

ISSN 0367 — 3057

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

2 · 2001

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 ІА України (заступник головного редактора), О.М. ГРИЦЕНКО, д-р фармац. наук, академік МАІ, Б.П. ГРОМОВИК, канд. фармац. наук, Ю.І. ГУБСЬКИЙ, д-р мед. наук, академік УАНП і НАН України, С.І. ДІХТЯРЬОВ, 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. КОРІТNIЮК, 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. МЕЩІШЕН, 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. КОНЄВ, 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. ТРІНУС, д-р мед. наук, І.С. ЧЕКМАН, д-р мед. наук, чл.-кор. НАН і АМН України, В.Т. ЧУМАК, канд. хім. наук

*Вельмишановні керівники
фармацевтичних підприємств,
аптечних та медичних закладів!*

*Триває передплата
на “ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ”
на друге півріччя 2001 року*

*Передплату можна оформити
у місцевих відділеннях зв’язку
або через редакцію журналу*

Індекс журналу — 74522

Контактний телефон (044) 244-28-92

Редакція

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

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2

Двомісячний
науково-практичний журнал

ЗАСНОВАНІЙ 1928 р.

БЕРЕЗЕНЬ – КВІТЕНЬ

2001 • Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

ЗМІСТ

ОБГОВОРЮЄМО ПРОЕКТ ЗАКОНУ УКРАЇНИ

"ПРО ФАРМАЦЕВТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ"

Проект Закону України "Про фармацевтичну діяльність"	3
--	---

МЕНЕДЖМЕНТ ТА МАРКЕТИНГ І ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

Зарічна Т.П., Степанов В.О. Порівняльний аналіз класичного фармацевтичного та сіткового парафармацевтичного маркетингів.....	14
Громовик Б.П., Кухар О.О. Дослідження вітчизняного ринку оральних гормональних препаратів для постійної та безперервної контрацепції.....	17
Посилкіна О.В., Сагайдак Р.В. Особливості реалізації логістичного підходу до управління матеріальними ресурсами в умовах хіміко-фармацевтичних підприємств.....	23
Багірова В.Л., Сбоєва С.Г., Локатін П.В., Лоскутова Е.Є., Глембоцька Г.Т., Савельєва З.А. Еволюція і методологія сучасного фармацевтичного маркетингу.....	27

ІНФОРМАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ У ФАРМАЦІЇ

Заліська О.М., Парновський Б.Л., Герболка Н.Л. До створення бази даних з фармакоінформатики.....	36
--	----

ФАРМАЦЕВТИЧНА ПРАКТИКА: ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

Саутенкова Н.Л. Організація роботи в датській аптекі.....	41
Глембоцька Г.Т. Система фармацевтичної допомоги в Нідерландах.....	43

КОНГРЕСИ. З'ЇЗДИ. КОНФЕРЕНЦІЇ

Д'Емануель Ентоні. Інтернет: що повинен знати фармацевт?.....	48
---	----

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Ісаєв С.Г., Зупанець І.А., Павлій О.І. Синтез, будова та біологічна активність D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот.....	53
Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С., Троцько Н.Я. Синтез 2,4-діоксотіазолідин-3-ацетатної кислоти та її 5-ариліденпохідних – перспективних "Building blocks" для комбінаторної хімії....	57
Альхразі Х., Авад Н. Синтез та антибактеріальна активність D-(+)-трео-1-(п-нітрофеніл)-1,3-діоксізопропіламідів 4-R-5,6-діоксо-1,2,4-триазин-3-карбонової кислоти.....	61
Горішній В.Я., Демчук І.Л., Нектегаєв І.О., Черпак О.М. Синтез та властивості амідів карбонових кислот роданінового ряду.....	64
Сур С.В., Дідух І.Р., Герасимчук Т.В. Розробка методу ідентифікації та визначення головних активних компонентів в мазях "Аналгол" та "Аналголан" за допомогою газорідинної хроматографії.....	67
Голуб А.Г., Трохимчук В.В., Коритнюк Р.С., Хомутецька Н.І. Вплив технологічних факторів на якість вітамінних очних крапель.....	71
Шаповалов В.В., Шаповалова В.О., Друшлякова Л.В. Розробка складу і технології комбінованого лікарського засобу для кардіології.....	75
Гудзь Н.І., Коритнюк Р.С., Мусянович В.М., Кучинська І.В., Гульна В.С. Вплив режиму стерилізації на стабільність розчину для перitoneального діалізу.....	80
Штойко Н.Є., Зіменковський Б.С., Ільницький І.Г., Казьмірчук Г.В., Чуловська У.Б. Антитуберкульозна активність 4,5-заміщених 1,3-тіазолідону-2 та кореляція структури – дії.....	84





Ковальова А.М., Комісаренко С.М., Комісаренко А.М. Дослідження інгібуючої дії на ліпазу фурокумаринів та фурохромонів і порівняння її з іншими видами біологічної активності.....	89
Яковлєва Л.В., Цубанова Н.А. Вивчення гострої та специфічної токсичності гранул вендропіну.....	93
Семенів Д.В. Вивчення гепатозахисної дії водорозчинної субстанції аронії в умовах експериментального атеросклерозу та гепатиту за показниками бромсульфалейнової проби.....	98
Данильченко В.Н. Біополярна абляція ендометрія після застосування антагоністів гонадотропін релізинг гормонів.....	102

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: ДСВ "Здоров'я", р/р 26001209801605
Печерська філія АКБ "Укросцібанк", Київ, МФО 322090, ЄДРПОУ 02473139. Тел. 216-18-29.
Валютний р/р у доларах США 26008284001605 Печерська філія АКБ "Укросцібанк", Київ, МФО 322090, ЄДРПОУ 02473139. Для покриття витрат по виданню "Фармацевтичного журналу". 01054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б.

Фармацевтичний журнал № 2, березень—квітень, 2001. Двомісячний науково-практичний журнал. Заснований у 1928 р. Головний редактор О.О.Цуркан. Київ, Державне спеціалізоване видавництво "Здоров'я". 01054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б.

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

Здано до набору 16.03.2001. Підписано до друку 26.04.2001. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1. Ум.-друк. арк. 9,1. Обл.-вид. арк. 11,48. Тираж 741 пр. Зам. 1-1380.

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

ОБГОВОРЮЄМО ПРОЕКТ ЗАКОНУ УКРАЇНИ “ПРО ФАРМАЦЕВТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ”

Для реалізації Стратегії інтеграції України до Європейського Союзу, досягнення відповідності законодавчої, нормативно-правової та інструктивно-методичної бази, яка регулює діяльність у сфері створення, виробництва, реєстрації та контролю якості лікарських засобів міжнародним вимогам, нормам і стандартам GMP, GLP, GCP, GDP, GPP провідними фахівцями фармацевтичної галузі розроблено проект Закону України “Про фармацевтичну діяльність”.

Нижче публікуємо текст проєкту зазначеного Закону для ознайомлення з ним фармацевтичної громадськості. Сподіваємося, що читачі журналу візьмуть активну участь в обговоренні пропонованого проєкту Закону “Про фармацевтичну діяльність” на сторінках журналу.

ПРОЕКТ

ЗАКОН УКРАЇНИ ПРО ФАРМАЦЕВТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Цей закон визначає правові, організаційні та фармакоекономічні основи фармацевтичної діяльності по забезпеченням населення ліками, лікувально-профілактичними та діагностичними засобами, виробами медичного призначення, парафармацевтичною продукцією.

Розділ 1. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Стаття 1. Законодавство про фармацевтичну діяльність

Законодавство про фармацевтичну діяльність складається з цього закону та інших актів законодавства, прийнятих відповідно до нього.

Стаття 2. Мета та сфера застосування

Положення цього закону направлено на забезпечення єдиної державної політики в системі фармацевтичної діяльності, її наукове обґрунтування, а також встановлення правових, організаційних та економічних зasad здійснення фармацевтичної діяльності в Україні.

Цей закон розповсюджується на фізичних, юридичних осіб (незалежно від їх форм власності, відомої підпорядкованості та організаційно-правової бази), що здійснюють фармацевтичну діяльність на території України.

Цей закон регулює правовідносини між усіма суб'єктами фармацевтичної діяльності, задіяними у сфері розробки, створення, виробництва та реалізації лікарських засобів на ринку України.

Суб'єкти фармацевтичної діяльності можуть займатися всіма видами підприємницької діяльності, що не суперечать чинному законодавству України.

На фармацевтичну діяльність, пов'язану з наркотичними засобами, прекурсорами та психотропними речовинами, які є лікарськими засобами, розповсюджуються закони, інші чинники та нормативно-правові акти, що діють стосовно до наркотичних, психотропних засобів та прекурсорів.

На фармацевтичну діяльність, пов'язану з радіоактивними речовинами, що є лікарськими засобами, розповсюджуються закони, інші нормативно-правові акти, стосовно до радіоактивних речовин.

Стаття 3. Основні визначення (терміни), які використовуються у цьому законі

• **Фармацевтична діяльність** — професійна діяльність у системі охорони здоров'я з наданням фармацевтичних послуг у сфері обігу лікарських, лікувально-профілактичних, діагностичних засобів, виробів медичного призначення, парафармацевтичної продукції у процесі доведення їх від виробника до споживача.

• **Суб'єкт фармацевтичної діяльності** — юридичні та фізичні особи, всі учасники фармацевтичного ринку України незалежно від їх форм власності та підпорядкування, які надають фармацевтичні послуги.

• **Фармацевтична послуга** — сукупність заходів по забезпеченню ліками, лікувально-профілактичними, діагностичними засобами, виробами медичного призначення, парафармацевтичною продукцією в системі охорони здоров'я.

• **Фармацевтична гуманітарна допомога** — вид діяльності по наданню гуманітарної одноразової допомоги лікарськими засобами (окрім наркотичних та психотропних препаратів), лікувально-профілактичними засобами, виробами медичного призначення, парафармацевтичною продукцією, що надходять і відпускаються через аптеки соціального захисту населеню (соціальні аптеки) які мають ліцензію на цей вид діяльності.

• **Експертна фармацевтична послуга** — процедура встановлення відповідності здійснення послуги фармацевтичним стандартам, вимогам нормативних документів у сфері охорони здоров'я згідно з нормами ЄС щодо належної фармацевтичної практики (GPP).

• **Фармацевтична наука** — наука про громадську фармацію, в основу якої покладено організацію роботи, економіки та управління аптечними закладами. Вона вивчає стан та шляхи роз-

витку аптечної мережі, організацію і вдосконалення її роботи й управління, потребу, підготовку, перепідготовку, вдосконалення, атестацію, використання і виховання фармацевтичних кадрів, забезпечення населення лікарськими засобами та іншими предметами аптечного асортименту, потребу у цих предметах та попит на них, організацію їх відпуску населенню та лікувально-профілактичним закладам, планування господарсько-фінансової діяльності аптечних закладів, здійснення обліку товарно-матеріальних цінностей та грошових коштів, а також інші питання, пов'язані з діяльністю аптечної служби.

• **Фармацевтична (аптечна) служба** — складова частина системи охорони здоров'я, яка здійснює комплекс заходів щодо забезпечення населення і закладів охорони здоров'я лікарськими, лікувально-профілактичними засобами, виробами медичного призначення, парафармацевтичною продукцією. До структури фармацевтичної (аптечної) служби входять: фармацевтичні підприємства і заклади, органи контрольно-дозвільної системи та нагляду і лікарського забезпечення на державному, регіональному та місцевому рівнях.

• **Фармацевтичні організації** — організації охорони здоров'я, призначенні для здійснення фармацевтичних послуг. До фармацевтичних організацій відносяться: аптечні підприємства та аптечні заклади, аптечні магазини та їх відокремлені структурні підрозділи, головні (центральні) аптечні підприємства, заклади, фармацевтичні об'єднання, головні аптечні магазини та їх філіали (аптеки, аптечні магазини, аптечні пункти, аптечні кіоски), аптеки та їх підрозділи (філіали) закладів охорони здоров'я, аптечні бази (склади).

• **Аптека** — організація, призначена для зберігання, виготовлення та фасування, відпуску лікарських засобів, реалізації лікувально-профілактичних, діагностичних засобів, виробів медичного призначення, парафармацевтичної продукції, інших товарів аптечного асортименту населенню, закладам охорони здоров'я, іншим суб'єктам фармацевтичної діяльності, які мають ліцензію на здійснення фармацевтичних послуг у межах, визначених ліцензією.

• **Аптека соціального захисту населення (соціальна аптека)** — аптека, яка займається виключно відпуском, за рецептами лікарів, визначеного лікувально-профілактичного закладу або уповноваженого для цього органу лікарських, лікувально-профілактичних і діагностичних засобів, виробів медичного призначення, парафармацевтичної продукції та інших товарів аптечного асортименту, що надійшли на митну територію України у вигляді гуманітарної допомоги.

• **Аптека для обслуговування іноземних громадян** — аптека, яка має ліцензію на реалізацію зареєстрованих у країні-виробнику і не зареєстрованих на митній території України лікарських та лікувально-профілактичних засобів, виробів медичного призначення, парафармацевтичної продукції, інших товарів аптечного асортименту. Відкриваються такі аптеки при аero-, авто- та залізничних вокзалах. Права й обов'язки такої аптеки визначаються окремим положенням, яке має бути затвердженим Міністерством охорони здоров'я України.

• **Філіал аптеки** — відокремлений структурний підрозділ або відокремлене аптечне підприємство, аптечний заклад, аптечний пункт, аптечний кіоск, аптечний магазин, аптечний склад (база), що входить до центральної, головної аптеки чи/або фармацевтичного об'єднання.

• **Аптечне підприємство** — суб'єкт фармацевтичної діяльності (юридична або фізична особа), який працює на госпрозрахункових умовах.

• **Аптечний заклад** — суб'єкт фармацевтичної діяльності (юридична або фізична особа), який працює на засадах бюджетного фінансування.

• **Аптека закладу охорони здоров'я** — відокремлений фармацевтичний підрозділ закладу охорони здоров'я, призначений для організації лікарського забезпечення даного закладу (враховуючи виготовлення лікарських засобів). Аптека закладу охорони здоров'я не має права надавати платні послуги по відпуску лікарських, лікувально-профілактичних, діагностичних засобів, виробів медичного призначення, парафармацевтичної продукції населенню або іншим закладам охорони здоров'я, суб'єктам фармацевтичної діяльності.

