , які одержували протягом 21 доби САГ у дозі 50 мг/кг | | | |
| N | 7 | 7 | | n | 7 | 7 | |
| M | 24,1 | 51,7 | | M | 12,7 | 36,4 | |
| +m | 2,8 | 5,9 | | +m | 1,8 | 6,0 | |
| 1 | 27 | 43 | | 1 | 16 | 20 | |
| 2 | 34 | 40 | | 2 | 16 | 58 | |
| 3 | 16 | 64 | | 3 | 5 | 38 | |
| 4 | 34 | 41 | | 4 | 12 | 34 | |
| 5 | 14 | 82 | | 5 | 9 | 22 | |
| 6 | 26 | 50 | | 6 | 18 | 63 | |
| 7 | 18 | 42 | | 7 | 14 | 20 | |
| Сума | 169 | 362 | | Сума | 89 | 255 | |
| Різниця макс. | 20 | 42 | | Різниця макс. | 13 | | |
| та мін. | | | | та мін. | 11,5 | 43 | |
| N | | | | N | 3,2 | | |
| t | | | | t | <0,05 | | |
| P | | | | P | | | |
| Уражені ^{137}Cs | | | | у дозі 100 мг/кг | | | |
| N | 7 | 7 | | n | 7 | 7 | |
| M | 10,3 | 19,1 | | M | 16,6 | 41,1 | |
| +m | 2,1 | 2,9 | | +m | 2,7 | 5,9 | |
| 1 | 6,9 | 22 | | 1 | 18 | 38 | |
| 2 | 1 | 9 | | 2 | 8 | 60 | |
| 3 | 7 | 24 | | 3 | 21 | 20 | |
| 4 | 14 | 26 | | 4 | 9 | 42 | |
| 5 | 13 | 30 | | 5 | 24 | 44 | |
| 6 | 14 | 10 | | 6 | 27 | 62 | |
| 7 | 16 | 13 | | 7 | 9 | 22 | |
| Сума | 72 | 134 | | Сума | 116 | 288 | |
| Різниця макс. | | | | Різниця макс. | 19 | 42 | |
| та мін. | 15 | 21 | | та мін. | | | |
| N | 14,0 | | | N | | | |
| t | 3,5 | | | t | | | |
| P | <0,01 | | | P | | | |

із запаленням. У тварин, які одержували протягом 21 доби САГ у вигляді порошку в дозі 50 мг/кг, в період введення цезію об'єм набряку та приріст маси лапки з запаленням підвищувались, а цифри, які відображають відсоток зниження набряку порівняно з контролем, були меншими. При збільшенні дози САГ удвое (100 мг/кг) цей ефект ще виражений і зниження набряку порівняно з контролем вже статистично невірогідне, хоч абсолютні цифри — зниження набряку через 4 год на 31,1 %, а через 24 год — на 20,5 % — ще досить значні. Таким чином, введення САГ істотно підвищує розвиток набряку у тварин, уражених цезієм.

Раніше було встановлено, що в дослідах на інтактних тваринах САГ в умовах карагенінового набряку має виражену, статистично вірогідну пригнічуючу дію. Таким чином, інтерпретація дії препаратів, яким притаманна протизапальна дія, в умовах радіоактивного забруднення дещо інша. В цих випадках деяка активізація розвитку набряку є позитивною дією, яка може бути пов'язана з виведенням радіонуклідів з організму.

Дослідження Т.А.Бахтіарової [2] показали, що перебіг ексудативного запалення в уражених ^{137}Cs тварин має суттєві відмінності, які проявляються вірогідним зниженням місцевої реакції у тварин. Це може бути пов'язано з впливом ізотопу на перебіг процесів вільнорадикального окислення та утворення медіаторів запалення [1]. Ми підтверджуємо результати цих досліджень і на тлі цієї дії фармакологічну ефективність САГ оцінюємо як позитивну.

Висновок

Препарат з аронії САГ модифікує перебіг запалення в умовах накопичення ^{137}Cs , частково знімаючи пригнічуючу дію радіоізотопу на розвиток ексудативної фази запалення. Це вказує насамперед на можливість “очищення” організму піддослідних тварин від радіонуклідів під впливом препарату аронії.

1. Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М. Перекисное окисление и радиация. — К.: Наук. думка, 1991. — С. 256.
2. Бухтиарова Т.А. Екологічна токсикологія на порозі ХХІ сторіччя: Зб. наук. праць. — К., 1997. — Вип. 1. — С. 101–105.
3. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. и др. Лабораторные животные: Разведение, содержание, использование в эксперименте. — К.: Вищ. шк., 1983. — С. 277–296.
4. Ліпкан Г.М., Корольов Ю.Н., Мурашко В.О. та ін. // Фармакол. вісн. — 1997. — № 3. — С. 50–52.
5. Семенів Д.В., Фундитус В.Я., Васелюк Я.І. // Там же. — 2000. — № 1. — С. 20–21.
6. Чекман И.С., Ліпкан Г.Н. Растительные лекарственные средства. — К.: Колос, ІТЭМ. — 1993. — С. 257–260.

Надійшла до редакції 14.06.2000.

Д.В. Семенив, В.Я. Фундитус, Г.М. Ліпкан

ВЛИЯНИЕ СУБСТАНЦИИ АРОНИИ ГИДРОФИЛЬНОЙ НА ЭКССУДАТИВНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ^{137}Cs

Установлено, что в условиях многоразового введения ^{137}Cs выраженность местных реакций при экссудативном карагениновом воспалении в значительной степени угнетается по сравнению с интактными контрольными животными. В этих условиях субстанция аронии гидрофильной (САГ) не только не ингибирует, а, напротив, активирует экссудативные проявления воспаления, однако этот факт можно рассматривать как положительный, свидетельствующий о лечебном действии САГ и уменьшении количества радионуклидов в организме исследуемых животных.

D.V.Semeniv, V.Ya.Fundytus, H.M.Lipkan

EFFEKT OF ARONIA MELANOCARPA SUBSTANCE (AMS) ON THE EXUDATIVE INFLAMMATION IN AN IMPAIRMENT BY ^{137}Cs

SUMMARY

In a multiple introduction of ^{137}Cs , the prominent of local reactions in an exudative caragenin inflammation is considerably oppressed relative to intact control animals. In these conditions, AMS not only inhibits, but, on the contrary, activates, exudative manifestations of inflammation, but this effect may be considered as positive indicating a medicinal action of AMS and a reduction of radionuclide in the experimental animals organisms.

**В.І.ЛІТВІНЕНКО, д-р хім. наук, проф., чл.-кор. інженерної академії України,
Н.В.ПОПОВА, доц., Л.С.КАРТАМАЗОВА, доц., І.Л.ОККЕРТ, асистент**

ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КУЛЬТИВОВАНОГО РАПОНТИКУМА САФЛОРОВИДНОГО (RHAONTICUM CARTHAMOIDES (WILD.) DC.)

*Національна фармацевтична академія України,
Державний науковий центр лікарських засобів*

Рід рапонтикум (*Rhaponticum* (*Leuzea*) об'єднує 17 видів, що відносяться до родини айстрові (*Asteraceae*). Ці види розповсюджені у північній півкулі Землі від берегів Атлантичного до берегів Тихого океану [3, 5, 14].

Рапонтикум сафлоровидний (*Rhaponticum carthamoides*), або левзея сафлоровидна (*Leuzea carthamoides*), або великохоловник сафлоровидний відомий ще під назвою “мараловий корінь”, використовується як тонізуючий засіб при стомленні та занепаді сил [3, 7, 10, 13].

З питань походження та генетичних зв'язків роду рапонтикум було проведено спеціальні дослідження, на підставі яких встановлено, що рід характерний для флори Древнього Середземномор'я. Тільки пізніше визначилась диференціація цього роду на рід рапонтикум (*Rhaponticum*) та рід левзея (*Leuzea*) [12, 15].

На півдні України зростає два види цього роду — рапонтикум сафлоровидний (*Rhaponticum carthamoides*) і рапонтикум серпієвидний (*R. serratuloides* Georgi). На території СНД зустрічається 12 видів цього роду, з яких чотири було ретельно досліджено (*Rhaponticum integrifolium* C.Winkl., *R. lygaticum* C.Winkl ex Iljin, *R. pulchrum* Fish et Mey, *R. uniflorum* (L.) DC.) [14].

Рапонтикум сафлоровидний культивується в Україні, Білорусії, Росії (Ленінградська та інші області). Культивовані рослини мають головчасте, вертикально розгалужене кореневище, коротше, ніж у дикорослих, але з більш густими та довгими коренями [1—3].

З кореневищ та коренів рапонтикума сафлоровидного медична промисловість випускає рідкий екстракт левзеї, таблетки “Екдистен”. Нещодавно у Державному науковому центрі лікарських засобів розроблено нову лікарську форму — таблетки сухого екстракту, які за фармакологічними властивостями однакові з рідким екстрактом. Сировина використовується у харчовій промисловості, екстракти рапонтикума сафлоровидного входять до складу напоїв “Саяни” та “Байкал”. Надземну частину рапонтикума сафлоровидного використовують як кормову культуру у сільському господарстві [5, 8, 11].

Діючу фармакопейну статтю було створено для кореневищ та коренів дикорослих рослин рапонтикума сафлоровидного, але нині, коли потреби медичної промисловості задовольняються за рахунок культивованих рослин, з'явилася необхідність переглянути вимоги щодо сировини культивованого рапонтикума сафлоровидного [5, 7, 13].

Біологічна активність сировини пов'язана головним чином з таким класом природних сполук, як фенольні: дубильні речовини, флавоноїди, вуглеводи (інулін та фруктозани) і фітоекдизони [10]. Тому методику проведення аналізу цих речовин треба включити до нової фармакопейної статті на сировину рапонтикума сафлоровидного.

Нами було проведено якісне та кількісне дослідження сировини рапонтикума сафлоровидного, в результаті якого встановлено, що флавоноїди представлено глікозидами кверцетину та кемпферолу і що їх вміст становить 1,5 %. Дубильні

речовини накопичуються переважно конденсованої групи, їх вміст становить 9 % (визначено за фармакопейним методом) та 10,81 % (визначено за комплексонометричним методом). Кількість фруктозанів дорівнює 13,2 % [9, 13].

Якісний аналіз сировини рапонтикума сафлоровидного слід проводити, ідентифікуючи фітоекдизони. Це досягається за допомогою тонкошарової хроматографії у системі хлороформ — метанол (8:2). Визначити їх на хроматограмах можливо за допомогою фосфорномолібденового реактиву або суміші ваніліну з концентрованою сірчаною кислотою [9].

Для дослідження використовували сировину рапонтикума сафлоровидного первого та другого років життя, яку заготовлено на дослідних ділянках ботанічних садів Національної фармацевтичної академії України та Державного наукового центру лікарських засобів, а також на Белгородській дослідній станції Російського інституту лікарських рослин.

Сировина являла собою цілі, дерев'янисті, циліндричні, горизонтальні кореневища завдовжки до 1 см, 1—2 см у діаметрі. Кореневища багатоголові, іноді розгалужені, іноді із залишками основ прикореневих листків, зовні нерівномірно зморшкуваті, на зламі нерівні. Від кореневищ відходять придаткові корені, завдовжки від 5 до 15 см, 1—5 мм у діаметрі. Головний корінь, що становить 30—65 % усієї підземної сировини, завдовжки 8—18 см, 8—15 мм у діаметрі. Він вкритий залишками первинної кори, яка легко відлущується, тому колір кореневища та кореня може бути від буро-коричневого до блідо-жовтого. Численні бічні корені первого, другого та ін. порядку, вони ниткоподібні, завдовжки до 10 см, 1—1,5 мм у діаметрі. Запах слабкий, своєрідний. Сmak солодкуватий, смолянистий.

Анатомічні дослідження

Головний корінь вкритий залишками первинної кори, яка складається з 5—6 шарів мезодерми і добре вираженої ендодерми. Перидерма не утворена. Клітини мезодерми діляться, але залишаються тонкостінними, їх зовнішні стінки потовщуються і мають коричневе забарвлення. Над ендодермою переривчастим кільцем розташовуються схізогенні вмістища з червоно-коричневим вмістом. Перицикл не розрізняється (рис. 1).

Кільце вторинної кори широке і складається з шатроподібних ділянок вторинної флоеми та широких віялоподібних серцевинних променів, які з'єднуються над флоемою. Провідні елементи флоеми — великі і рідкі ситовидні трубки. Основу флоеми становить луб'яна паренхіма, клітини якої дрібні, щільні, витягнуті вздовж кореня; механічні елементи відсутні.

Кільце камбію й утворених ним зародкових елементів флоеми та ксилеми складається з 6—10 шарів клітин. У наступних елементах ксилеми накопичується інулін.

Найбільшу частину кореня становить вторинна ксилема (рис. 2), яка поділена серцевинними променями на неоднакові ділянки. Завширшки ці ділянки такі ж як і серцевинні промені.

На ділянках ксилеми зустрічаються нечисленні судини, вони розташовані маленькими групами (3—10) і оточені склеренхімою (лібриформ). Інших трахеальних

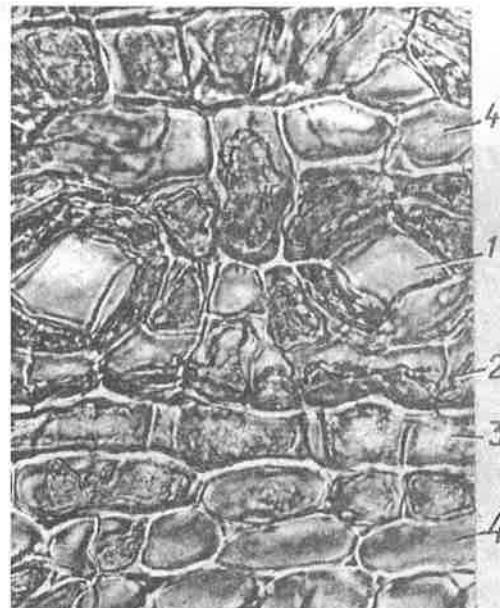


Рис. 1. Фрагмент первинної кори та центрального циліндра:

1 — схізогенні вмістища, 2 — смуги Каспарі, 3 — перицикл,
4 — паренхіма

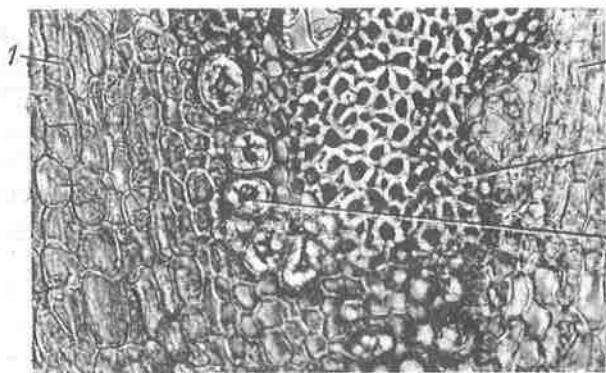


Рис. 2. Фрагмент вторинної ксилеми:
1 — серцевинний промінь, 2 — склеренхіма, 3 — драбинчасті судини з інуліном

судин, але перетворюється у центрі кореня на склеренхіму.

Коли корінь уже розвинутий, тоді у первинній ксилемі утворюється паренхіма, яка росте і розсуває прото- та метаксилему на окремі ділянки.