• **Аптечний пункт закладу охорони здоров'я** — фармацевтичний підрозділ (філіал) аптеки закладу охорони здоров'я, призначений для організації лікарського забезпечення структурних підрозділів даного закладу охорони здоров'я в межах, визначених ліцензією.

• **Аптечний пункт** — філіал аптеки, призначений для відпуску населенню лікарських засобів (крім наркотичних засобів та психотропних речовин), реалізації лікувально-профілактичних, діагностичних засобів, виробів медичного призначення, парафармацевтичної продукції та надання інших фармацевтичних послуг.

• **Аптечний кіоск** — філіал аптеки (фельдшерсько-акушерський пункт), призначений для відпуску лікарських засобів населенню в межах асортименту, дозволеного в установленому порядку до відпуску без рецептів, а також реалізації лікувально-профілактичних, діагностичних засобів, виробів медичного призначення, парафармацевтичної продукції та надання інших фармацевтичних послуг.

• **Аптечний кутючик** — фармацевтичний підрозділ, який входить до організаційної структури суб'єкта, в тому числі і нефармацевтичного профілю (торговельні підприємства, організації, вокзали, станції технічного обслуговування, автозаправні станції), призначений для відпуску лікарських засобів (OTC — GSM) населенню в межах асортименту, дозволеного в установленому порядку до відпуску без рецептів, а також реалізації лікувально-профілактичних, діагностичних засобів, виробів медичного призначення, парафармацевтичної продукції та надання інших фармацевтичних послуг, передбачених ліцензією.

• **Аптечний склад (база)** — суб'єкт фармацевтичної діяльності оптової торгівлі для здійснення фармацевтичних послуг з приймання, зберігання та відпуску лікарських, лікувально-профілактичних, діагностичних засобів, виробів медичного призначення, парафармацевтичної продукції юридичним та фізичним особам, які мають ліцензії на право здійснення фармацевтичної діяльності.

• **Аптечний магазин** — суб'єкт фармацевтичної діяльності, призначений для реалізації лікувально-профілактичних, діагностичних засобів, виробів медичного призначення, парафармацевтичної продукції, лікувального харчування, засобів декоративної косметики та парфумів, іншої продукції, призначеної для підтримки і пропагування здорового способу життя, а також лікарських засобів, дозволених для застосування в установленому порядку до відпуску без рецептів.

• **Колективне підприємство** — підприємство, основане на власності трудового колективу. Це підприємство, власність якого виникає у випадку переходу всього державного (комунального) підприємства у власність трудового колективу, орендованого майна або придбання майна іншим передбаченим законом способом.

• **Уповноважена установа** — установа, яка несе відповідальність щодо об'єктів, достовірності та своєчасності проведення оцінки діяльності аптечного закладу, а також дотримання конфіденційності його документації.

• **Уповноважена особа** — особа, якій надано право підпису і яка несе відповідальність або за серійний випуск готової продукції, послуги, або за результати виконання останніх.

• **Торговельна діяльність** — це ініціативна, самостійна діяльність юридичних та фізичних осіб щодо здійснення купівлі та продажу товарів народного споживання з метою отримання прибутку.

• **Роздрібна реалізація лікарських засобів** — це діяльність юридичних та фізичних осіб з медикаментозного забезпечення населення і лікувально-профілактичних закладів шляхом закупівлі та продажу через аптечну мережу лікарських засобів з метою отримання прибутку.

• **Роздрібний товарообіг** — це виручка від продажу безпосередньо населенню споживчих товарів для особистого споживання як за готівку, так і за розрахункові чеки установ банків. До складу роздрібного товарообігу роздрібної торгівлі по продажу товарів населенню за готівку включається: продаж аптечними закладами і підприємствами медтехніки пільговим категоріям населення фармацевтичних товарів в розмірі фактично сплаченої населенням вартості. Роздрібний продаж товарів пільговим категоріям населення в частині, що сплачена безпосередньо з бюджету або організаціями соціального забезпечення, лікарнями, профілактичними закладами, у статистичній звітності відображається окремим рядком.

• **Оптові закупівлі та поставки (продаж)** — проводять господарські підприємства оптової торгівлі, що здійснюють оптові закупівлі та поставки (продаж) товарів і надають торговельні послуги підприємствам і організаціям роздрібної торгівлі та іншим суб'єктам підприємницької діяльності.

• **Обіг лікарських засобів** — узагальнене поняття фармацевтичної діяльності у сфері розробки, створення, виробництва, збереження, пакування, перевезення, державної реєстрації, стандартизації та контролю якості, маркування, продажу, реклами, застосування лікарських засобів, знищення (utiлизації) лікарських засобів, які прийшли у непридатність, або інші дії у сфері обігу лікарських засобів.

• **Відпуск лікарських засобів населенню** — реалізація лікарських засобів населенню за готівковий рахунок, за пільговими рецептами з необхідним інформаційним забезпеченням, дотриманням деонтологічних норм, прав споживачів та встановлених правил.

• **Відпуск лікарських засобів закладам охорони здоров'я** — реалізація лікарських засобів за вимогами закладів охорони здоров'я.

• **Оптова реалізація лікарських засобів** — реалізація лікарських засобів юридичними та фізичними особами, які мають ліцензію на фармацевтичну діяльність.

• **Підприємство, заклад оптової торгівлі** — суб'єкт фармацевтичної діяльності, у структурі якого є аптечний склад (база), що займається оптовою реалізацією лікарських засобів відповідно до встановлених вимог.

• **Лікарські засоби** — речовини або їх суміші природного, синтетичного або біотехнологічного походження, які застосовуються для запобігання загітності, профілактики, діагностики та лікування захворювань людей або зміни стану і функцій організму.

До лікарських засобів належать: діючі речовини (субстанції); лікарська рослинна сировина, що використовується як лікарський засіб самостійно або у складі фітocomпозицій для водних витяжок при їх виготовленні за індивідуальними прописами; готові лікарські засоби (лікарські препарати, ліки, медикаменти); гомеопатичні засоби; засоби, які використовуються^п для виявлення збудників хвороб, а також боротьби із збудниками хвороб або паразитами; лікарські косметичні засоби та лікарські добавки до харчових продуктів.

• **Готові лікарські засоби (лікарські препарати, ліки, медикаменти)** — дозовані лікарські засоби у тому вигляді та стані, в якому їх застосовують.

• **Діючі речовини (субстанції)** — біологічно активні речовини, які можуть змінювати стан і функції організму або мають профілактичну, діагностичну чи лікувальну дію та використовуються для виробництва готових лікарських засобів.

• **Допоміжні речовини** — додаткові речовини, необхідні для виготовлення готових лікарських засобів.

• **Наркотичні лікарські засоби** — лікарські засоби, віднесені до наркотичних відповідно до законодавства.

• **Отруйні лікарські засоби** — лікарські засоби, віднесені Міністерством охорони здоров'я України до отруйних.

• **Сильнодіючі лікарські засоби** — лікарські засоби, віднесені Міністерством охорони здоров'я України до сильнодіючих.

• **Радіоактивні лікарські засоби** — лікарські засоби, які застосовуються в медичній практиці завдяки їх властивості до іонізуючого випромінювання.

- **Психотропні речовини** — лікарські засоби, віднесені до переліку психотропних речовин, складеного та оновлюваного відповідно до Конвенції про психотропні речовини 1971 року та законодавства України.
- **Діагностичні засоби** — засоби, які використовуються у діагностиці при різних патологічних станах та захворюваннях, пологах.
- **Лікувально-профілактичні засоби** — харчові та аналогічні їм товари, які містять біологічно активні речовини, що мають лікувально-профілактичний ефект.
- **Парафармацевтична продукція** — лікувально-косметичні товари, не призначенні для декоративних цілей, санітарно-гігієнічні засоби, мінеральні води, дієтичне та дитяче харчування, окулярна оптика, діагностикуми, реактиви для медичних та клінічних лабораторій, засоби захисту рослин від хвороб та шкідників, засоби санітарії для тварин.
- **Вироби медичного призначення** — медичні вироби, які включені у Державний реєстр виробів медичного призначення.
- **Продукція аптечного асортименту** — продукція, яка включена до Державного реєстру, що підлягає реалізації через суб'єкти фармацевтичної діяльності.
- **Якість лікарського засобу** — сукупність властивостей, які надають лікарському засобу здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення і відповідають вимогам, встановленим законодавством.
- **Термін придатності лікарських засобів** — час, протягом якого лікарський засіб не втрачає своєї якості за умов зберігання відповідно до вимог нормативно-технічної документації.
- **Державний реєстр лікарських засобів України** — нормативний документ, який містить відомості про лікарські засоби, дозволені для виробництва і застосування в медичній практиці.
- **Акредитація** — процедура, безпосередньо за якою авторитетний орган офіційно визнає правомочність особи або органу виконувати конкретні роботи.
- **Сертифікація** — процедура, безпосередньо за якою третя сторона дає письмову гарантію, що продукція, процес або послуга відповідає заданим вимогам.
- **Система сертифікації** — система, яка має у своєму розпорядженні власні правила процедури й управління для проведення сертифікації відповідності.
- **Сертифікат відповідності лікарського засобу** — документ, який підтверджує якість лікарського засобу.
- **Відповідність** — дотримання всіх встановлених вимог до продукції, процесу або послуги.
- **Сертифікат на систему якості підприємства** — документ, виданий відповідно до правил системи сертифікації, який засвідчує, що система якості підприємства, яке перевіряється, відповідає вимогам державного або міжнародного стандарту за системою якості.
- **Сертифікація фармацевтичних спеціалістів** — підтвердження фармацевтичним спеціалістом відповідності своїх знань, вмінь, навичок державним професійно-посадовим стандартам (ППС).
- **Стандарт** — нормативний документ, розроблений, як правило, на основі відсутності суперечностей існуючих питань більшості зацікавлених сторін і затверджений уповноваженим органом. У стандарти встановлені для загального і багаторазового використання правила, вимоги, загальні принципи або характеристики стосовно різних видів діяльності чи їх результатів для досягнення оптимального ступеня впорядкування діяльності у відповідній області.
- **Валідація** — експертна оцінка і представлення документально оформленіх доказів відповідно до принципів GMP, які з високим ступенем достовірності підтверджують, що будь-які методики, процеси, обладнання, продукція (сировина, матеріали, проміжна або готова продукція тощо), дії або системи дійсно відповідають своєму призначенню і встановленим вимогам, а їх використання веде до очікуваних результатів і забезпечує відтворення останніх.
- **Ліцензування** — отримання спеціального дозволу (ліцензії) на право здійснення конкретного виду підприємницької діяльності на визначених умовах. Ліцензування є засобом державного регулювання підприємницької діяльності та вимог законодавства щодо забезпечення єдиної державної політики у здійсненні окремих видів діяльності.
- **Система якості** — сукупність організаційної структури, методик, процесів та ресурсів, не обхідних для здійснення управління якістю. Приблизно відповідає терміну GMP ВООЗ, під яким розуміють регулюючу структуру узгодженої діяльності і технічних прийомів, об'єднаних і функціонуючих як єдине ціле.
- **Фармацевтична етика** — дотримання етичних норм усіма учасниками фармацевтичного ринку, впровадження цивілізованих ринкових відносин та добросовісної конкуренції в інтересах споживача.
- **Біоетика** — це моральні, юридичні та соціальні проблеми, які виникають у міру розвитку медицини, фармації, біології. Серцевиною біоетики, її кінцевою метою є захист людини від можливих негативних впливів медицини та біології на її здоров'я.
- **Фармакоекономіка** — дисципліна, що оперує економічними і фінансовими категоріями, які формуються у процесі пошуку, відкриття, створення, розробки, виробництва, маркетингу та реалізації лікарських засобів.
- **Раціональний фармацевтичний маркетинг та менеджмент** — витратно-ефективний відбір лікарських засобів відповідно до їх формуллярного переліку.
- **Формулляр (формулярна система)** — процес, який включає: відбір найбільш терапевтично- і витратно-ефективних та безпечних лікарських засобів, розробку і розповсюдження об'єктивної лікарської інформації, навчання персоналу.
- **Фармацевтичний бізнес** — канали просування ліків та фармацевтична діяльність з оптової реалізації лікарських засобів від виробника до реалізатора ліків з метою отримання прибутку.

Розділ 2. ДЕРЖАВНЕ РЕГУЛЮВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Стаття 4. Держане регулювання фармацевтичної діяльності

Державне регулювання фармацевтичної діяльності здійснюється шляхом:

- ліцензування фармацевтичної діяльності з експертизою фармацевтичних послуг;
- підготовки, перепідготовки, атестації та сертифікації спеціалістів, які здійснюють фармацевтичну діяльність;

• встановлення державних професійно-посадових стандартів, норм і правил здійснення фармацевтичних послуг, вимог до фармацевтичних підприємств, установ, організацій, об'єднань, кваліфікаційних вимог до спеціалістів, які здійснюють фармацевтичну діяльність та дотримання ними стандартів фармацевтичної етики;

- державного фармацевтичного нагляду за здійсненням фармацевтичної діяльності;
- сертифікації лікарських засобів згідно з встановленими правилами;
- інформаційного забезпечення фармацевтичних працівників професійною інформацією про лікарські засоби;
- державного нагляду за здійсненням, якістю реклами діяльності, реклами продукції фармацевтичних (псевдофармацевтичних) препаратів та послуг.

Акредитація та ліцензування фармацевтичної діяльності

Юридичні та фізичні особи мають право здійснення фармацевтичної діяльності лише за наявності відповідної ліцензії, виданої в установленому порядку.

Ліцензування фармацевтичної діяльності здійснює на державному рівні Міністерство охорони здоров'я України або орган, на який покладено повноваження з ліцензування фармацевтичної діяльності.

Ліцензування з фармацевтичної діяльності, пов'язаної із зберіганням на аптечних складах (базах) наркотичних засобів та психотропних речовин, їх експортом, імпортом та промисловим виробництвом, здійснює Міністерство охорони здоров'я України або орган, на який покладено відповідні повноваження, та Міністерство внутрішніх справ України.

У процесі ліцензування проводиться експертиза фармацевтичних послуг і акредитація на відповідність та правомочність суб'єкта фармацевтичної діяльності виконувати конкретні роботи.

Акредитація та ліцензування фармацевтичної діяльності здійснюється у порядку, встановленому Кабінетом Міністрів України.