У бічних коренів першого порядку, як і у головного кореня, зберігається первинна кора, але вже розрізняються екзо- та мезодерма. Поміж мезодермою та екзодермою або в мезодермі спостерігаються молочники, які простягаються вздовж усього кореня. Молочники накопичують жовто-коричневий вміст (рис. 3, 4). Раніше в сировині рапонтикума сафлоровидного ця діагностична ознака не спостерігалась [4, 14].

В ендодермі первинної кори помітні смуги (пояски) Каспарі, а над ендодермою є переривчасте кільце схізогенних вмістищ (рис. 1). Цю діагностичну ознаку також раніше не визначали [5, 7, 13].

За ендодермою розташовується центральний циліндр. Він розпочинається шаром перициклу, клітини якого трохи витягнуті за окружністю, а стінки потовщуються. Кільце вторинної флоеми широке, в ньому помітні широкі серцевинні промені, які починаються у вторинній ксилемі. Провідні елементи флоеми такі ж, як і у головного кореня.

Камбіальне кільце складається з 2—3 шарів клітин. Кільце вторинної ксилеми міцне, утворене склеренхімою, серед якої розповсюджені рідкі, одношарові

елементів не виявлено. В напрямку до центру біля судин рідко зустрічається склеренхіма (рис. 2).

У центрі кореня знаходить- ся тонкостінна велика паренхіма, яка містить інулін, а також зустрічаються драбинчасті судини протоксилеми і ділянки склеренхіми метаксилеми.

Встановлено, що первинна ксилема (протоксилема) 4—5-променева, її судини у променях нечисленні (3—4), кільчасто-спіральні. Метаксилема не утворює

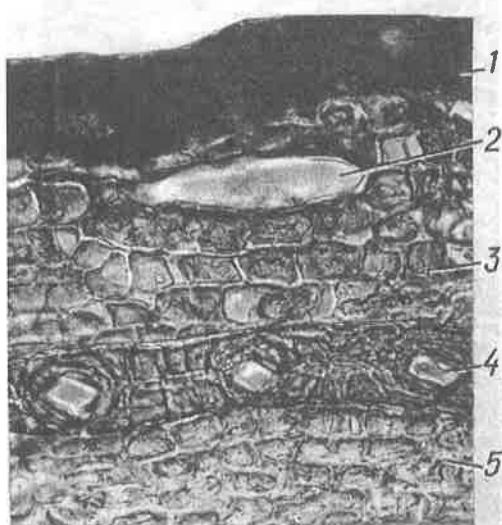


Рис. 3. Поперечний зріз первинної кори:
1 — перидерма, 2 — молочник на поперечному зрізі, 3 — корова паренхіма, 4 — схізогенні вмістища, 5 — ендодерма



Рис. 4. Молочник первинної кори на продоль-ному зрізі

промені драбинчастих судин. Як і у головному корені, в центрі кореня зберігається первинна ксилема, яка представлена прото- і метаксилемою.

Більш товсті бічні корені іноді мають будову, аналогічну головному кореню.

Бічні корені другого та інших порядків починаються від первинної ксилеми. Бічні корені другого порядку 1–1,5 мм у діаметрі, вони зберігають залишки епіблеми, а зовнішні стінки екзодерми потовщені, темно-коричневого кольору. Мезодерма — 5–8-шарова, клітини її паренхіми тонкостінні, утворюють невеликі міжклітинники, які часто містять інулін.

Ендодерма первинної кори одношарова, тонкостінна, на радіальних стінках добре помітні смуги (пояски) Каспари. У центральному циліндрі часто спостерігається пентархний, радіальний провідний пучок, в якому метаксилема також утворює склеренхіму. Ділянки первинної флоеми невеликі, слаборозвинуті.

Корені менше 1 мм у діаметрі і мають первинну будову, камбій у них не утворюється.

Вперше нами розглянуто ознаки придаткових коренів. Вони розвиваються від кореневища і за будовою відрізняються від інших коренів. Первинна ксилема — шестипроменева. Камбій утворює біля первинної ксилеми 1–2-склеренхімних широких кільця з рідкими і драбинчастими судинами, які чергуються з судинами протоксилеми. Потім вторинна ксилема розсувавсяться вторинними серцевинними променями, вони широкі і у вторинній флоемі розміщуються без будь-якої конфігурації. Серцеві промені ксилеми, як і в інших коренях, розділяють корінь на окремі стрічки, у яких переважає склеренхіма. У серцевинних променях цих коренів спостерігається радіальний розрив. Покривною тканиною є залишки первинної кори, зокрема мезодерма. Добре помітна ендодерма та розташовані над нею схізогенні вмістища, які утворюються також у вторинній флоемі. У придаткових коренях багато інуліну.

Кореневище має пучкову будову, воно вкрите перидермою. У первинній корі добре видна тільки паренхіма, ендодерма і перицикл не розрізнюються. Межа між первинною корою і центральним циліндром являє собою нещільне кільце схізогенних вмістищ, які розташовані над ендодермою. Вторинна кора представлена віялоподібно поширеними серцевинними променями та шатроподібними ділянками елементів флоеми. Елементи флоеми такі ж, як і в корені, але у флоемі на межі з серцевинними променями помітні невеликі схізогенні вмістища, які її оточують. На ділянках ксилеми переважає склеренхіма, а також рідкі, драбинчасті або поруваті судини. Первинна ксилема у вигляді окремих рідких спірально-драбинчастих судин прилягає до вторинної ксилеми.

Серцевина складається з паренхімних щільних, тонкостінних клітин які містять інулін. У парамедулярній зоні зустрічаються схізогенні вмістища з червоно-коричневим вмістом. У центрі серцевина частіше утворює розкіл, в якому теж накопичується інулін. Поряд з розколом утворюється порожнина. Ця анатомічна ознака відмічена вперше.

Слід зазначити, що раніше визначалися такі ознаки, як наявність дрізів оксалату кальцію, склереїд і товстостінної серцевини, чого ми не спостерігали ані в кореневищі, ані в головному та бічних коренях [4, 6 14].

Висновки

Встановлено загальні та відмінні діагностичні ознаки сировини рапонтикума. Вперше проведено диференціацію коренів (головний корінь, бічні та придаткові корені), а також їх анатомічне дослідження. Для кожного з них встановлено діагностичні ознаки.

Загальні ознаки:

- присутність в усіх тканинах коренів та кореневищ інуліну;

- наявність переривчастого кільця схізогенних вмістищ над ендодермою та окремих вмістищ серед елементів вторинної флоеми;
- широкі серцевинні промені, які розділяють вторинну флоему та ксилему на окремі стрічковидні ділянки;
- віялоподібне поширення серцевинних променів;
- переважання у вторинній ксилемі склеренхіми, серед якої розповсюджені нечисленні групи драбинчасто-поруватих судин.

Ознаки для коренів:

- протягом усього життя зберігається ендодерма та мезодерма первинної кори;
- для ендодерми специфічна наявність смуг (поясків) Каспарі;
- наявність молочників з жовто-коричневим вмістом у первинній корі;
- наявність радіального 4—6-променевого пучка;
- утворення у придаткових коренях склеренхімних кілець;
- утворення у центрі головного кореня центральної паренхіми, яка накриває інулін;
- наявність розколу та порожнини у придаткових коренях.

Ознаки для кореневища:

- наявність покривної тканини — перидерми;
- наявність розколу в серцевині;
- наявність схізогенних вмістищ.

1. Анищенко Е.А. // Раст. ресурсы. — 1977. — Т. XIII, Вып. 3. — С. 485—491.
2. Блинова К.Ф., Вандышев В.В., Комарова М.Н и др. Растения для нас. Справочное пособие / Под ред. Г.П. Яковлева и К.Ф. Блиновой. — Санкт-Петербург: Изд-во Учеб. книги, 1996. — 652 с.
3. Борейша М.С., Семенов Б.Я., Чекалинская И.И. Маралій корень (рапонтикум сафлоровидный). — Минск: "Ураджай", 1985. — 40 с.
4. Визначник рослин України. — К.: Урожай, 1965. — С. 654.
5. Государственная фармакопея СССР. — 10-е изд. — М.: Медицина, 1968. — 1078 с.
6. Дыгай А.М., Гольдберг Е.Д., Литвиненко В.И. и др. // Вестн. пробл. биологии и медицины. — 1998. — № 3. — С. 24—32.
7. Ладыгина А.А., Долгова Б.Я. Морфолого-анатомическое исследование лекарственного растительного сырья. Практикум по фармакогнозии. — М.: Медицина, 1966. — 182 с.
8. Лекарственные средства, применяемые в медицинской практике в СССР / Под ред. М.А. Клюева. — М.: Медицина, 1989. — 512 с.
9. Литвиненко В.И., Попова Н.В., Оккерт И.Л. // Фармац. журн. — 1997. — С. 86—88.
10. Литвиненко В.И., Попова Н.В., Оккерт И.Л. // Вестн. пробл. биологии и медицины. — 1997. № 12. — С. 134—142.
11. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — 10-е изд.: В 2 т. — М.: Медицина. 1988. — Т.1. — 624 с.
12. Положий А.В., Некратова Н.А. Биологические особенности растений, нуждающихся в охране. — Новосибирск: Наука, Сибир. отд-ние, 1986. — 256 с.
13. Попова Н.В., Литвиненко В.И., Дегтярева И.Л. Левзея сафлоровидная — источник получения биологически активных веществ. Состояние и перспективы современного лекарствоведения. — Ярославль, 1997. — С. 77.
14. Рапонтикум // Флора СССР. — 1959. — Т. 28. — С. 308.
15. Ширшова Т.И., Бурцева С.А., Пищунетлева Е.А. // Раст. ресурсы. — 1999. — Т. 35. — № 3. — С. 97—104.

Надійшла до редакції 19.04.2000.

В.И.Литвиненко, Н.В.Попова, Л.С.Картамазова, И.Д.Оккерт

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КУЛЬТИВИРОВАННОГО РАПОНТИКУМА САФЛОРОВИДНОГО (RHAPORTICUM CARTHAMOIDES (Wild.)DC.)

Действующая фармакопейная статья была создана для дикорастущих растений рапонтикума, хотя сейчас потребности медицинской промышленности удовлетворяются за счет культивированных растений. Поэтому возникла необходимость в пересмотре требований к сырью культивированного рапонтикума. С этой целью были проведены качественный анализ и анатомические исследования культивированного сырья рапонтикума.

SUMMARY

The functioning pharmacopoeia limit tests had been developed for the wild genus Rhaponticum carthamoides. But the pharmaceutical industry uses cultured plants and it's necessary to revise the requirements for cultured raw material of Rhaponticum carthamoides. We have been carried out qualitative and anatomical analysis of Rhaponticum carthamoides cultured raw material.

УДК 615.322:582.734.4

*O.A.ВАСИЛЬЄВА, аспірант, Л.С.КАРТАМАЗОВА, доц., В.М.КОВАЛЬОВ, проф.,
Т.О.КРАЧІКОВА, асистент*

ВИВЧЕННЯ АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ ПАГОНІВ ТА ЛИСТЯ ОЖИНИ СИЗОЇ

Національна фармацевтична академія України

Ожина сиза (*Rubus caesius*) родини розоцвітих (Rosaceae) — відома дикоросла і культурна плодово-ягідна рослина, досить поширенна в Україні, де найрозповсюдженішими є чотири дикорослих види. З них на Слобожанщині найчастіше зустрічається ожина сиза (*Rubus caesius*) та о. несійська (*R. nessensis*).

Вегетативні органи рослини містять значну кількість дубильних речовин, вітаміну С, а також органічні кислоти, похідні флавоноїдів, вітаміни К, Е, мінеральні речовини [1, 5].

Препарати з листя ожини вживають як в'яжуче при розладах роботи шлунка, катарах травного каналу, шлункових та клімактеричних кровотечах. Відварам листя у вигляді примочок лікують екземи та запалення шкіри, а також захворювання верхніх дихальних шляхів [2].

Для виявлення мікроскопічних діагностичних ознак вегетативних органів ожини сизої нами було вперше проведено мікроскопічний аналіз. Як об'єкти дослідження використали надземну частину ожини сизої, зібраної у Ботанічному саду НФАУ в жовтні 1999 р.

Досліджували суху, свіжу і консервовану рослинну сировину при малому (8x10) і великому (10x40) збільшеннях мікроскопа "Біолам", зрізи робили за загальноприйнятою методикою [3].

Експериментальна частина

Стебло. Верхня частина стебла округла, нижня — п'ятикутно-округла. Має перехідний тип будови. Стебло вкрите товстоствінною епідермою з дрібних багатогранних клітин з товстою кутикулою. Продихи округлі, аномоцитного типу, не мають визначеної орієнтації продихових щілин. Розташовані невеликими округлими смугами над ділянками паренхіми стебла з хлорофілом. Зустрічаються зализки, що мають довгу дворядну або однорядну ніжку і багатоклітинну головку з темним вмістом. Шипи, що характерні для стебла черешка листя та великих жилок листових пластинок, мають ропзенхімну вузькоклітинну епідерму, під якою розташовано шар склеренхіми.

Первинна кора складається з 4—5 шарів кутово-пластинчатої коленхіми, під якою розташована корова паренхіма, що має 2—3 шари невеликих округлих тонкостінних клітин з хлорофілом, які повздовжніми вузькими рядами входять у

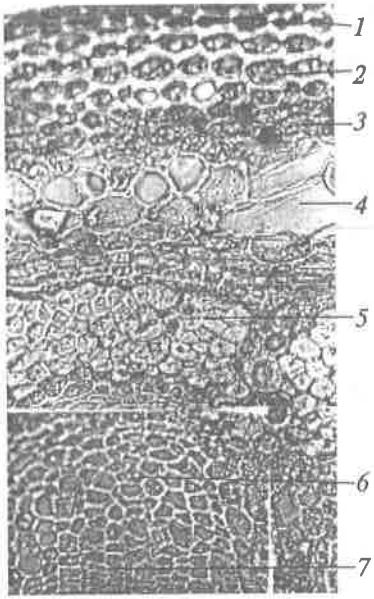


Рис. 1. Поперечний розріз пагонів ожини сизої:

1 — епідерма з кутикулою, 2 — коленхім, 3 — хлорофілоносна корова паренхіма, 4 — ендодерма, 5 — склеренхімне кільце, 6 — вторинна флоема, 7 — камбій

коленхіму. Другий шар корової коленхіми складається з 3—4 шарів великих і менших тонкостінних клітин, які містять, крім хлоропластів, крохмальні зерна, друзи та поодинокі кристали оксалату кальцію, і прилягає до ендодерми. Клітини ендодерми з потовщеними стінками. Центральний циліндр стебла має витягнуті за радіусом провідні пучки, які поділені прямими широкими багаторядними серцевинними променями і серцевиною. Луб центрального циліндра має перициклічне походження і утворює у стеблі хвилясте переривисте склеренхімне кільце. В нижніх відділах стебла кільце замикається склерейдою. Клітини склеренхімного кільця вузькі, здерев'янілі, з точковою порожниною завширшки від 6 до 10 клітин. Склерейди великі і маленькі з щілиновидними галузистими порами.

Тонкостінний луб, що розташований чашоподібними фрагментами, складається з великих ситовидних трубок і невеликих клітин луб'яної паренхіми. Камбій три—четиришаровий (рис. 1).