Експертиза фармацевтичних послуг

Експертизу фармацевтичних послуг здійснюють:

- на державному рівні — організація, уповноважена Міністерством охорони здоров'я;
- на регіональному рівні — державний регіональний орган фармацевтичного нагляду, якому делеговано повноваження здійснення експертизи фармацевтичних послуг.

Підготовка, перепідготовка, атестація і сертифікація спеціалістів

Перманентна (один раз у п'ять років) перепідготовка й атестація кадрів з середньою та вищою фармацевтичною освітою є обов'язковою умовою для отримання (пролонтування, підтвердження) спеціалістом дії ліцензії на право здійснення фармацевтичної діяльності.

Підготовку, перепідготовку, атестацію і сертифікацію спеціалістів з середньою та вищою фармацевтичною освітою з видачею документів встановленого зразка здійснюють у відповідному порядку заклади вищої освіти III, IV рівнів акредитації, які мають ліцензію на відповідний вид діяльності.

Державні професійно-посадові стандарти, норми та правила здійснення фармацевтичних послуг, вимог до суб'єктів фармацевтичної діяльності, кваліфікаційні вимоги до спеціалістів з середньою та вищою фармацевтичною освітою, які здійснюють фармацевтичну діяльність, затверджує Міністерство охорони здоров'я України.

Державний фармацевтичний нагляд

Державну політику в галузі фармації здійснюють державні (регіональні) органи фармацевтичного нагляду.

Суб'єкти фармацевтичного нагляду:

- на рівні держави — Український державний департамент "Фармація" ("Укрдержфармація"), який входить у структуру Міністерства охорони здоров'я України;
- на регіональному рівні — Автономна Республіка Крим, обласні держадміністрації міст Києва та Севастополя, відповідні органи "Фармації", які входять у структуру обласних держадміністрацій.

Об'єкти фармацевтичного нагляду:

- юридичні (незалежно від форм власності, відомчої приналежності, підпорядкованості та організаційно-правової форми) і фізичні особи, які здійснюють фармацевтичну діяльність, а також ті, що використовують лікарські засоби у процесі здійснення своєї діяльності.

Сертифікація лікарських засобів

Сертифікація лікарських засобів здійснюється акредитованими органами сертифікації відповідно до порядку, встановленого державним органом контролю якості лікарських засобів.

Інформаційне забезпечення фармацевтичної діяльності

Інформаційне забезпечення фармацевтичної діяльності здійснюється шляхом:

- створення єдиної системи фармацевтичної інформації (ЄСФІ) про лікарські засоби, її структурування відповідно до потреб населення, фармацевтичних та медичних працівників, органів державного управління та фармацевтичного нагляду при медичних та фармацевтичних закладах освіти, які мають у структурі потужні центри, кафедри інформатизації, кадри та комп'ютерну техніку;
- координації діяльності ЄСФІ і регіональних інформаційних центрів шляхом об'єднання їх за функціональними ознаками;
- створення у функціональній структурі ЄСФІ єдиної бази даних про лікарські засоби, які входять до Державного реєстру України.

Порядок інформаційного забезпечення фармацевтичної діяльності встановлює Міністерство охорони здоров'я України або орган, на який покладено повноваження з інформаційного забезпечення, відповідні регіональні органи місцевого самоврядування.

Стаття 5. Державна політика у сфері організації фармацевтичної діяльності

Державна політика у сфері організації фармацевтичної діяльності ґрунтуються на таких ознаках:

- створення державних гарантій забезпечення якості, доступності та безпечності фармацевтичної допомоги;
- пріоритетність заходів, спрямованих на забезпечення державних гарантій якості, доступності та безпечності фармацевтичної допомоги;
- координація діяльності державних та регіональних органів влади та місцевого самоврядування у сфері регламентації фармацевтичної діяльності;
- прийняття державних заходів щодо усунення суперечностей між соціальною значимістю, доступністю фармацевтичної допомоги та економічною життєздатністю організацій;
- поєднання державних заходів забезпечення доступності лікарських засобів для населення з державною підтримкою суб'єктів фармацевтичної діяльності у їх економічній діяльності;
- обмеження, які встановлюються на заняття фармацевтичною діяльністю;
- державна підтримка проведення наукових досліджень у сфері фармацевтичної діяльності;
- міжнародне співробітництво у області фармацевтичної діяльності;
- правовий та соціальний захист фармацевтичних працівників.

Стаття 6. Повноваження органів державної влади, регіональних органів влади, органів місцевого самоврядування у сфері фармацевтичної діяльності

1. Повноваження Уряду держави у сфері фармацевтичної діяльності.

Кабінет Міністрів України:

- забезпечує проведення в Україні єдиної державної політики в системі фармацевтичної діяльності;
- визначає порядок акредитації суб'єктів фармацевтичної діяльності;
- визначає порядок державної реєстрації (перереєстрації) лікарського засобу і розміри збору за державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарського засобу;
- визначає порядок ліцензування фармацевтичної діяльності, розміри та порядок збору і розрахування плати за видачу та переоформлення ліцензій на фармацевтичну діяльність;
- визначає правила роздрібної реалізації лікарських засобів;
- встановлює порядок закупівлі лікарських засобів закладами та установами охорони здоров'я, що фінансуються з бюджету;
- встановлює порядок безоплатного та пільгового відпуску лікарських засобів за рецептами лікарів у разі амбулаторного лікування окремих груп населення та за певними категоріями захворювань;
- встановлює порядок контролю за зберіганням, відпуском і транспортуванням наркотичних, психотропних засобів та спирту етилового;
- встановлює порядок здійснення діяльності у сфері обігу наркотичних засобів та прекурсорів.

2. Повноваження Міністерства охорони здоров'я України у сфері фармацевтичної діяльності:

- здійснює контроль за виконанням державної політики в області розробки, створення і реалізації лікарських засобів;
- забезпечує своєчасне напрацювання нормативно-правової бази, проектів законів, указів Президента, постанов уряду щодо фармацевтичної діяльності;
- здійснює контроль за виконанням своїх функцій державними органами управління та нагляду за фармацевтичною діяльністю, підпорядкованих Міністерству охорони здоров'я України.

3. Повноваження Державного департаменту "Фармація" (Департамент "Держфармація") у сфері фармацевтичної діяльності:

- розробляє і затверджує порядок здійснення, регулювання, координацію органів управління на державному, регіональному і місцевих адміністративних рівнях та їх структуру;
- визначає перелік посад, які повинні займати спеціалісти з середньою та вищою фармацевтичною освітою;
- встановлює порядок допуску осіб до фармацевтичної діяльності;
- розробляє нормативно-правові акти з питань, пов'язаних з організацією фармацевтичної діяльності та обігом лікарських засобів;
- розробляє правила та порядок відпуску лікарських засобів, визначає номенклатуру і види фармацевтичних організацій, вимоги до суб'єктів фармацевтичної діяльності;

- розробляє заходи щодо забезпечення та вдосконалення практики у сфері фармацевтичної діяльності, правового і соціального захисту фармацевтичних працівників;
- розробляє систему і порядок здійснення державного фармацевтичного нагляду за діяльністю у сфері обігу лікарських засобів;
- розробляє кваліфікаційні вимоги та встановлює порядок підготовки, перепідготовки, підвищення кваліфікації, атестації, сертифікації спеціалістів у сфері фармацевтичної діяльності;
- забезпечує порядок, процедуру та нагляд за проведеним ліцензування, акредитації суб'єктів фармацевтичної діяльності;
- бере участь у розробці Переліку життєво необхідних лікарських засобів;
- бере участь у розробці державного Формуляру лікарських засобів;
- розробляє і вносить пропозиції з податкової, фінансової, кредитної та інвестиційної політики у сфері обігу лікарських засобів і суб'єктів фармацевтичної діяльності;
- розробляє і вносить пропозиції щодо особливих умов, методів та способів приватизації (повторної приватизації) аптечних підприємств та аптечних закладів;
- забезпечує розробку та впровадження у практику єдиної системи фармацевтичної інформації (ЄСФІ);
- визначає порядок обов'язкового доведення нормативних актів до органів виконавчої влади.

4. Повноваження Державного фармакологічного центру Міністерства охорони здоров'я України у сфері фармацевтичної діяльності:

- здійснює реєстрацію (перереєстрацію) лікарських лікувально-профілактичних, діагностичних засобів, виробів медичного призначення, парафармацевтичної продукції, лікарських засобів, які застосовуються для лікування людей та у ветеринарній практиці, інших виробів аптечного та ветеринарного асортименту;
- здійснює інформаційно-рекламну діяльність лікарських засобів, які застосовуються для лікування, профілактики, діагностики захворювань у людини та у ветеринарній практиці;
- розробляє пропозиції щодо порядку проведення, припинення, заборони на недобросовісну, небякісну рекламу або таку, що має ознаки шкідливого впливу на населення країни чи порушує фармацевтичну етику, і відповідно узгоджує їх;
- проводить постійний аналіз фармацевтичного ринку України, формує та доповнює Державний реєстр лікарських засобів, зареєстрованих в Україні;
- вносить пропозиції щодо дареєстрації лікарських препаратів у випадках, передбачених чинним законодавством;
- виходить з пропозиціями щодо позбавлення ліцензій суб'єктів фармацевтичної діяльності, інших юридичних та фізичних осіб у разі порушення або невиконання ними приписів відповідно до повноважень, наданих Державному фармакологічному центру;
- своєчасно інформує суб'єкти фармацевтичної діяльності про реєстрацію лікарських засобів та виробів аптечного, ветеринарного асортименту;
- складає класифікатори фармацевтичної, парафармацевтичної продукції;
- здійснює обмін інформацією щодо побічних дій зареєстрованих в Україні лікарських засобів;
- розробляє нормативно-правову базу, яка регламентує фармацевтичну діяльність, що входить до компетенції Державного фармакологічного центру.

5. Повноваження Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів у сфері фармацевтичної діяльності:

- здійснює розробку і затвердження правил виготовлення та контроль якості лікарських засобів;
- розробляє та затверджує правила та порядок проведення сертифікації лікарських засобів;
- здійснює розробку і затвердження державного стандарту якості лікарських засобів та державного інформаційного стандарту;
- організовує та контролює роботу регіональних державних інспекцій з контролю якості лікарських засобів;
- розробляє порядок та проводить експертну оцінку на відповідність суб'єктів фармацевтичної діяльності при їх акредитації, сертифікації та ліцензуванні;
- підає приписи щодо зупинення (призупинення) дії ліцензії на фармацевтичну діяльність у разі порушень, визначених чинним законодавством;
- інформує відповідні органи статистики, податкових служб та суб'єкти фармацевтичної діяльності про зупинення (призупинення) дії ліцензії;
- здійснює координацію діяльності з органами державної влади і управління, державними наглядовими та контролюючими органами в частині встановлення узгоджених вимог до суб'єктів фармацевтичної діяльності і здійснення ними фармацевтичних послуг.

6. Повноваження регіональних та місцевих органів самоврядування в області фармацевтичної діяльності:

- здійснюють, у межах їх компетенції, контроль якості лікарського забезпечення на відповідній адміністративно-географічній території;
- здійснюють контроль діяльності фармацевтичних організацій, майно яких знаходиться у їх власності;
- розробляють та затверджують порядок організації лікарського забезпечення амбулаторного лікування, фармакоекономічних обґрунтувань використання бюджетних асигнувань;
- забезпечують функціонування системи професійної інформації про лікарські засоби на території їх розташування.

Розділ 3. ОРГАНІЗАЦІЙНІ ОСНОВИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Стаття 7. Допуск до фармацевтичної діяльності

1. До заняття фармацевтичною діяльністю допускаються особи, які мають фармацевтичну освіту і сертифікат спеціаліста. Можуть бути допущені до заняття фармацевтичною діяльністю без сертифіката спеціаліста провізори-інтерни, провізори-стажори.

2. Для забезпечення доступності фармацевтичної допомоги сільському населенню, а також працівникам великих підприємств допускається реалізація лікарських засобів медичними працівниками, які працюють у фельдшерсько-акушерських пунктах та здоровпунктах за умов укладання договору з госпрозрахунковою аптекою, яка має ліцензію на право здійснювати роздрібну реалізацію лікарських засобів.

3. Іноземні громадяни, громадяни без громадянства допускаються до фармацевтичної діяльності в порядку і за умов, передбачених чинним законодавством України.

4. Спеціалісти з вищою фармацевтичною освітою після проходження інтернатури та за наявності п'яти років практичного стажу мають право отримати сертифікати з усіх встановлених спеціальностей. Таким правом користуються всі спеціалісти з вищою фармацевтичною освітою, незалежно від того, яку посаду вони обіймали (обіймають) у практичній фармацевтичній діяльності.

5. Фармацевтичний спеціаліст обов'язково повинен підтверджувати свою кваліфікацію один раз у п'ять років.

6. Право очолювати фармацевтичну організацію (об'єднання), акціонерне фармацевтичне товариство, аптечний склад (базу) має лише особа з вищою або середньою фармацевтичною освітою та наявності сертифіката спеціаліста.

7. Індивідуальний підприємець без створення юридичної особи має право на заняття фармацевтичною діяльністю за наявності фармацевтичної освіти та сертифіката спеціаліста.

Стаття 8. Обмеження, які встановлюються на заняття фармацевтичною діяльністю

1. Для захисту здоров'я, моралі, прав та інтересів громадян, забезпечення оборони країни та безпеки держави встановлюються обмеження на заняття фармацевтичною діяльністю для хворих наркоманією, токсикоманією, хронічним алкоголізмом, психічними розладами.

2. Для недопущення злиття фармацевтичного бізнесу з органами та закладами охорони здоров'я, змови лікаря та фармацевтичного працівника забороняється оптова, роздрібна, дистрибуційна, консигнаційна та будь-яка інша реалізація або відпуск лікарських засобів фармацевтичними організаціями та працівниками органів охорони здоров'я, лікувально-профілактичних закладів, які фінансуються з державного та місцевих бюджетів.

Перелік інших обмежень при здійсненні фармацевтичної діяльності встановлюється урядом України.

Стаття 9. Здійснення фармацевтичної діяльності

Фармацевтична діяльність здійснюється шляхом надання фармацевтичних послуг фармацевтичними організаціями.