Вторинна ксилема має розсіяно-судинну структуру з перевагою трахеальних елементів. Судини великі, пористі, трахеальні елементи мають вузький отвір, серцевинні промені у провідних пучках, однорядні.

Первинна ксилема нечисленна. Судини її невеликі, спіральні. Серцевина, яка займає 1/3 стебла, за формуєю схожа на п'ятипроменеву зірку, але з округлими променями, що спрямовані на кутові пучки стебла. Останні у 2—3 рази більші, ніж інші, мають веретеноподібну форму.

Листя. Лист складний, складається з рахісу і простих черешкових листків, що відходять від нього.

Рахіс. Від стебла до основи рахісу проходять три коллатеральні провідні пучки. Місце кріплення рахісу коротке, плоске, підковоподібної форми. Над ним розташовані ниткоподібні прилистки. На рівні прилистків у рахісі спостерігається п'ять провідних пучків. Вище прилистків рахіс поступово стає округлим з невеликою борозенкою по його верхньому боку. Зсередини рахіс стає плоско-опуклим з трьома провідними пучками. Одна пара провідних пучків відсунута до кутів рахісу, а друга зливається з нижнім центральним пучком. Близче до листових пластинок рахіс стає трикутно-округлої форми, а між трьома пучками по колу утворюється кілька менших провідних пучків. До кожного черешка листка з рахісу, як і з рахісу у стебло, входять по три провідних пучки, але у середній і верхній частині черешка провідні пучки разгалужуються до 5—7.

Оскільки черешки листків короткі, пучки не зливаються, як у рахісу, а переходять до листової пластинки. У центральній жилці листка спостерігається тільки один пучок.

Епідерма рахісу складається з маленьких багатогранних товстостінних клітин, рідко зустрічаються продихи аномоцитного типу. Трихоми рахісу нечисленні, схожі на трихоми стебла, але найчастіше зустрічаються одноклітинні волоски. Під епідермою розташовані 3—4 шари кутово-пластинчастої коленхіми, яка повністю оточує рахіс. До коленхіми прилягають два шари округлих клітин хлорофілоносної паренхіми. Основну масу рахісу становить паренхіма, подібна за будовою серцевині стебла, серед якої розташовані провідні пучки. В оточуючих клітинах провідних пучків рахісу зустрічаються друзи і поодинокі

кристали оксалату кальцію. Ксилема у пучках промениста, судини спіральні і пористі. Серцевинні промені ксилеми складаються з одного ряду дрібних паренхімних клітин. Флоема подібна флоемі стебла. Розташована біля тонкостінного лубу склеренхіма представлена невеликим ділянками, які поділені великими клітинами паренхіми. Будова черешків листків така ж сама, як у рахісу.

Прилисники рахісу густо покриті простими довгими волосками і короткими одноклітинними товстостінними гострокінцевими волосками та залозками.

Листова пластинка. Має дорсивентральний тип будови. Верхній епідерміс злегка звивистостінний. Клітини з потовщеннями оболонками, часто мають коричневий вміст. Продихів немає. Трихоми розташовані зрідка, по жилках. Вони представлені одноклітинними або пучковими волосками, або залозками. Нижній епідерміс звивистостінний з тонкостінних дрібних клітин з великими видовженими продихами аномоцитного типу, густо вкритий повстистоподібним опушненням з пучковозірчастих волосків (рис. 2).

Пучкові волоски 4–8-клітинні біля основи, клітини їх з'єднані тільки у основи, інша їх частина відхиляється й утворює довгу променеву зірочку. Залозки зустрічаються найчастіше по жилках (рис. 3).

Мезофіл стовпчиковий, дворядний, займає 2/3 пластинки. Клітини його видовжені, вузькі, тонкостінні, досить часто зустрічаються дуже великі друзи. Губчастий мезофіл складається з чотирьох шарів менших паренхімних клітин, які утворюють невеликі міжклітинники. Головна і великі бічні жилки сильно виступають зі споду листка. На верхньому боці листка спостерігається невелика борозенка. Епідерма над жилками складається з вузьких прямостінних паренхімних або прозенхімних клітин без продихів, але з більшою кількістю трихом. Будова провідних пучків подібна будові провідних пучків рахісу. Зі споду жилки залежно від її розміру під епідермою розташовано від одного до чотирьох шарів кутової коленхіми. З верхнього боку жилок над провідними пучками знаходяться невеликі ділянки коленхіми. Маленкі жилки листової пластинки проходять під першим шаром палісадної паренхіми. В мезофілі листка, особливо біля провідних пучків, зустрічаються друзи і кристали оксалату кальцію різної форми.

Таким чином встановлено загальні діагностичні ознаки досліджуваних органів: шипи складаються з прозенхімної епідерми, широкого шару склеренхіми, яка оточує товстостінну паренхіму; прості довгі товстостінні гострокінцеві одноклітинні волоски часто з'єднуються у 2–8-клітинні пучкові довгопроменеві зірки; залозки

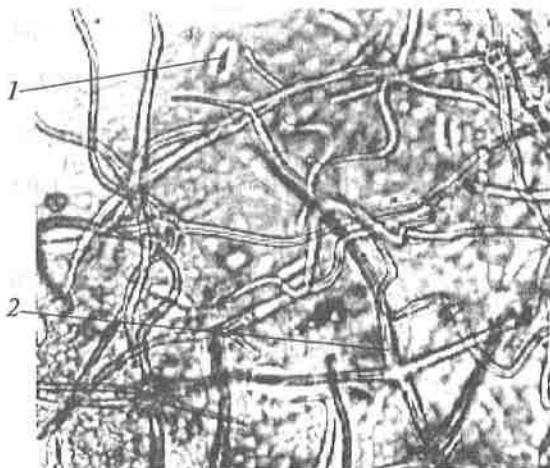


Рис. 2. Зірчасті волоски листя ожини сизої:
1 – продихи віномоцитного типу, 2 – зірчастий волосок

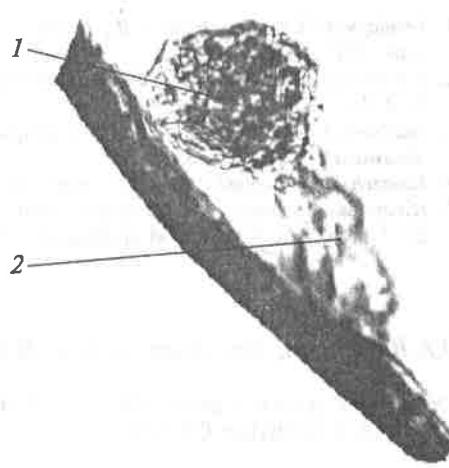


Рис. 3. Залозка листа ожини сизої:
1 – багатоклітинна головка, 2 – ніжка залозки

складаються з дворядної багатоклітинної ніжки і округлої або видовженої багатоклітинної головки; паренхіма стебла і рахису складається з трьох видів клітин: дрібних хлорофілоносних, великих тонкостінних і дрібних товстостінних; наявність дріз різної форми, поодиноких кристалів оксалату кальцію.

Для стебла характерні: — перехідний тип будови, округлий за формуою у верхній та п'ятикутноокруглий в нижній частині з великими веретеноподібними пучками в кутах; багатогранна, дрібноклітинна з потовщеною кутикулою епідерма має рідкі аномоцитного типу продихи без визначені орієнтації, які розташовані над хлорофілоносними ділянками; кутово-пластинчаста коленхіма з розташованими в ній хлорофілоносними ділянками корової паренхіми; добре визначена ендодерма первинної кори, переривчаста у верхній і з'єднана склерейдами у середній та нижній частинах у перициклічне склеренхімне кільце; чашоподібної форми вторинна флоема у пучках, яка складається з великих ситовидних трубок і дрібно-клітинної луб'яної паренхіми; великі пористі судини і дрібні трахеальні елементи вторинної ксилеми; зірчастої форми серцевина, орієнтована округлими променями на ребра, що складаються з двох видів клітин — великих тонкостінних і великих товстостінних, які тягнуться ланцюжками вздовж стебла.

Для листка характерні: — своєрідне розгалуження провідних пучків уздовж рахису і черешків; наявність біля рахису нитковидних прилисників, густо вкритих трихомами; верхня епідерма злегка звивистостінна, товстостінна, без продихів, з рідкими трихомами; нижня епідерма звивистостінна з тонкостінних клітин з великими аномоцитного типу продихами, з повстистоподібним опущенням пучковозірчастими волосками і залозками, переважно по жилках; дворядний стовпчиковий і чотирирядний стовпчиковий мезофіл.

Висновки

1. За допомогою мікроскопічного аналізу надземних органів ожини сизої встановлено загальні діагностичні ознаки шипів, волосків, залозок, паренхіми стебла і рахису.
2. Встановлено характерний тип будови стебла та особливості епідерми, корової паренхіми, ендодерми первинної кори, вторинної флоеми, вторинної ксилеми та серцевини.
3. Для листка вивчені ознаки провідних пучків, прилисників, верхньої та нижньої епідерми, мезофілу .

1. Бондарчук Л.І., Соломаха Т.Д., Ілляш А.М. та ін. Атлас медоносних рослин України. — К.: Урожай, 1993. — 272 с.
2. Бандюкова В.А., Василенко Ю.К., Доркина Е.Г. и др. // Материалы Междунар. конф. — К., 1997. — С. 374—377.
3. Долгова А.А., Ладыгина Е.Я. Руководство к практическим занятиям по фармакогнозии. — М.: Медицина, 1977. — 255 с.
4. Ковалев В.Н., Сербин А.Г. 1000 рецептов из лекарственных трав. — К.: НПО «Альфа», 1981. — 136 с.
5. Лікарські рослини. Енциклопедичний довідник / За ред. акад. АН УРСР А.М. Гродзинського. — К.: Голов. ред. УРЕ ім. М.П. Бажана, 1991. — 334 с.

Надійшла до редакції 11.07.2000.

O.A. Васильева, Л.С. Каримазова, В.Н. Ковалев, Т.А. Красникова

ИЗУЧЕНИЕ АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ПОБЕГОВ И ЛИСТА ЕЖЕВИКИ СИЗОЙ

В результате проведенных анатомических исследований установлены общие и отличительные микроскопические диагностические признаки надземных органов ежевики сизой. Установленные диагностические признаки могут быть использованы при разработке НТД.

O.A.Vasilyeva, L.S.Kartmazova, V.M.Kovalyov, T.O.Krasnikova

RESEARCH OF THE ANATOMIC STRUCTURE OF THE LEAVES
AND SHOOTS OF EUROPEAN DEWBERRY

SUMMARY

The present anatomical research deals with questions of the microdiagnostic common and distinctive features of the leaves and shoots of European dewberry. The established anatomical diagnostic peculiarities could be used in working out of the normative technical documentation.

У КОМІТЕТІ З КОНТРОЛЮ ЗА НАРКОТИКАМИ
ПРИ МОЗ УКРАЇНИ

До уваги керівників закладів охорони здоров'я України

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ № 27/466 від 27.06.2000 р.

Комітет з контролю за наркотиками при МОЗ України повідомляє, що зареєстрований препарат (р.№ 2956 від 24.03.1998 р.) “ПРОДЕЇН 30” табл № 100 (складу: парацетамол 500 мг, кодеїн 30 мг) виробництва фірми “Санофі Вінтроп” (Великобританія) підлягає контролю з боку Комітету у сфері експортно-імпортних операцій. Експорт-імпорт даного препарату можливий лише за наявності відповідного сертифікату Комітету.

Брати участь у сфері обігу препарату “ПРОДЕЇН 30” дозволяється підприємствам (організаціям) всіх форм власності.

Аптечна мережа здійснює відпуск препарату “ПРОДЕЇН 30” за рецептурним бланком форми № 1 у кількості 10 табл (за одним рецептурним бланком); рецептурні бланки форми № 1 повинні бути додатково завірені печаткою “Для рецептів”. Препарат підлягає предметно-кількісному обліку, термін зберігання зазначених рецептурних бланків — 1 рік.

Голова Комітету

В.Г.БЄЛЯВСЬКИЙ

ДО СТВОРЕННЯ ДЕРЖАВНОГО ДЕПАРТАМЕНТУ З КОНТРОЛЮ ЗА ЯКІСТЮ, БЕЗПЕКОЮ ТА ВИРОБНИЦТВОМ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ І ВИРОБІВ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

*Постанова Кабінету Міністрів України
від 5 червня 2000 р. № 917, Київ*

Про затвердження Положення про Державний департамент з контролю за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів і виробів медичного призначення

Кабінет Міністрів України постановляє:

Затвердити Положення про Державний департамент з контролю за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів і виробів медичного призначення (додається).

Прем'єр-міністр України

В. ЮЩЕНКО

Положення про Державний департамент з контролю за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів і виробів медичного призначення

1. Державний департамент з контролю за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів і виробів медичного призначення (далі — Державний департамент) є урядовим органом державного управління, що діє у складі МОЗ та йому підпорядковується.

2. Державний департамент у своїй діяльності керується Конституцією та законами України, актами Президента України і Кабінету Міністрів України, цим Положенням та наказами МОЗ.

У межах своїх повноважень Державний департамент організовує виконання законів та інших нормативно-правових актів, здійснюює систематичний контроль за їх реалізацією.

Державний департамент узагальнює практику застосування законодавства з питань, що належать до його компетенції, розробляє пропозиції щодо вдосконалення цього законодавства та в установленому порядку вносить їх МОЗ.

3. Основними завданнями Державного департаменту є:

управління та контроль за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів, у тому числі діючих речовин (субстанцій), допоміжних речовин, лікарської рослинної сировини та лікувальної косметики, імунобіологічних препаратів, біоматеріалів, медичної техніки та виробів медичного призначення (далі — продукція);

забезпечення державного контролю за експортом, імпортом, оптовою та роздрібною реалізацією, обігом, зберіганням, застосуванням, утилізацією та знищеннем продукції;

участь у розробці та реалізації державної політики у сфері виробництва продукції та забезпечення нею населення і закладів охорони здоров'я.

4. Державний департамент відповідно до покладених на нього завдань:

1) в межах своїх повноважень визначає порядок, організовує і здійснює державну реєстрацію та перереєстрацію продукції,крім лікарських засобів;

2) визначає порядок, організовує і здійснює доклінічне вивчення та клінічні випробування продукції,крім лікарських засобів;

3) визначає порядок, організовує і здійснює нормативно-технічну, технологічну, інформаційно-патентну, медико-біологічну, токсикологічну, санітарно-гігієнічну, хіміко-аналітичну експертизу, спеціалізовану оцінку продукції та інші види експертних робіт з визначення якості та безпеки продукції;

4) розробляє, визначає порядок ведення Державної фармакопеї України, Державного реєстру медичної техніки та виробів медичного призначення, Державного реєстру імунобіологічних препаратів, веде та перевидає їх;

5) визначає уповноважені установи для проведення спеціалізованої оцінки, експертиз, випробувань тощо, передбачених у разі реєстрації та сертифікації продукції, акредитації, атестації, ліцензування підприємств, установ, організацій, які займаються виробництвом, експортом, імпортом, оптовою та роздрібною реалізацією, обігом, зберіганням, застосуванням, утилізацією та знищеннем продукції, а також клінічні бази для проведення клінічних випробувань продукції;