Встановлюються такі види фармацевтичних послуг:

- придбання лікарських засобів для послідуючої реалізації;
- зберігання лікарських засобів;
- оптова реалізація лікарських засобів;
- виготовлення лікарських засобів;
- фасування лікарських засобів;
- внутрішній фармацевтичний контроль якості лікарських засобів та надання відповідних фармацевтичних послуг;
- відпуск лікарських засобів населенню за рецептами та без рецептів;
- відпуск лікарських засобів за вимогами закладів охорони здоров'я;
- відпуск лікарських засобів за рецептами лікарів населенню, яке має право на пільги при амбулаторному лікуванні;
- реалізація лікувально-профілактичних, діагностичних засобів, виробів медичного призначення, парафармацевтичної продукції;
- знищення лікарських засобів;
- забезпечення медичних та фармацевтичних працівників професійною інформацією про лікарські засоби;
- забезпечення населення необхідною інформацією про лікарські засоби;
- придбання, зберігання, виготовлення, відпуск, реалізація, розподіл, перевезення та пересилання, використання, знищення наркотичних лікарських засобів та психотропних речовин;
- надання інших видів послуг, що не суперечать діючому законодавству України, Закону України "Про підприємство" та "Про підприємницьку діяльність".

Для наближення фармацевтичної допомоги до населення допускається виїзне фармацевтичне обслуговування.

Оптова реалізація лікарських засобів

1. Оптова реалізація лікарських, лікувально-профілактичних, діагностичних засобів, виробів медичного призначення, парафармацевтичної продукції здійснюється через юридичні та фізичні особи оптової ланки, що мають ліцензію на оптову торгівлю, у структурі яких є аптечний склад (база). Господарські підприємства оптової торгівлі, що здійснюють оптові закупівлі та поставки

(продаж) товарів і надають торговельні послуги підприємствам і організаціям роздрібної торгівлі та іншим суб'єктам підприємницької діяльності, відносяться до підприємств оптової мережі.

2. Відпуск лікарських засобів закладам охорони здоров'я або організаціям соціального захисту за їх вимогами та пільговими (безоплатними) рецептами *не* відноситься до оптової реалізації лікарських засобів у частині, що сплачена безпосередньо з бюджету.

3. Номенклатура посад спеціалістів аптечного складу (бази) і кваліфікаційні вимоги до них затверджуються Міністерством охорони здоров'я України.

4. Очолює аптечний склад (базу) працівник, який має вищу фармацевтичну освіту та сертифікат за спеціальністю "провізор-організатор".

5. Аптеки, аптеки закладів охорони здоров'я, аптечні магазини та інші суб'єкти фармацевтичної діяльності, що частково або повністю фінансуються з бюджету, не мають права здійснювати оптову реалізацію лікарських засобів.

Фасування лікарських засобів

1. Фасування лікарських засобів здійснюється фармацевтичними організаціями, які мають ліцензію на цей вид надання фармацевтичних послуг (діяльності).

2. Розфасована продукція підлягає обов'язковому контролю у порядку, встановленому Міністерством охорони здоров'я або уповноваженим ним органом.

3. Маркування й оформлення розфасованих засобів повинні відповідати встановленим правилам.

Внутрішній фармацевтичний контроль якості лікарських засобів та надання фармацевтичних послуг

1. Внутрішній контроль якості лікарських засобів здійснюється на всіх стадіях приймання, виготовлення, зберігання, відпуску (враховуючи упереджуvalні заходи) відповідно до норм та правил, встановлених Міністерством охорони здоров'я України.

2. Внутрішній контроль якості лікарських засобів у фармацевтичних організаціях, що одержали ліцензію на їх виготовлення, здійснюють відповідно до нормативно-правових вимог провізорі-аналітики, які мають вищу фармацевтичну освіту та сертифікат за спеціальністю "провізор-аналітик".

3. Контроль якості надання фармацевтичних послуг включає визначення відповідності фармацевтичних послуг, які надаються фармацевтичною організацією, встановленим вимогам, деонтологічним нормам, стандартам фармацевтичної етики, відповідним правилам продажу та дотримання прав споживачів.

4. Контроль якості надання фармацевтичних послуг здійснюється керівниками фармацевтичних організацій, органами Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів, а також іншими кваліфікованими працівниками, які мають вищу фармацевтичну освіту та сертифікат спеціаліста і на яких покладено обов'язки відповідного контролю.

Відпуск лікарських засобів, реалізація лікувально-профілактичних та діагностичних засобів, виробів медичного призначення, парафармацевтичної продукції

1. Відпуск лікарських засобів населенню та закладам охорони здоров'я здійснюється відповідно до правил, встановлених Міністерством охорони здоров'я України.

2. Відпуск лікарських засобів за рецептами населенню, яке має право на пільги при амбулаторному лікуванні, здійснюється лише аптеками, філіалами аптек, аптечними пунктами, що діють на госпрозрахункових умовах роздрібної реалізації лікарських засобів на підставі укладеного договору з організацією, на яку покладено обов'язки фінансування даного виду витрат відповідно до встановленого порядку.

3. Реалізація лікувально-профілактичних та діагностичних засобів, виробів медичного призначення, парафармацевтичної продукції здійснюється суб'єктами фармацевтичної діяльності, які мають ліцензії на фармацевтичну діяльність відповідно до встановлених правил, а також вимог, що ставляться до якості та безпеки цієї продукції.

Забезпечення населення, медичних та фармацевтичних працівників професіональною інформацією про лікарські засоби

Забезпечення населення, медичних та фармацевтичних працівників професійною інформацією (рекламною продукцією) про лікарські засоби здійснюється Державним фармакологічним центром у межах, визначених Міністерством охорони здоров'я України.

Знищення лікарських засобів

Знищення лікарських засобів, які прийшли у непридатність через втрату споживчих якостей, здійснюється фармацевтичними організаціями, які мають ліцензію даного виду надання фармацевтичних послуг відповідно до правил, які встановлюються Державною інспекцією України з контролю якості лікарських засобів.

Придбання, збереження, виготовлення, відпуск, реалізація, розподіл, перевезення та пересилання, використання, знищення наркотичних лікарських засобів та психотропних речовин

Експорт, імпорт та промислове виготовлення наркотичних лікарських засобів та психотропних речовин здійснюється виключно державними фармацевтичними організаціями, підприємствами промислової фармації.

Види фармацевтичних послуг, пов'язаних з придбанням, збереженням, виготовленням, відпуском, реалізацією, розподілом, перевезенням та пересиланням, використанням, знищеннем наркотичних лікарських засобів та психотропних речовин, здійснюються за наявністю ліцензій

на відповідні види фармацевтичних послуг, виданих у встановленому порядку і відповідно до встановлених вимог.

Стаття 10. Припинення або призупинення фармацевтичної діяльності

Припинення або призупинення фармацевтичної діяльності проводиться у випадках та в порядку, що встановлюються законодавством України, а також шляхом призупинення дій або анулювання ліцензій.

До порушень при здійсненні фармацевтичної діяльності, які можуть потягти за собою негативні наслідки для населення, зашкодити правам та законним інтересам, моральноті і здоров'ю громадян, а також обороні країни та безпеці держави, що є основою для призупинення дій ліцензії відносяться:

- відпуск рецептурних лікарських засобів без рецепта;
- відпуск лікарських засобів та іншої продукції без наявності інформації про сертифікацію товарів;
- недотримання встановлених правил збереження, виготовлення, відпуску лікарських засобів;
- здійснення фармацевтичної діяльності особами, які не мають фармацевтичної освіти та відповідного сертифікату спеціаліста.

До грубих порушень при здійсненні фармацевтичної діяльності, які є підставою для анулювання ліцензії, відносяться:

- відпуск лікарських засобів, що прийшли у непридатність через втрату споживчих якостей;
- оптова реалізація лікарських засобів організаціям та фізичним особам, які не мають права та/або ліцензії на фармацевтичну діяльність;
- придбання лікарських засобів у організацій або фізичних осіб, які не мають ліцензій на фармацевтичну діяльність;
- відпуск лікарських засобів, які не мають сертифікатів відповідності.

Стаття 11. Права суб'єктів фармацевтичної діяльності

Суб'єкти фармацевтичної діяльності мають право:

- брати участь у заходах, які проводяться державними органами влади та органами регіонального місцевого самоврядування по забезпеченню населення та закладів охорони здоров'я лікарськими засобами та виробами медичного призначення;
- брати участь у розробці нормативних актів, що регламентують відносини у сфері фармацевтичної діяльності й організації лікарського забезпечення;
- отримувати необхідну і вірогідну інформацію з питань фармацевтичної діяльності та лікарського забезпечення;
- самостійно визначити перелік фармацевтичних послуг, які ними надаються;
- брати участь у створенні консультативних або інших спільних органів, професійних організацій у сфері фармацевтичної діяльності;
- займатися будь-якими іншими видами підприємницької діяльності, які дозволені чинним законодавством України і не створюють перешкод виконанню статутних обов'язків;
- на державну компенсацію (підтримку) у зв'язку з державним регулюванням цін на лікарські засоби та необхідністю дотримання обов'язкового мінімального асортименту лікарських засобів;
- на збереження професійної комерційної таємниці при здійсненні фінансово-господарської діяльності.

Стаття 12. Обов'язки суб'єктів фармацевтичної діяльності

Суб'єкти фармацевтичної діяльності зобов'язані:

- здійснювати фармацевтичну діяльність відповідно до Закону України "Про лікарські засоби", "Про підприємництво", "Про підприємницьку діяльність", цього закону та інших нормативно-правових актів України, нормативно-правових актів регіонального, місцевого рівнів, а також затверджених в установленому порядку стандартів, норм, правил та статутних умов;
- забезпечувати високу якість надання фармацевтичних послуг, дотримання діючого законодавства і нормативно-правових актів з питань фармацевтичної та фінансово-господарської діяльності, дотримання стандартів фармацевтичної етики та деонтологічних норм, прав споживачів;
- забезпечувати встановлений Міністерством охорони здоров'я мінімальний асортимент лікарських засобів, необхідних для надання медичної допомоги;
- забезпечувати збереження професійної таємниці при наданні фармацевтичних послуг;
- нести відповідальність за якість і безпечність лікарських засобів, які реалізуються, санітарно-гігієнічну та епідеміологічну безпеку виробів медичного призначення, парафармацевтичної продукції та фармацевтичних послуг.

Стаття 13. Правовий та соціальний захист фармацевтичних працівників

Фармацевтичні працівники мають право на:

- забезпечення здорових та безпечних умов праці у відповідності до вимог охорони праці;
- вдосконалення професійних знань, яке здійснюється через додаткову освіту (підвищення кваліфікації, спеціалізації), передатестаційну підготовку, сертифікацію;
- присвоєння кваліфікаційних категорій згідно з досягнутим рівнем теоретичних знань, вмінь та практичних навичок;

- на компенсаційну виплату та додаткову відпустку за роботу з шкідливими умовами праці у порядку та на умовах, передбачених законодавством України;
- безкоштовне отримання квартир з опаленням та освітленням відповідно до законодавства України, мають право фармацевтичні працівники державних та комунальних фармацевтичних організацій, які працюють і мешкають у сільській місцевості, селищах міського типу, у тому числі ті, що вийшли на пенсію, та члени їх родин, що мешкають разом з ними.

Розділ 4. ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ОСНОВИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Стаття 14. Загальні положення

1. Фармакоекономічна діяльність базується на принципах раціонального фармацевтичного маркетингу та менеджменту (РФММ) як складова частина системи охорони здоров'я, що характеризується особливостями, які об'єктивно обмежують дію законів ринку.

2. Фармацевтичні комерційні організації здійснюють комерційну діяльність з надання фармацевтичних послуг для задоволення потреб населення й отримання прибутку.

3. Джерелом фінансування фармацевтичних організацій є власні обігові кошти, чистий прибуток, кошти бюджетів різних рівнів, інші джерела надходжень, що не заборонені законодавством України.

4. Фармацевтичні організації можуть бути організовані на основі державної (комунальної) та приватної власності.

5. У фармацевтичній організації, що заснована на приватній власності (капіталі), не менше 51% голосів, які визначаються акціями або паями, повинні належати особі, що має фармацевтичну освіту та сертифікат спеціаліста, на ім'я якого видана ліцензія на фармацевтичну діяльність.

Стаття 15. Асортимент лікарських засобів та ціноутворення

1. Асортимент лікарських засобів фармацевтичні організації формують самостійно, але з урахуванням обов'язкового мінімуму Переліку для надання медичної допомоги, встановленого Міністерством охорони здоров'я України.

2. Асортимент лікарських засобів для лікування стаціонарних хворих і населення, яке має право на пільгове та безкоштовне забезпечення, визначається відповідними органами охорони здоров'я, лікувально-профілактичними закладами та фармацевтичними організаціями всіх рівнів згідно з визначеними і затвердженими ними Формулярними переліками лікарських засобів.

3. Ціни на лікарські засоби встановлюються за згодою сторін відповідно до державної політики ціноутворення.

4. Збитковість реалізації лікарських засобів обов'язкового асортименту відшкодовується державним (комунальним) органом, який його встановив.

Розділ 5. ДЕРЖАВНИЙ КОНТРОЛЬ І ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ УЧАСНИКІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Стаття 16. Державний контроль фармацевтичної діяльності

Державний контроль фармацевтичної діяльності забезпечується:

- веденням системи державного фармацевтичного нагляду з вертикальною структурою;
- ліцензуванням фармацевтичної діяльності;
- проведенням атестації та сертифікації спеціалістів;
- функціонуванням державних координуючих, наглядових та контролюючих органів у встановленому законодавством України порядку.

Стаття 17. Професійна відповідальність фармацевтичних працівників

Фармацевтичні працівники за порушення професійних обов'язків несуть дисциплінарну або адміністративну відповідальність, якщо порушення не тягнуть у встановленому законом порядку кримінальної відповідальності.

Стаття 18. Відповідальність за порушення положень цього закону

Юридичні та фізичні особи, які здійснюють фармацевтичну діяльність, відповідно до діючого законодавства несуть за неї кримінальну, адміністративну або цивільно-правову відповідальність.

Стаття 19. Прикінцеві положення

Усі нормативно-правові, галузеві та відомчі підзаконні акти привести у відповідність до цього закону..