- 6) встановлює вимоги до умов проведення окремих досліджень доклінічного вивчення, а також порядок проведення експертиз матеріалів доклінічного вивчення продукції, крім лікарських засобів;
- 7) визначає спеціалізовані лікувально-профілактичні заклади з проведення клінічних випробувань продукції, крім лікарських засобів, встановлює порядок проведення експертизи матеріалів клінічних випробувань, затверджує Положення про комісії з питань етики, приймає рішення про затвердження програми клінічних випробувань та їх проведення;
- 8) приймає рішення про припинення клінічних випробувань продукції, крім лікарських засобів, у разі виникнення загрози здоров'ю або життю пацієнта (добровольця) у зв'язку з їх проведением, а також у разі відсутності чи недостатньої ефективності її дії, порушення етичних норм тощо;
- 9) визначає необхідність і узгоджує програми випробувань оцінки якості та безпеки продукції, розробляє нормативно-правові акти з цих питань;
- 10) розробляє та затверджує переліки продукції, що підлягає державній реєстрації;
- 11) розробляє та затверджує ліцензійні умови та видає суб'єктам підприємницької діяльності ліцензії на:
- виготовлення (виробництво), оптову, роздрібну реалізацію лікарських засобів;
 - діяльність підприємств-виробників, що пов'язана з обігом (крім ввезення в Україну, вивезення з України) наркотичних засобів, психотропних речовин, включених до Переліку наркотичних засобів психотропних речовин і прекурсорів, з обігом яких пов'язана діяльність, що підлягає ліцензуванню, а також прекурсорів, зазначених у списку № 1 таблиці IV цього переліку;
- 12) у порядку, встановленому законодавством, здійснює сертифікацію продукції та систем якості; розробляє і погоджує переліки продукції, що підлягає обов'язковій сертифікації, визначає терміни її запровадження, організовує та проводить атестацію виробництва; проводить роботи з визначення результатів сертифікації продукції, що імпортуються;
- 13) визначає порядок, організовує та проводить акредитацію підприємств, установ, організацій, що здійснюють оптову та роздрібну реалізацію продукції; визначає уповноважену установу для підготовки висновків експертів щодо проведення акредитації та віднесення закладів до відповідної категорії або про відмову в акредитації;
- 14) посередній контролює лікарські засоби та імунообіологічні препарати;
- 15) розробляє правила утилізації та знищення неякісної продукції;
- 16) визначає порядок та надає дозволи на застосування діючих речовин (субстанцій), допоміжних речовин і пакувальних матеріалів для виробництва продукції;
- 17) встановлює періодичність і порядок здійснення контролю за якістю та безпекою продукції;
- 18) організовує проведення експертизи та погоджує нормативно-технічну і аналітично-нормативну документацію з виробництва продукції, технологічні регламенти тощо;
- 19) розробляє та затверджує галузеві стандарти, здійснює контроль за їх додержанням;
- 20) розробляє і затверджує вимоги до виробництва, контролю за обігом і зберіганням, оцінки якості та безпеки продукції і здійснює контроль за їх виконанням;
- 21) встановлює загальні вимоги до матеріально-технічної бази для виробництва продукції, для проведення виробничого контролю за їх якістю, а також технологічних регламентів;
- 22) здійснює контроль за виробництвом продукції та додержанням умов якості та безпеки продукції;
- 23) затверджує документацію, яка визначає показники якості та безпеки вітчизняної та іноземної продукції та методи їх контролю, в тому числі фармакопейні статті тощо;
- 24) проводить спеціалізовану оцінку результатів випробувань в галузі біотехнології;
- 25) бере участь і розробляє проекти державних програм з контролю за якістю та безпекою продукції;
- 26) встановлює порядок, організовує і проводить атестацію та акредитацію лабораторій з аналізу якості та безпеки продукції;
- 27) забезпечує у межах своєї компетенції дотримання принципів біологічної та медичної етики у процесі наукових досліджень, експертиз, випробувань тощо;
- 28) здійснює в межах, визначених МОЗ, управління майном підприємств, установ та організацій, що належать до сфери управління МОЗ;
- 29) організовує постачання медичної та мікробіологічної продукції для державних потреб;
- 30) розробляє і реалізує цільові програми розвитку медичної та мікробіологічної промисловості;
- 31) проводить інформаційно-аналітичну діяльність відповідно до покладених на нього функцій;
- 32) забезпечує у межах своєї компетенції реалізацію державної політики стосовно державної таємниці, контроль за її збереженням;
- 33) здійснює в межах своїх повноважень заходи щодо адаптації законодавства України з питань якості та безпеки продукції до законодавства Європейського Союзу;
- 34) інформує громадськість з питань оцінки якості та безпеки продукції;
- 35) виконує інші функції, необхідні для виконання покладених на нього завдань.
5. Державний департамент має право:
- одержувати в установленому порядку від центральних та місцевих органів виконавчої влади, органів місцевого самоврядування інформацію, документи та матеріали, необхідні для виконання покладених на нього завдань;
- в установленому порядку у разі порушення вимог законодавства, нормативно-технічної документації, ліцензійних умов тощо зупиняти виробництво, забороняти оптову та роздрібну реалізацію продукції підприємствами, установами і організаціями незалежно від форм власності;

здійснювати контроль, проводити перевірки та інспекції з питань, що належать до його компетенції;

приймати рішення про вилучення з обігу продукції, що не відповідає вимогам, визначеним нормативно-правовими актами;

приймати рішення про зупинення, припинення, поновлення дії чи анулювання (скасування) ліцензій, дозволів, сертифікатів, реєстраційних посвідчень, свідоцтв про державну реєстрацію;

залучати в установленому порядку спеціалістів центральних та місцевих органів виконавчої влади, вітчизняних та іноземних вчених, фахівців і експертів, а також підприємства, установи та організації (за погодженням з їх керівниками) для розгляду і вирішення питань, що належать до його компетенції;

самостійно або разом з підприємствами, установами і організаціями утворювати, реорганізовувати та ліквідовувати в установленому порядку підприємства, установи, організації, лабораторії з контролю за якістю та безпекою продукції тощо;

призначати та звільнювати з посади керівників органів, підприємств, установ та організацій, що підпорядковані йому;

скликати в установленому порядку наради з питань, які належать до його компетенції.

6. У Державному департаменті, з урахуванням специфіки його діяльності, можуть утворюватися комісії, науково-експертні та консультивативні ради, робочі групи тощо, а також інші дорадчі та консультивативні органи. Склад цих органів і положення про них затверджує голова Державного департаменту.

7. Державний департамент у процесі виконання покладених на нього завдань взаємодіє з центральними та місцевими органами виконавчої влади, органами Автономної Республіки Крим, органами місцевого самоврядування, а також відповідними органами інших держав і міжнародними організаціями.

8. Державний департамент у межах своїх повноважень на основі та на виконання актів законодавства видає накази організаційно-розпорядчого характеру, організовує і контролює їх виконання.

9. Державний департамент очолює голова, який призначається на посаду та звільнюється з посади Кабінетом Міністрів України за поданням Міністра охорони здоров'я.

Голова Державного департаменту є членом колегії МОЗ.

Голова Державного департаменту має трьох заступників, в тому числі одного першого, які призначаються на посаду та звільняються з посади Кабінетом Міністрів України за поданням Міністра охорони здоров'я, погодженим з головою Державного департаменту.

Голова Державного департаменту:

здійснює керівництво Державним департаментом і несе персональну відповідальність перед Кабінетом Міністрів України і Міністерством охорони здоров'я за виконання покладених на Державний департамент завдань;

призначає на посади та звільняє з посад керівників структурних підрозділів та інших працівників Державного департаменту;

розподіляє обов'язки між своїми заступниками, керівниками структурних підрозділів Державного департаменту, визначає ступінь їх відповідальності;

притягає до дисциплінарної відповідальності керівників структурних підрозділів та інших працівників Державного департаменту;

підписує видані у межах повноважень Державного департаменту накази, організовує перевірку їх виконання;

затверджує положення про структурні підрозділи Державного департаменту;

здійснює інші повноваження, передбачені законодавством та цим Положенням.