**Пакет документів щодо підготовки Закону України “Про фармацевтичну діяльність”
підготовлений Державним фармакологічним центром МОЗ України**

**Керівник проекту — директор Державного фармакологічного центру МОЗ України, доктор біологічних наук, чл.-кор. АМН України, проф. О.В.Степанов
м. Київ, 2001 р.**

УДК 614.27:339.376:339.138.017

Т.П.ЗАРИЧНА, канд. фармац. наук, В.О.СТЕПАНОВ, провізор

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КЛАСИЧНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ТА СІТКОВОГО ПАРАФАРМАЦЕВТИЧНОГО МАРКЕТИНГІВ

Запорізький державний медичний університет

При переході до ринкових відносин актуальним є вивчення теорії маркетингу і застосування її на практиці.

За останні роки поряд з фармацевтичними підприємствами, що використовують у своїй роботі класичні прийоми і методи маркетингу, з'явилися парапharmaцевтичні компанії, що пропонують харчові добавки, які нормалізують обмінні процеси організму. Робота таких компаній ґрунтується на принципах сіткового (багаторівневого) маркетингу ("Amvey", "Herbalife", "Nature producte" та ін.).

Метою даної роботи є порівняльний аналіз класичного фармацевтичного та сіткового парапharmaцевтичного маркетингів. Відповідно до поставленої мети було визначено такі завдання:

- провести порівняльний аналіз основних категорій (товар, ціна, система просування і збуту товару) в обох видах маркетингу;
- вивчити технологію фахового росту у фармацевтичному і парапharmaцевтичному бізнесі;
- провести порівняльний аналіз систем та методів керування маркетингом на фармацевтичних підприємствах і в парапharmaцевтичних компаніях.

Об'єктами дослідження були дані статистичних і бухгалтерських звітів, прайс-листів ЗАТ фармацевтичної фірми "Інфarma" і парапharmaцевтичної компанії "Гербалайф", дані анкетування й інтерв'ювання співробітників вищезазначених структур та інформація, отримана з комп'ютерної системи "Internet" і супутникового телебачення НВН.

Порівняльний аналіз основних категорій у класичному та сітковому маркетингах дозволив установити, що в обох видах маркетингу товар задовільняє визначені потреби покупця. Його розробка, реєстрація, виробництво, контроль, збереження, реалізація здійснюються згідно з правилами і законами, регламентованими державою. Відмінністю є те, що в парапharmaції в основі продукту лежать чинні речовини рослинного походження. Крім того, його застосовують тільки з профілактичною метою.

Аналіз ціноутворення показав, що ціна на товар в обох видах маркетингу встановлюється з урахуванням витрат обігу. При цьому в сітковому маркетингу немає націонок і існує єдина система знижок.

При вивчені системи просування товару було виявлено, що в обох видах маркетингу значну роль відіграє реклама. Оскільки одним з найефективніших і широко використовуваних засобів реклами є телебачення, ми проаналізували його використання в рекламі товару в класичному і багаторівневому маркетингу. У першому випадку телебачення використовують для багаторазової демонстрації одного і того ж відеоролика з інформацією про той або інший лікарський засіб, у другому — спостерігається більш широке використання телебачення. Так, з 1995 р. компанія "Гербалайф" має власний телеканал — НВН ("Herbalife Broardors Network") і транслює свої передачі на весь світ.

Ось деякі з можливостей НВН:

- демонстрація продукції компанії;
- навчальні програми для 'дистриб'юторів;
- рекомендації щодо ведення бізнесу;
- діалоги в прямому ефірі за участю досвідчених дистриб'юторів;
- інформація про проведення домашніх семінарів тощо.

Таким чином, у багаторівневому маркетингу телебачення використовують не тільки для реклами продукції, але і для підвищення фахового рівня співробітників компанії.

Крім цього, у компанії "Гербалайф" є сторінка в системі "Internet", з якої можна не лише одержати інформацію про компанію, але, будучи її дистриб'ютором і маючи свій ідентифікаційний код, простежити свій "власний бюджет".

Аналіз системи збути показав, що на відміну від класичного в сітковому маркетингу значне і важливе місце відводиться дистрибуції, що спонукало нас більш глибоко досліджувати цю категорію маркетингу. Встановлено, що дистрибуція лежить в основі багаторівневого маркетингу. На так званих "спеціальних школах" дистриб'юторів навчають роботи в компанії, у т.ч. веденню бізнесу, правильному підходу до презентації продукції тощо. Дистриб'ютор може продавати не тільки продукцію, але й інформацію компанії, при цьому він індивідуально працює з кожним клієнтом і несе відповідальність за результати вживання продукту. Працює він за встановленим ним самим графіком, що підвищує його працездатність. За позитивні результати в роботі компанія преміює дистриб'ютора грошовими заохоченнями, путівками для подорожей, подарунками тощо.

Велику роль у роботі дистриб'ютора відіграє спонсор, який є його наставником, інструктором і співробітником. Він зацікавлений в активній роботі дистриб'ютора, тому що успіх останнього впливає на фаховий ріст і заробіток спонсора.

Дистриб'ютори компаній, що використовують у своїй роботі принципи сіткового маркетингу, повинні додержуватися визначених правил. Так, вони не мають права давати обіцянки або заяви від імені компанії, їм заборонено призначати біологічно активні добавки до їжі, вони не можуть використовувати мережу компанії для поширення і реклами продукції інших компаній тощо.

Вивчення технологій фахового росту дозволило встановити, що на відміну від класичного фармацевтичного маркетингу, де просування кар'єрними сходами залежить від багатьох складових і не в останню чергу від думки керівної ланки, у багаторівневих компаніях існує визначена система просування співробітника кар'єрними сходами, що базується на принципі надання йому максимальної свободи і можливостей. Так, чим більше дистриб'ютор вкладає енергії, зусиль, витрачає часу, тим більше продукції проходить через його мережу і тим вищий рівень його прибутку.

Залежно від збільшення рівня прибутку відбувається прямування його кар'єрними сходами від дистриб'ютора, супервайзера до команди президентів компанії. Крім того, співробітник компанії має можливість підвищити рівень свого прибутку не тільки за рахунок реалізації продукції, але і за рахунок притягнення нових співробітників у компанію.

Заключним етапом нашої роботи стало проведення порівняльного аналізу систем і методів керування маркетингом у фармацевтичних фірмах і парафармацевтичних компаніях. Істотних розходжень при цьому не виявлено. Водночас слід зазначити, що в обох видах маркетингу недостатньо повно використовують маркетингові можливості.

Таким чином, порівняльний аналіз класичного фармацевтичного і сіткового парафармацевтичного маркетингів показав, що в їхніх принципах, прийомах,

методах визначені розходження і що для досягнення ефективних результатів позитивний досвід останнього необхідно використовувати в класичному маркетингу (індивідуальна робота зі споживачами, посередниками; надання більш широких можливостей для просування кар'єрними сходами; підходи до підвищення фахового рівня тощо).

Висновки

1. Проведено порівняльний аналіз основних категорій класичного фармацевтичного і сіткового парафармацевтичного маркетингів, який показав, що в принципах, на яких вони базуються, прийомах та методах роботи є розходження.

2. Вивчено технологію фахового росту в обох видах маркетингу. Встановлено, що в багаторівневих компаніях існує система просування кар'єрними сходами, що ґрунтуються на принципі надання максимальної свободи і можливостей співробітникам компанії.

3. Проведено порівняльний аналіз систем і методів керування маркетингом на фармацевтичних підприємствах і в парафармацевтичних компаніях. Істотних розходжень не виявлено. Встановлено, що в обох видах маркетингу недостатньо повно використовують маркетингові можливості.

4. Запропоновано позитивний досвід сіткового маркетингу використовувати в класичному маркетингу.

1. Білодід А.М. // Галицькі контракти. — 1998. — № 6. — С. 24—34.
2. Громовик Б.А. // Провізор. — 1998. — № 2. — С. 35—38.
3. Кляйн И.П. // О многоуровневом маркетинге. — 1997. — Юб. вып. — С. 3—7, 13—22.
4. Приходько В.С. // Провізор. — 1998. — № 6. — С. 32—36.

Надійшла до редакції 02.03.2000.

T.P.Заричная, В.П.Степанов

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛАССИЧЕСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО И СЕТЬЕВОГО ПАРАФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО МАРКЕТИНГОВ

Сравнительный анализ классического фармацевтического и сетьевого парафармацевтического маркетингов показал, что в принципах, на которых они основываются, приемах и методах работы имеются определенные различия, при этом положительный опыт многоуровневого маркетинга возможно и необходимо использовать в классическом маркетинге.

T.P.Zarichnaya, V.A.Stepanov

THE COMPARATIVE ANALYSIS CLASSICAL PHARMACEUTICAL AND NETWORK PAIRPHARMACEUTICAL MARKETS

SUMMARY

The comparative analysis of classical pharmaceutical and network pairpharmaceutical marketing has shown, that in their principles, receptions, methods there are certain distinctions, thus the positive experience of multilevel marketing is possible and it is necessary to use in classical marketing.

Б.П.ГРОМОВИК, канд. фармац. наук, доц., О.О.КУХАР, здобувач

ДОСЛІДЖЕННЯ ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ ОРАЛЬНИХ ГОРМОНАЛЬНИХ ПРЕПАРАТИВ ДЛЯ ПОСТІЙНОЇ ТА БЕЗПЕРЕВНОЇ КОНТРАЦЕПЦІЇ

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

Результати статистичних досліджень показують, що на кожну жінку в Україні у середньому припадає народження однієї дитини та 4—5 абортів упродовж усього репродуктивного періоду. Високий рівень абортів на фоні зниження народжуваності є основною причиною погіршення репродуктивного здоров'я жіночого населення та погіршення демографічних показників [2].

Наприкінці 50-х років ХХ ст. було завершено дослідження стосовно комбінованих оральних контрацептивів, а на початку 60-х вони стали використовуватися у щоденній гінекологічній практиці. Створення гормональної контрацепції відкрило новий етап у плануванні сім'ї, попередженні небажаної вагітності і збереженні здоров'я жінок репродуктивного віку.

Проте в Україні гормональну контрацепцію як метод планування сім'ї застосовує лише 6 % жінок на відміну від високорозвинутих країн, де цей показник на порядок вищий [9]. Однією з основних причин відмови від оральної контрацепції є боязнь збільшення маси тіла, що, дійсно, мало місце при застосуванні гормональних контрацептивів першого покоління, до складу яких входили великі дози гормонів. На сьогодні препарати нового покоління практично позбавлені цього недоліку, оскільки дози гормонів у їх складі значно зменшені (у 20—30 разів), що забезпечує їх добру переносність, безпеку і надійність та дає змогу жінці уникнути небажаної вагітності без шкоди для здоров'я.

Важливе значення у формуванні потреби в оральних контрацептивах (її усвідомленні та інформаційному забезпеченні) матимуть заходи стосовно:

- створення інформаційно-консультивативних кабінетів та куточків при поліклініках і жіночих консультаціях, центрах планування сім'ї з метою поліпшення передачі медичними представниками фармацевтичних фірм накопичених у клінічних центрах нових знань практикуючим лікарям та жінкам дітородного віку, а аптечними фахівцями інформації про наявний асортимент контрацептивів, терміни та умови їх зберігання тощо;

- проведення медичними представниками за погодженнями з центрами планування сім'ї на постійній основі медико-освітньої роботи серед жінок дітородного віку, особливо в організованих колективах, з метою формування відповідного рівня інформованості про сучасні методи запобігання вагітності, здійснення психологічної підготовки молодих людей до відповідальності у взаємовідносинах при створенні сім'ї.

Прийняттю рішення про придбання споживачем безрецептурного препарату (серед оральних контрацептивів — логест) або про призначення йому лікарем рецептурного препарату передує порівняльна оцінка варіантів та можливостей задоволення потреб споживача. Залежно від глибини товарного асортименту (кількості позицій препаратів в межах певної фармакотерапевтичної групи) рішення про виписування recepta та/або купівлю лікарського засобу потребує того чи іншого рівня мотивації поведінки [5].

Ураховуючи вищевикладене, нами було вивчено вітчизняний ринок оральних контрацептивів для постійного та безперервного застосування. Період

дослідження охоплював 2000 рік. За об'єкт дослідження взято щомісячні пропозиції фармацевтичних фірм, представлених у цінниках спеціалізованих фармацевтичних видань: "Еженедельник "Аптека" (№ 2, 6, 11, 15, 20, 24, 28, 31, 36, 40, 45, 49) та "Провизор" (№ 1, 3/2, 6/1, 8/1, 10/1, 12/1, 14/1, 15/1, 17/1, 20/1, 22/1, 24/1). Вибір об'єктів ґрутувався на літературних даних, згідно з якими у цінниках зазначених джерел свої пропозиції представляють як вітчизняні, так і зарубіжні виробники (через фірми-імпортери), а також посередницькі фірми з різних регіонів держави [6]. При цьому за даними опитування провізорів-організаторів фармацевтичних підприємств обрані періодичні видання характеризуються найвищим рейтингом серед друкованих фармацевтичних рекламно-інформаційних джерел [4].

Варто зауважити, що у процесі аналізування щомісячних пропозицій оральних контрацептивів використовували середні розрахункові ціни кожного препарату, отримані на основі цін фармацевтичних фірм-посередників.

Характеристику аналізованих контрацептивних препаратів подано в табл. 1, при складанні якої використано підхід [7], що ґрутується на сумарному гормональному навантаженні на один цикл (28 днів).

За досліджуваний період контрацептивні гормональні препарати з урахуванням різних форм випуску пропонували 99 оптових фармацевтичних фірм.

Таблиця 1

Характеристика гормональних оральних контрацептивів для постійного та безперервного застосування

Код ATC*	Товнірна назва лікарського засобу	Форма випуску	Виробник, країна	Сумарне гормональне навантаження на один цикл, мг	Середньомісячна кількість пропозицій, од.	Середньоринкова оптова ціна в 2000 р., грн.		Індекс цін, i_p
						на початок року	на кінець року	
G03H B01	"Діане-35"	Др. № 21	Шерінг, Німеччина	42,735	19	22,56	25,80	1,14
G03A A05	"Нон-Овлон"	Те ж	Йенафарм, Німеччина	22,05	9	8,48	9,53	1,12
G03A C02	"Екслютон"	Табл. № 28	Органон, Нідерланди	14,00	10	16,06	16,56	1,03
G03A A07	"Овідон"	Табл. № 21	Ріхтер Гедеон, Угорщина	6,30	23	4,94	5,34	1,08
G03A A11	"Силест"	Те ж, табл. № 21x3	Сілаг, Бельгія	5,985	15	11,73	16,20	1,38
					2	36,57	41,21	1,13
G03A A07	"Мікрогіон"	Др. № 21	Шерінг, Німеччина	3,780	10	8,80	10,11	1,15
G03A A07	"Ригевідон"	Табл. № 21x3	Ріхтер Гедеон, Угорщина	3,780	22	9,97	11,73	1,18
G03A A09	"Марвелон"	Табл. № 21	Органон, Нідерланди	3,780	14	18,29	14,87	0,81
G03A A09	"Регулон"	Те ж, табл. № 21x3	Ріхтер Гедеон, Угорщина	3,780	8	10,45	10,51	1,01
					8	24,17	23,49	0,97
G03A A09	"Мерсилон"	Табл. № 21	Органон, Нідерланди	3,570	9	23,64	24,40	1,03
G03A A09	"Новінет"	Те ж, табл. № 21x3	Ріхтер Гедеон, Угорщина	3,570	7	12,94	12,67	0,98
					9	28,63	28,89	1,01
G03A A07	"Мінізистон"	Др. № 21	Йенафарм, Німеччина	3,255	22	5,07	4,53	0,89
G03A B03	"Антеовін"	Табл. № 21x3	Ріхтер Гедеон, Угорщина	2,850	15	11,47	14,82	1,29
G03A B03	"Триквілар"	Др. № 21	Шерінг, Німеччина	2,605	21	8,94	10,59	1,18
G03A B03	"Три-Регол"	Табл. № 21x3	Ріхтер Гедеон, Угорщина	2,605	17	11,39	15,10	1,33
G03A B03	"Тризистон"	Др. № 21	Йенафарм, Німеччина	2,565	23	7,50	7,68	1,02
G03A A10	"Фемоден"	Те ж	Шерінг, Німеччина	2,205	24	22,40	25,14	1,13
G03A A10	"Логест"	"	Те ж	1,995	16	23,90	25,51	1,07

* G03A A — естрогени і гестагени у фіксованих комбінаціях (...05 — норетистерон та естроген, ...07 — левоноргестрол та естроген, ...09 — дезогестрол та естроген, ...10 — гестоден та естроген, ...11 — норгестимат та естроген); G03A B — препарати, що містять гестагени і естрогени для постійного застосування (...03 — левоноргестрол та естроген); G03A C — гестагени (...02 — лінестренол); G03H B — антиадрогени і естрогени (...01 — ципротерон та естроген).

Центральний офіс щонайменше половини фірм (59,6 %) знаходився у Києві. У середньому за один місяць свої пропозиції представляли 53 фірми при розмаху варіації від 47 до 59. Характер пропозицій фірм-посередників досить лабільний. За цим показником усі фірми було поділено на чотири підгрупи. Пропозиції першої підгрупи (20,2 % від кількості посередницьких фірм) но-сили разовий характер, пропозиції фірм другої (23,2 %) і третьої (32,3 %) підгруп були періодичними: від двох до п'яти та від шести до одинадцяти місяців відповідно. Найбільш стабільно діяли на ринку фірми четвертої групи (24,3 %).

Серед останніх по вісім торгових назив оральних контрацептивів щомісячно пропонувало підприємство "Гедеон Ріхтер — Укрфарм" і "Людмила-фарм" (Київ), по чотири — "Аптека-29" (Харків) і "Данфарм" (Львів), по дві — "ВВС лтд" (Київ), по одній — "Альба—Україна", "Інтерфарма—Київ", "Фалбі" (Київ), "Крим-фарма" (Сімферополь), "Лакс" (Ніжин) та "ФРА-М" (Донецьк).

Аналіз цінників показав, що майже всі препарати характеризувалися стабільним рівнем щомісячного позиціонування. Як виняток препарат "Силест" (№ 21х3) був присутній на оптовому ринку тільки вісім місяців (січень, травень—грудень); "Марвелон" у липні і "Три-Регол" у грудні пропонувала лише одна фірма. У кількісному відношенні упродовж року в цінниках найчастіше були представлені препарати "Фемоден" (середньомісячна кількість пропозицій становила близько 24 позицій), "Овідон" і "Тризистон" (по 23 позиції), "Мінізистон" і "Ригевідон" (по 22 позиції) та "Триквілар" (21 позиція) (табл. 1).

Вивчення динаміки цінових пропозицій показало, що за рік індекс цін для сукупності досліджуваних препаратів становив 1,09 і випереджав ріст офіційного курсу національної валюти США стосовно гривні (індекс — 1,04). При цьому для чотирьох лікарських засобів спостерігалося зменшення цін на 2—19 %. У решти препаратів ціни зросли на 1—38 %. Найменші індивідуальні індекси цін були характерні для препаратів "Марвелон" і "Мінізистон", найвищі — для препаратів "Силест" (№ 21) і "Три-Регол".

Наступним етапом дослідження був аналіз динаміки цінової кон'юнктури препаратів-аналогів. Ураховуючи різні форми випуску таких препаратів, виходили з вартості лікарських засобів на один цикл використання.

На рис.1 для прикладу представлено цінову динаміку препаратів "Мерсилон" та "Марвелон" та їх дженеричних біологічно еквівалентних аналогів — препаратів "Новінет" та "Регулон". З даних, наведених на рис., бачимо, що середньомісячна вартість оригінальних препаратів (у 1,41—1,93 разу) вища від вартості дженеричних препаратів. Ця різниця ще більша при порівнянні з дженеричними формами, розрахованими на три цикли (1,97—2,55). Згідно з теорією маркетингу цінова конкуренція призводить до зниження вартості оригінальних препаратів, що, власне, й спостерігаємо для препарату "Марвелон".

Для детального аналізу цінової кон'юнктури для кожного орального контрацептивного препарату було розраховано коефіцієнт ліквідності ціни (Clq), який показує співвідношення між максимальною та

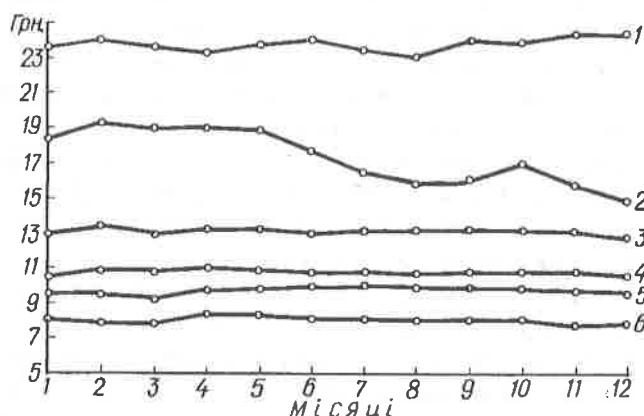


Рис. 1. Динаміка середньомісячної ціни деяких оральних контрацептивів-аналогів у перерахунку на один цикл:

1 — "Мерсилон", табл. № 21, 2 — "Марвелон", табл. № 21, 3 — "Новінет", табл. № 21, 4 — "Регулон", табл. № 21, 5 — "Новінет", табл. № 21х3, 6 — "Регулон", табл. № 21х3

мінімальною ціною певного лікарського засобу у певний період часу на конкретному ринку і характеризує рівень соціально-етичної спрямованості маркетингової політики фірми-виробника стосовно просування конкретного препарату на ринок [8].

В табл. 2 наведено щомісячні дані про вісім препаратів, коефіцієнти ліквідності ціни яких були в межах від 0,5 і вище, тобто коливання цінових позицій гуртових фірм становило від 50 % і більше.

Таблиця 2

Перелік гормональних оральних контрацептивів з високим ($\geq 0,50$) коефіцієнтом ліквідності ціни (Cliq) на вітчизняному ринку у 2000 р.

Місяць	Торгова назва препарату	Cliq	Місяць	Торгова назва препарату	Cliq
Січень	“Антеовін” № 21x3	1,00	Червень	“Антеовін” № 21x3	0,60
	“Мінізистон” № 21	1,75		“Мінізистон” № 21	1,85
	“Силест” № 21	1,76		“Три-Регол” № 21x3	0,54
	“Три-Регол” № 21x3	0,62	Липень	“Антеовін” № 21x3	0,60
Лютий	“Антеовін” № 21x3	0,86		“Мінізистон” № 21	1,85
	“Мінізистон” № 21	1,56		“Антеовін” № 21x3	1,67
	“Силест” № 21	0,65	Серпень	“Овідон” № 21	0,53
	“Три-Регол” № 21x3	0,51			
Березень	“Антеовін” № 21x3	0,76	Вересень	“Мінізистон” № 21	1,50
	“Мінізистон” № 21	1,75	Жовтень	“Мінізистон” № 21	1,50
Квітень	“Антеовін” № 21x3	0,54	Листопад	“Мікрогіон” № 21	1,45
	“Мінізистон” № 21	1,68		“Мінізистон” № 21	1,50
	“Триквілар” № 21	0,58		“Регулон” № 21x3	0,71
	“Антеовін” № 21x3	0,64	Грудень	Немає	
	“Мінізистон” № 21	1,85			

Як видно з даних, наведених у табл. 2, лише у грудні досліджуваний показник для всіх препаратів не перевищував 0,50. Найчастіше високий коефіцієнт ліквідності ціни був характерний для мінізистону (січень—липень, вересень—листопад) і антеовіну (січень—липень).

Високі значення досліджуваного показника можна пояснити:

- по-перше, тимчасовими суб'єктивними чинниками, які суттєво не впливають на динаміку цін на фармацевтичному ринку в цілому, зокрема, розпродажем у зв'язку з наближенням закінчення терміну придатності залишків препарату, проведення оптовим посередником спеціальних короткотермінових акцій стосовно просування на ринок лікарських засобів чи реорганізацією посередника;
- по-друге, недостатньою увагою фармацевтичних фірм-виробників до аналізу власного фармацевтичного “портфеля”, який дає змогу оцінити рентабельність кожної господарської одиниці (препарату) та обрати шлях її подальшого розвитку на ринку України в цілому та в регіонах зокрема;
- по-третє, конкуренцією між товарними марками оральних контрацептивів окремого виробника.

Заключним етапом дослідження було моделювання вітчизняного ринку оральних контрацептивів за допомогою матричної проекції типу “ціна — ефективність” [3]. Призначення проекції — встановити систему взаємовідносин між двома класифікаційними характеристиками. У нашому випадку вивчався зв'язок середньорічної ціни і сумарного гормонального навантаження на один цикл низькодозованих контрацептивів (менше 10 мг) з урахуванням різних форм випуску.

Як видно з рис. 2, на вітчизняному ринку були відсутні оральні контрацептиви, які б характеризувалися низькими і середніми цінами та низьким

гормональним навантаженням, а також високими цінами і високим гормональним навантаженням. Найменше гормональне навантаження при високих цінах було у логесту та фемодену, зворотний зв'язок спостерігався у овідону. Низькими цінами і середнім рівнем гормонального навантаження характеризувалися вісім препаратів, а саме "Мікрогіон", "Новінет" (№ 21x3), "Регулон" (№ 21x3), "Тризистон", "Мінізистон", "Антевін", "Три-Регол" і "Ригевідон".

Ураховуючи повну залежність українського ринку від імпорту оральних контрацептивів, задоволення потреби в них вітчизняною фармацевтичною промисловістю матиме суттєве медичне та соціальне значення і буде важливим чинником рівня розвитку держави.

Організація виробництва нового лікарського засобу базується на принципі оптимальності, який дає відповідь на те, чи розробляти та/або виробляти препарат (субстанцію) в конкретній країні, чи виробляти та/або фасувати препарат (субстанцію) в іншій країні, чи продавати препарат в цьому та/або іншому регіоні [10].

Проте необхідно зауважити, що організація повного циклу виробництва гормональних препаратів потребує багаторічної розробки їх технології (економічного синтезу субстанції та розробки готового продукту на промисловому рівні). Для важливості проблеми можна навести приклад восьмирічної розробки дженеричних препаратів "Новінет" і "Регулон", яка здійснювалась двома фармацевтичними фірмами, зокрема: на угорському хімічному заводі "Гедеон Ріхтер" було опрацьовано синтез субстанцій, а на німецькій фармацевтичній фірмі "Грюненталь" — технологію готової продукції [1].

Тому для вітчизняної фармацевтичної промисловості створення повноправного власного виробництва оральних контрацептивів або організація виробничих ліній повного циклу на базі імпортних субстанцій відповідно до вимог міжнародних стандартів в умовах зростання смертності від онкологічних, серцево-судинних захворювань і туберкульозу, а також кризових явищ в економіці є проблематичним. Виходом на перших порах є організація підприємства (вітчизняного або спільнотного) з розфасовки та упаковки лікарських засобів, виготовлених за кордоном. Перспективними об'єктами можуть бути наведені вище вісім оральних контрацептивних препаратів, які характеризуються низькими гуртовими цінами і середнім рівнем гормонального навантаження серед низькодозованих препаратів.

Висновки

1. Запропоновано заходи стосовно формування потреби в оральних гормональних препаратах для постійної та безперервної контрацепції.
2. Аналізування цінників спеціалізованих фармацевтичних видань "Ежено- недельник "Аптека" та "Провизор" показало, що у 2000 р. оральні контрацеп-

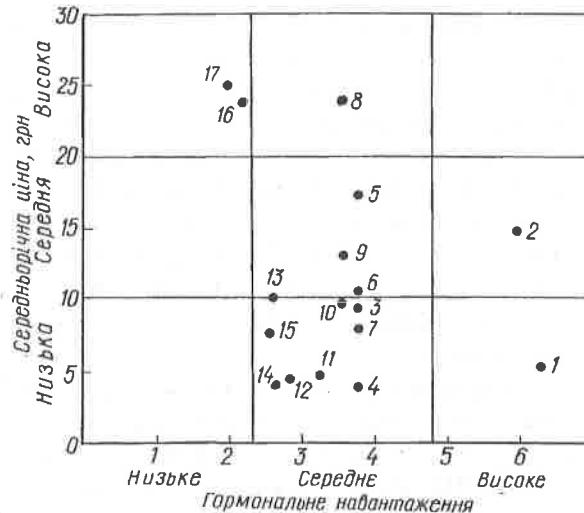


Рис. 2. Матриця "середньорічна ціна — гормональне навантаження" низькодозованих оральних контрацептивів:

1 — "Овілон", табл. № 21, 2 — "Сілест", табл. № 21, 3 — "Мікрогіон", др. № 21, 4 — "Ригевідон", табл. № 21x3, 5 — "Марвелон", табл. № 21, 6 — "Регулон", табл. № 21, 7 — "Регулон", табл. № 21x3, 8 — "Мерсилон", табл. 21, 9 — "Новінет", табл. № 21, 10 — "Новінет", табл. № 21x3, 11 — "Мінізистон", др. № 21, 12 — "Антевін", табл. № 21x3, 13 — "Триквілар", № 21, 14 — "Три-Регол", табл. № 21x3, 15 — "Тризистон", др. № 21, 16 — "Фемоден", др. № 21, 17 — "Логест", др. № 21

тиви пропонували 99 оптових фірм з різних регіонів країни, з них 24,3 % — щомісячно. У середньому в одному місяці свої пропозиції представляли 53 фірми при розмаху варіації від 47 до 59. Найчастіше в цінниках були представлені препарати “Фемоден” (середньомісячна кількість пропозицій становила близько 24 позицій), “Овідон” і “Тризистон” (по 23 позиції), “Мінізистон” і “Ригевідон” (по 22 позиції) та “Триквілар” (21 позиція).