10. Державний департамент для реалізації покладених на нього завдань може за погодженням з Міністром охорони здоров'я утворювати територіальні органи у межах граничної чисельності працівників Державного департаменту. Призначення на посади і звільнення з посад керівників цих органів та затвердження положень про територіальні органи здійснюється головою Державного департаменту.

11. У Державному департаменті може утворюватися колегія у складі голови Державного департаменту, його заступників та керівників структурних підрозділів Державного департаменту. Персональний склад колегії затверджується Міністром охорони здоров'я.

Рішення колегії проводиться у життя наказами Державного департаменту.

12. Границну чисельність працівників та структуру Державного департаменту затверджує Міністр охорони здоров'я в межах граничної чисельності працівників МОЗ, затвердженої Кабінетом Міністрів України.

13. Штатний розпис, кошторис доходів і видатків Державного департаменту затверджує голова Державного департаменту за погодженням з Міністром охорони здоров'я та Мінфіном.

14. Державний департамент утримується за рахунок державного бюджету в межах коштів, передбачених на утримання МОЗ.

15. Умови оплати праці працівників Державного департаменту визначаються Кабінетом Міністрів України.

16. Державний департамент є юридичною особою, має самостійний баланс, печатку із зображенням Державного Герба України і своїм найменуванням.

УДК 615Л5.92 (Варченко)

ВІТАЛІЮ ГРИГОРОВИЧУ ВАРЧЕНКУ — 50 РОКІВ

27 червня 2000 р. фармацевтична громадськість України вітала Віталія Григоровича ВАРЧЕНКА — відомого керівника фармацевтичної галузі — з 50-річчям.

Свою трудову діяльність В.Г.Варченко розпочав у 1972 р., після закінчення Харківського фармацевтичного інституту, на посаді заступника завідувача відділом Бориспільської центральної республіканської аптечної бази ГАПУ МОЗ України. Короткий час працював заступником завідувача відділом Центрального аптечного складу обласного аптечного управління, звідки у 1974 р. перейшов на роботу до Головного аптечного управління МОЗ України, де працював до 1991 р. спочатку на посаді товарознавця, потім — на посаді інспектора-провізора, старшого, а згодом і головного інспектора.

На початку 90-х років розпочалося становлення медичної промисловості України. Необхідно було створювати нові підприємства, по крихтах збирати те, що залишилось у спадщину, робити перші кроки щодо реєстрації лікарських засобів в Україні, організовувати експертні органи — Фармакопейний та Фармакологічний комітети, розробляти список № 1 — життєво необхідних лікарських препаратів і забезпечувати ними населення. У зв'язку з виникненням нових приватних фірм з виробництва та реалізації лікарських засобів треба було провадити їх інспектування, контролювати якість препаратів, що надходять на фармацевтичний ринок України.

Саме в ці часи проявилися великі організаторські здібності Віталія Григоровича. Він поставив собі за мету налагодити в Україні виробництво лікарської рослинної сировини, тобто її вирощування й заготівлю. І перш ніж був створений Український державно-акціонерний консорціум “Укрфітотерапія” йому довелося докласти багато сил та енергії, вирішуючи найрізноманітніші організаційні питання в Міністерстві охорони здоров’я, Мінекономіки, по колгоспах та радгоспах.

У 1993 р. Віталій Григорович очолив новостворене Управління медичною промисловістю МОЗ України, а в 1995 р. його було призначено на посаду заступника голови Державного комітету України з медичної та мікробіологічної промисловості. У ці роки В.Г.Варченко віddaє всі сили, здібності і наснагу удосконаленню організації роботи галузі, приділяє значну увагу створенню нормативної бази з організації лікарського забезпечення в Україні, виробництва та реалізації готових лікарських засобів, бере безпосередню участь у розробці Закону України “Про лікарські засоби”, створенні контрольно-дозвільних органів з цих питань на території України, адаптації вимог до виробництва та реалізації вітчизняних ліків у країнах СНД.

За його сприянням поновлюються втрачені зв’язки з виробниками субстанцій з країн СНД та встановлюються нові, координується діяльність українських підприємств — виробників медичних препаратів з питань впровадження у виробництво вимог GLP/GMP, що надійно забезпечують якість продукції, тощо.



Наполеглива праця В.Г.Варченка та інших керівників фармацевтичної галузі дала плідні результати — фармацевтична галузь України вийшла зі своєю продукцією на фармацевтичний ринок країн СНД.

У 1996 р. В.Г.Варченко поряд з роботою у Держкоммебіопромі очолив Міждержавну комісію з питань сертифікації, стандартизації та контролю якості лікарських засобів, виробів медичного призначення і медичної техніки країн СНД. На якийсь час Україна стала лідером з питань реєстрації, стандартизації, ліцензування лікарських засобів серед країн СНД.

Проте життя висуває нові і нові вимоги перед охороною здоров'я. І ось уже Віталію Григоровичу доручено піднести на новий виток розвитку чи не найскладнішу дільницю — Державну інспекцію України з контролю якості лікарських засобів.

Тепер уже постало питання про впровадження у виробництво умов GMP, відповідність продукції, що випускається, міжнародним стандартам, жорстку конкуренцію на фармацевтичному ринку. Щоб лікарські препарати були ефективними, безпечними та якісними, треба здійснювати контроль якості сировини та лікарських засобів на всіх етапах їх виробництва, починаючи з розробки, створення, реєстрації і кінчаючи реалізацією готової продукції. Кредо В.Г.Варченка — створити систему виробництва та реалізації лікарських засобів, яка б не допускала випуску неякісної продукції.

В.Г.Варченко — провізор вищої кваліфікації, цілеспрямований принциповий організатор. За майже 30 років роботи на фармацевтичній ниві він виявив себе висококвалікованим фахівцем, досвідченим керівником, за що нагороджений урядовими нагородами.

Завдяки великій працездатності і принциповості у вирішенні питань, глибокій людяності й інтелігентності Віталій Григорович користується заслуженим авторитетом та повагою серед керівників і рядових працівників системи охорони здоров'я України.

Фармацевтична громадськість України вітає велимишановного ювіляра з п'ятдесятиріччям і зичить йому здоров'я та щастя, а також мужності і терпіння, наполегливості й оптимізму на обраному шляху.

*Фармацевтична громадськість України
Колеги та друзі
Редколегія "Фармацевтичного журналу"*

*Редколегія журналу щиро вітає
фармацевтичну громадськість України
з професійним святом!*

*Зичимо Вам здоров'я, щастя, достатку й добробуту,
а також успішної діяльності
на фармацевтичній ниві.*

АМОКСИЛ-КМП

Напівсинтетичний пенициліновий антибіотик широкого спектра дії. Препарат для стартової антибактеріальної терапії найбільш розповсюдженых в амбулаторній практиці інфекцій

*Перший ключ
до вирішення
проблеми...*



ВАТ “КІЇВМЕДПРЕПАРАТ”

Україна, 01032, Київ
вул. Саксаганського, 139,
тел.: (044) 246-8863, 221-1924;
тел./факс: 216-1474, 245-7049

ГЕРПЕВІР

*Профілактика та лікування
вірусних інфекцій, викликаних вірусами простого герпесу
1 і 2 типів, вірусами вітряної віспи й оперізуючого лишая*



ВАТ “КІЇВМЕДПРЕПАРАТ”

Україна, 01032, м. Київ,
вул. Саксаганського, 139,
тел.: (044) 246-8863, 221-1924;
тел./факс: (044) 216-1474, 245-7049