3. При вивчені цінової динаміки встановлено, що за рік найменші індивідуальні індекси цін були характерні для препаратів “Марвелон” і “Мінізистон”, найвищі — у препаратів “Силест” (№ 21) та “Три-Регол”. Найчастіше високий коефіцієнт ліквідності ціни спостерігався у препаратів “Мінізистон” та “Антеовін”.

На прикладі препаратів-аналогів показано, що вартість оригінальних оральних контрацептивів є вищою від дженеричних форм, при цьому їх цінова конкуренція призводить до зниження вартості оригінальних лікарських засобів.

4. Шляхом матричного моделювання виділені вісім оральних контрацептивів, які характеризуються низькими цінами та середнім рівнем гормонального навантаження на один цикл і можуть бути перспективними об'єктами для запровадження у вітчизняне виробництво.

1. Божар Г. // Современное предупреждение беременности и планирование семьи / Ред. Ш.Багдань. — Будапешт: Графит Пенсил, 1999. — С. 41—55.
2. Вовк І.Б., Приємська В.О., Дідик М.М. та ін // Педіатрія. Акушерство. Гінекологія. — 1997. — № 5. — С. 78—80.
3. Громовик Б.П. // Провизор. — 2000. — № 17. — С. 19—22.
4. Громовик Б.П., Гасюк А.Д., Гром О.Л. и др. // Там же. — 1998. — № 20. — С. 25—27.
5. Громовик Б.П., Гасюк Г.Д., Мороз Л.А. та ін. Фармацевтичний маркетинг: Навч. посібник. — Львів: Наутлус, 2000. — 320 с. — (Зб. вправ).
6. Громовик Б.П., Левицкая О.Р., Козак О.З. и др. // Провизор. — 1999. — № 20. — С. 28—30.
7. Кабачная А.В. // Еженедельник “Аптека”. — 1999. — № 12 (233). — С. 7.
8. Левицкая О.Р., Гром О.Л., Громовик Б.П. // Провизор. — 1998. — № 17. — С. 20—24.
9. Сятиня М.Л., Борищук В.О., Кухар О.О. // Фармац. журн. — 1998. — № 4. — С. 33—36.
10. Barro R., Sala-I-Martin. Economic Growth. — New York: Mc Craw-Hill, Inc., 1995. — P. 537.

Надійшла до редакції 07.02.2001.

B.P.Громовик, A.A.Кухар

ИССЛЕДОВАНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО РЫНКА ОРАЛЬНЫХ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПОСТОЯННОЙ И НЕПРЕРЫВНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

Предложены мероприятия по стимулированию потребности в оральных контрацептивах для постоянного и непрерывного применения. Изучены рыночные предложения исследуемых препаратов за 2000 год, динамика их цен, взаимосвязь среднегодовой цены и суммарной гормональной нагрузки на один цикл. Выделены оральные контрацептивы, перспективные для внедрения в отечественное производство.

B.P.Hromovyk, O.O.Kuchar

RESEARCH OF THE DOMESTIC MARKET OF ORAL HORMONAL DRUGS FOR CONSTANT AND CONTINUOUS CONTRACEPTION

SUMMARY

The measures on stimulation of requirement in oral contraceptives for constant and continuous application are offered. For 2000 the market proposals of investigated drags, dynamics of their prices, intercoupling average annual of the price and general hormonal load on one cycle are studied. Are secured(discharged) oral contraceptive, perspective for an intrusion in a domestic production.

O.В.ПОСИЛКІНА, канд. економ. наук, доц., Р.В.САГАЙДАК, аспірант

ОСОБЛИВОСТІ РЕАЛІЗАЦІЇ ЛОГІСТИЧНОГО ПІДХОДУ ДО УПРАВЛІННЯ МАТЕРІАЛЬНИМИ РЕСУРСАМИ В УМОВАХ ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

Національна фармацевтична академія України

За умов хронічної недостатності у хіміко-фармацевтичних підприємствах оборотних коштів особливої актуальності набувають питання оптимізації управління матеріальними ресурсами, прискорення обігу товарно-матеріальних цінностей і скорочення втрат вихідної сировини, матеріалів та готових лікарських препаратів.

Характерною рисою хіміко-фармацевтичного виробництва є його висока матеріалоємність. Частка матеріальних витрат у собівартості лікарських препаратів у середньому становила 60–70 % [7].

Ця ситуація значною мірою зумовлена такими факторами: по-перше, багатономенклатурністю та малотоннажністю виробництва; по-друге, недосконалою структурою управління процесами руху матеріальних ресурсів; по-третє, відсутністю методик оптимального управління матеріальними ресурсами; по-четверте, імпортованістю більшої частини вихідної сировини та матеріалів (приблизно 90 % фармацевтичних субстанцій і допоміжних матеріалів закуповується за кордоном: у Чехії, Німеччині, Японії, Китаї та ін.). Тому сьогодні перед хіміко-фармацевтичними підприємствами України постає актуальне завдання — створення ефективної системи управління матеріальними ресурсами, що базується на вимогах міжнародних стандартів.

Застосовуваний сьогодні у фармацевтичному виробництві традиційний підхід до управління матеріальними ресурсами в умовах ринкової економіки є недостатньо ефективним через відсутність координації в діяльності окремих ланок підприємства, які забезпечують процес руху матеріальних ресурсів, унаслідок чого цей процес, починаючи з етапу закупівлі сировини та матеріалів і закінчуєчи збутом лікарських препаратів, розподіляється на ряд не зв'язаних між собою підсистем, що призводить до значного збільшення витрат у цілому по підприємству. Наприклад, у підсистемі виробництва зусилля традиційно спрямовані на мінімізацію витрат на виготовлення одиниці фармацевтичної продукції; у підсистемі матеріально-технічного забезпечення — на мінімізацію витрат торговельно-закупівельних операцій, у підсистемі транспорту — на підвищення ступеня використання рухомого складу і вибір найбільш економічної транспортної технології. Спроби стикування цих незбіжних цілей здебільшого приводять до збільшення загальних витрат у процесі руху матеріальних ресурсів.

Адаптований до ринкових умов і націлений на підвищення якості управління матеріальними ресурсами підхід повинен передбачати, зокрема, регулювання матеріальних ресурсів на всіх стадіях їхнього руху з мінімальними витратами і підвищеним ритмом роботи за рахунок своєчасності постачань, оптимальності проходження технологічних процесів тощо. Теоретичною основою такого управління матеріальними ресурсами повинна виступати вимога тісної взаємодії між структурними підрозділами хіміко-фармацевтичних підприємств у процесі прийняття оперативних рішень, пов'язаних з рухом матеріальних ресурсів. Реалізація цієї вимоги можлива тільки при застосуванні логістичного підходу [1–3].

Логістику необхідно розглядати як ефективний механізм управління рухом матеріальних і відповідних їм фінансових та інформаційних потоків в ланцюгу “постачання — виробництво — збут”.

Аналіз відмінних рис традиційного та логістичного підходів до управління матеріальними ресурсами наведений у табл. 1.

Таблиця 1

Відмінні риси традиційного та логістичного підходів до управління матеріальними ресурсами

Традиційний підхід	Логістичний підхід
Низький ступінь інтеграції окремих ланок матеріалопровідного ланцюга в єдину систему, здатну адекватно реагувати на зміни зовнішнього середовища	Високий ступінь інтеграції окремих ланок матеріалопровідного ланцюга в єдину систему, здатну адекватно реагувати на зміни зовнішнього середовища
Націленість на досягнення максимальної продуктивності обладнання за рахунок максимізації обсягу випуску лікарських препаратів	Орієнтація на виробництво невеликих партій лікарських препаратів для забезпечення гнучкості виробництва
Оптимізація функцій управління матеріальними ресурсами в межах функцій окремих структурних підрозділів	Оптимізація потоків: матеріальних, фінансових та інформаційних
Розмір запасів визначається, виходячи з розуміння економії витрат на закупівлю і транспортування, при цьому не враховується проблема оптимізації обсягів випуску готових лікарських засобів	Розмір запасів визначається поточною потребою виробництва
Резервування складських площ	Націленість на максимальне використання складських площ
Націленість на формування тривалих ділових відносин з традиційними для підприємства постачальниками сировини та матеріалів	Формування відносин з постачальниками здійснюється на основі аудита фірм-постачальників, що розглядаються як партнери по виробництву
Як критерій оптимізації не ставиться мета досягнення найменшої тривалості операційного циклу	Тривалість операційного циклу підтримується на передбаченому технологією рівні за рахунок злагодженості руху матеріальних ресурсів
Висока потреба у допоміжному персоналі	Скорочення кількості допоміжних робітників за рахунок оптимізації процесу руху матеріальних ресурсів, починаючи з закупівлі сировини та матеріалів і закінчуючи збутом лікарських препаратів
Націленість на мінімізацію витрат на окремих стадіях руху матеріальних ресурсів	Націленість на досягнення ефективності функціонування всієї системи управління матеріальними ресурсами за рахунок досягнення погодженості їх руху на всіх стадіях виробничого й операційного циклу

Таким чином, як видно з даних, наведених у табл. 1, ефективність логістичного підходу полягає у всебічному та комплексному підході до вирішення питань управління рухом матеріальних ресурсів у процесі закупівлі, виробництва і розподілу лікарських препаратів, що дозволяє досягти узгодження цих процесів. Такий підхід націлений, насамперед, на створення та контроль діяльності єдиної системи управління виробництвом і маркетингом, фінансовими й економічними розрахунками й інформацією. Використання концепції логістики припускає необхідність системного підходу до управління сукупністю каналів, через які надходять та убувають з підприємств, а також переміщаються всередині них усі матеріальні і відповідні їм фінансові та інформаційні потоки у процесі закупівлі, виробництва та розподілу лікарських препаратів.

Разом з тим, слід зазначити, що особливістю реалізації логістичного підходу в умовах хіміко-фармацевтичного виробництва є не тільки забезпечення оптимізації руху різних потоків і економії витрат, пов’язаних з цим рухом, але і націленість управління потоками на досягнення високої якості лікарських препаратів.

Відмінною рисою хіміко-фармацевтичних підприємств, що впливає на методологію логістичного підходу, є високі вимоги, запропоновані міжнародними стандартами до якості лікарських препаратів. Це, у свою чергу, обумовлено необхідністю забезпечення безпеки застосовуваних препаратів та ефективністю їхньої терапевтичної дії, що впливає на здоров'я хворого.

Потрібна якість продукції, що випускається на хіміко-фармацевтичних підприємствах, досягається шляхом впровадження правил GMP і міжнародних стандартів ISO. Належна виробнича практика GMP є частиною забезпечення якості готових лікарських засобів, яка гарантує те, що фармацевтична продукція постійно виробляється та контролюється за стандартами якості, що відповідають її призначенню та вимогам ліцензій або специфікацій на конкретний лікарський препарат. Правила GMP захищають інтереси здоров'я населення, але вони стосуються тільки питань якості виробництва продукції, що випускається.

Правила GMP регламентують такі основні принципи виробництва лікарських засобів, як керування якістю, персонал, приміщення й обладнання, документація, контроль якості, виробництво, робота за контрактом, рекламація та відклиkanня продукції, самоконтроль [5]. При цьому GMP тільки частково торкається питань управління матеріальними ресурсами і в них робляться застереження щодо таких аспектів: потоковість і погодженість руху матеріальних потоків, оптимальне завантаження обладнання, повне використання вихідної сировини та матеріалів, автоматизація та механізація вантажно-розвантажувальних і допоміжних робіт, мінімізація тимчасових інтервалів між операціями в межах окремих стадій, умови складування сировини, матеріалів та готових лікарських засобів [4].

Таким чином, орієнтація виключно на правила GMP у процесі управління матеріальними потоками на хіміко-фармацевтичних підприємствах недостатня, тому що ці правила регламентують тільки процес виробництва готових лікарських засобів. Разом з тим, системний підхід до управління якістю повинен ґрунтуватися на управлінні матеріальними і відповідними їм фінансовими та інформаційними потоками на всіх етапах виробничого й операційного циклу, починаючи з моменту закупівлі сировини та матеріалів і закінчуючи доставкою лікарських препаратів споживачу. Саме такий підхід закладений в міжнародних стандартах ISO. При застосуванні стандартів ISO інтереси замовника задоволяються не тільки у сфері якості препаратів, але і за вартістю, строками виконання виробничих замовлень тощо. Стандарти ISO серії 9000 передбачають удосконалення якості продукції через "петлю якості" [6]. Стосовно до умов хіміко-фармацевтичного виробництва це означає, що вимоги до якості готових лікарських засобів слід ставити протягом усього процесу, починаючи з маркетингу, науки, синтезу, виробництва і закінчуючи їх збутом і застосуванням. У зв'язку з цим для умов хіміко-фармацевтичного виробництва у процесі управління рухом матеріальними та відповідними їм фінансовими та інформаційними ресурсами оптимальним є використання комплексу міжнародних стандартів GMP і ISO, тому що вони доповнюють один одного: правила GMP регламентують технологічні вимоги, стандарти ISO — економічні. Переваги обох груп стандартів наведено в табл. 2.

Таким чином, концепція управління матеріальними та іншими ресурсами в умовах хіміко-фармацевтичного виробництва повинна базуватися на взаємозв'язку логістичного підходу і міжнародних вимог GMP і ISO. Основними напрямками впровадження даного підходу виступають такі:

— вибір і аудит постачальників. При цьому повинні розглядатись як технологічні, так і економічні показники роботи постачальників сировини та матеріалів, тобто як критерій виступає вартість послуг, що робляться, і якість запропонованої продукції;

Таблиця 2
Переваги правил GMP і стандартів ISO

Правила GMP	Стандарти ISO
1. Націлені на регламентацію структури та функцій керівного персоналу, що управляє виробництвом і контролем якості	1. Націленість на досягнення ефективності на всіх стадіях життєвого циклу товару (“петля якості”)
2. Визначаються вимоги, що ставляться до персоналу	2. Пріоритет віддається економічним аспектам, ціні якості
3. Позначені вимоги, що ставляться до виробничих, складських та допоміжних приміщень і приміщень для контролю якості, до обладнання	3. Висока роль якості маркетингу
4. Передбачено широкий спектр заходів для попередження контамінації, а також вимоги гігієни та санітарії	4. Обов’язковий аудит постачальників сировини та матеріалів
5. Визначено систему заходів, націленіх на попередження пересортиці вихідної сировини, матеріалів і готових лікарських засобів	5. Передбачаються процедури проведення вантажно-розвантажувальних робіт, що попереджають ушкодження чи псування продукції
6. Регламентовано порядок дозволу до випуску кожної серії готових лікарських засобів і визначені вимоги до документації відносно серії	6. Велике значення приділяється питанням якості в області розподілу та реалізації продукції, яка випускається
7. Передбачається валідація виробничих процесів	7. Центральною ланкою управління якістю є управління документацією і наявність посібника з якості
8. Регламентуються вимоги, що ставляться до вихідної сировини, матеріалів та готових лікарських засобів	8. Вимоги до ідентифікації продукції та її проследження
	9. Використання статистичних методів при розробці, управлінні та перевірці технологічних процесів і характеристик продукції
	10. Передбачаються документовані процедури застосування коригувальних і попереджуючих дій, спрямованих на усунення причин фактичних або потенційних невідповідностей у системі управління якістю продукції

— оптимізація виробничого процесу. Критерієм оптимізації є прямоточність та узгодженість руху матеріальних ресурсів, оптимізація виробничої програми і скорочення втрат сировини, матеріалів та лікарських засобів, забезпечення необхідної якості готових лікарських засобів;

— оптимізація процесу збереження сировини та матеріалів. Основними критеріями управління запасами за умов хіміко-фармацевтичних підприємств можуть виступати термін і умови збереження, своєчасність і безперебійність забезпечення процесу виробництва і мінімізація витрат на додержання та збереження запасів, а також транспортування;

— оптимізація каналів збути готових лікарських засобів за рахунок мінімізації тимчасових інтервалів процесу просування готових лікарських засобів та витрат на їхній збут;

— оптимізація інформаційних каналів за рахунок диференційованості інформації, надійності, системності та повноти обслуговування.

Висновок

Для ефективного управління матеріальними ресурсами в умовах хіміко-фармацевтичних підприємств необхідне впровадження логістичного підходу, реалізацією якого є не тільки забезпечення оптимізації матеріальних і відповідних йому фінансових та інформаційних потоків і економії витрат, пов’язаних з їх рухом, але й націленість на досягнення високої якості лікарських препаратів за рахунок впровадження міжнародних норм GMP і стандартів ISO.

- Гаджинский А.М. Основы логистики. — М.: Информационно-внедренческий центр “Маркетинг”, 1996. — 125 с.
- Леншин И.А., Смоляков Ю.И. Логистика. — М.: Машиностроение, 1996. — 245 с.
- Логистика / Под ред. Б.А. Аникина. — М.: ИНФРА-М, 1997. — 315 с.
- Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского и др. — К.: Морион, 1999. — С. 12—14.
- Належна виробнича практика GMP. ГНД 01.001.98 GMP. — К.: Держкоммедбіопром, 1998. — 61 с.
- Стандарти з управління якістю та забезпечення якості. ДСТУ ISO 9001-95. — К.: Держстандарт України, 1995. — 22 с.; ДСТУ ISO 9002-95. — 20 с.; ДСТУ ISO 9003-95. — 15 с.
- Українська фармацевтична асоціація пропонує своє бачення розвитку фармацевтичного ринку України // Ліки України. — № 4. — 1999. — С. 18—27.

Надійшла до редакції 22.01.2001.

O.B. Посылкина, Р.В. Сагайдак

ОСОБЕННОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ ЛОГИСТИЧЕСКОГО ПОДХОДА В УПРАВЛЕНИИ МАТЕРИАЛЬНЫМИ РЕСУРСАМИ В УСЛОВИЯХ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ

Проведен анализ подходов к управлению материальными ресурсами в условиях химико-фармацевтических предприятий, а также рассмотрена взаимосвязь логистического подхода к управлению материальными ресурсами с международными правилами GMP и стандартами ISO.

O.V. Posylkina, R.V. Sagaydak

PECULIARITIES OF THE LOGISTIC APPROACH REALIZATION IN MATERIAL RESOURCES MANAGEMENT IN CHEMICAL-PHARMACEUTICS ENTERPRISE CONDITIONS

SUMMARY

The analysis of approaches in material resources management in chemical-pharmaceutics enterprise conditions was conducted, and also the relation of the logistic approach to in material resources management and international rules GMP and ISO standards was considered.

УДК 614.27

*В.Л.БАГІРОВА, д-р фармац. наук, С.Г.СБОЄВА, д-р фармац. наук, проф.,
П.В.ЛОПАТИН, д-р фармац. наук, проф., Е.Є.ЛОСКУТОВА, канд. фармац. наук,
Г.Т.ГЛЕМБОЦЬКА, канд. фармац. наук, З.А.САВЕЛЬЄВА, канд. фармац. наук*

ЕВОЛЮЦІЯ І МЕТОДОЛОГІЯ СУЧАСНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО МАРКЕТИНГУ

Московська медична академія ім. І.М. Сєченова

Зміни соціально-економічних умов в останнє десятиріччя викликали реформування системи охорони здоров'я та фармацевтичної служби і введення ринкових взаємовідносин між суб'єктами фармацевтичного ринку. Формування відносин суб'єктів фармацевтичного ринку розвивалось, як відомо, у прискореному темпі, що вимагало певної адаптації до нових умов як “продавців”, так і “покупців”. Методологія лікарського забезпечення населення до 90-х років минулого століття в умовах планово-розподільчої економіки включала модулі “виробництво—розподіл—споживання” і розглядалася з точки зору системного і збутового підходів. Особлива увага приділялася проблемі визначення потреби в медикаментах відповідно до всесоюзної програми “С 21” (наказ Міністерства

охорони здоров'я Російської Федерації № 1137 від 26.08.95 р.). Насамперед було розроблено методологію дослідження споживання, попиту і потреби в лікарських засобах, застосовуваних при різних нозологіях, зокрема препаратів широкого спектра дії, препаратів специфічної дії та нормованих препаратів.

Було також розроблено програми концепції прогнозування, виявлено тенденції розвитку потреб на основі факторного аналізу, спроектовано оригінальну модель системи лікарського забезпечення, яка на окремих етапах вивчення мала низку модифікацій, обґрунтовано й апробовано математичні, економіко-статистичні моделі споживання лікарських засобів.

Наприкінці 50-х років Центральний аптечний науково-дослідний інститут (ЦАНДІ), центральні науково-дослідні лабораторії ГАПУ МОЗ України та Казахстану розробляли нормативи споживання медикаментів за основними фармакотерапевтичними групами.

У 1966 р. ЦАНДІ разом з Центральним проектно-технічним бюро Головомедобліку УСУ СРСР розробив метод кількісного обліку залишків медичних товарів і фактичної їх витрати з застосуванням рахунково-обчислювальної техніки. Результати проведених досліджень дали можливість ЦАНДІ разом з Всесоюзним кон'юнктурно-інформаційним бюро ГАПУ МОЗ СРСР з 1969 р. надавати аптечним управлінням методику визначення потреби в медикаментах на найближчий планований період.

У 1970 р. на кафедрі організації та економіки фармації І Московського медичного інституту ім. І.М.Сеченова було захищено першу дисертацію на здобуття вченого ступеня кандидата фармацевтичних наук з теми "Організація та методи вивчення попиту на медикаменти". Обґрунтовано необхідність створення в аптечній системі служби попиту. Розроблено рекомендації щодо організаційної структури служби, положення про секцію (раду) — інформаційно-консультивний орган, що рекомендує на науковій основі обсяг, форми та методи фармацевтичної інформації, методику вивчення кон'юнктури продажу медикаментів (сьогодні фармацевтичного ринку) та складання кон'юнктурних оглядів і прогнозування потреби в лікарських препаратах, а також показники карти-анкети для об'єктивної оцінки якості інформації.

Важливо відзначити, що, незважаючи на стабільний рівень цін, до базових досліджень насамперед відносили вивчення споживання лікарських засобів в натуральному вимірі, а не попит, який вимірюється у грошових одиницях, на відміну від маркетингового підходу до фармацевтичного ринку, де він є головною складовою. Оскільки методологію вивчення споживання, попиту і визначення потреби в медикаментах було глибоко розроблено, то процес переорієнтації на нову економічну систему ринкових відносин багатьма колективами фармацевтичних вузів та НДІ проходив достатньо плавно і результативно. Багата спадщина вчених стала базовою основою розробки фармацевтичного маркетингу. І, найголовніше, були створені крупні наукові школи в НДІ фармації, фармацевтичних вузах та на факультетах Московської медичної академії, Санкт-Петербурзької хіміко-фармацевтичної академії, П'ятигорської та Пермської фармацевтичних академій тощо.

Як відомо, теорія маркетингу розроблялася за рубежем у зв'язку з об'єктивною необхідністю узагальнення практичного досвіду ринкових взаємовідносин компаній та фірм. У медичних закладах західних країн маркетинг почали застосовувати порівняно недавно — з кінця 60-х років. У Росії цей період був значно коротший. Крім того, формування фармацевтичного ринку в Росії істотно відрізняється від західних країн насамперед стихійністю і незбалансованістю у зв'язку з кризовими явищами в економіці, перевагою частки державного ринку перед недержавним, співвідношення яких становить приблизно 60:40. Тому перехід до фармацевтичного ринку потребує теоретичних передумов його роз-

МАРКЕТИНГ — це підприємницька діяльність, яка керує просуванням товарів та послуг від виробника до споживача або користувача

(*P.Александер. American Marketing Association, 1960*)

МАРКЕТИНГ — це процес планування і виконання задумів, ціноутворення, просування і розподілу ідей, товарів та послуг шляхом обміну з метою задоволення потреб окремих осіб та організацій

(*The Board of Directors of American Marketing Association, 1985*)

МАРКЕТИНГ — це вид людської діяльності, спрямований на задоволення потреб шляхом обміну

(*Ф.Котлер*)

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МАРКЕТИНГ — це процес, за допомогою якого ринок пристосовується для фармацевтичної допомоги

(*M. Сміт, Pharmaceutical Marketing: Strategy and Cases, 1991*)

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МАРКЕТИНГ — це система організації управління фармацевтичною діяльністю у сфері обігу лікарських засобів, орієнтована на вивчення запитів споживачів з метою поліпшення якості життя окремого індивіда і підвищення добробуту суспільства в цілому

(*Авторський колектив кафедри організації та економіки фармації Московської медичної академії ім. І.М. Сеченова, 1990 р.*)

витку з урахуванням соціально-економічних умов, “якості життя” і менталітету Росії.

Понятійний апарат і термінологію маркетингу, як відомо, розробляли зарубіжні теоретики Л.Друкер, Ф.Котлер, Ж.Ж.Ламбен та ін. Основні положення цієї теорії знайшли розуміння і застосування серед учених Росії, однак у роботах з фармації чітко вимальовується інша концепція маркетингу, побудована на принципах соціальних пріоритетів, системного підходу і програмно-цільового методу вирішення виробничо-ринкових проблем, комплексного впливу середовищних діянь на діяльність підприємств, кон'юнктуру ринку, потреби покупців і широкого застосування різних методів фармакоекологічної економетрії та базової теорії фармацевтичної географії.

Колектив кафедри організації та економіки фармації Московської медичної академії ім. І.М. Сеченова обґрунтував на основі вищезазначених принципів оригінальну концепцію розробки маркетингових стратегій аптечної служби, орієнтовану на пріоритет загальнолюдських цінностей, раціональне використання лікарських ресурсів та забезпечення балансу потреб в лікарських засобах різних груп та категорій населення і цілей аптечних організацій.

Сучасний фармацевтичний маркетинг згідно з побудованою концепцією розглядається нами як єдина, складна, динамічна, відкрита система, яка включає низку підсистем, що тісно взаємодіють і впливають на кінцевий результат — реалізацію його стратегії. Модель системи своєчасного фармацевтичного маркетингу та головні підсистеми показано на схемі 1.

На нашу думку, слід коротко розглянути кожну підсистему і гіпотези, які було розроблено авторами в останніх п'ять років відповідно до поставленої мети.

Ми вважаємо, що в системі своєчасного фармацевтичного маркетингу провідною підсистемою є розробка методології маркетингових досліджень соціально-етичних проблем фармацевтичного ринку. Тому автори обґрунтвали систему поглядів, яка поєднує біосоціальну потребу й економічну зумовленість фармацевтичної допомоги населенню, що включає концепцію фармацевтичної біоетики, понятійний апарат і етичний кодекс фармацевтичного працівника Росії, а також модель системи захисту прав споживачів ліків. Особливу увагу

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ РИНОК — це складова частина середовища фармацевтичного маркетингу, яка забезпечує задоволення всіх потреб як кінцевих, так і проміжних споживачів на всіх ступенях надання фармацевтичної допомоги

ПОПИТ на фармацевтичному ринку визначається як кількість лікарських засобів, інших товарів аптечного асортименту, фармацевтичних послуг (у грошовому виразі), які вимагаються і можуть бути призначені і придбані споживачами (проміжним і кінцевим) за певний період за певною ціною

ПРОПОЗИЦІЯ на фармацевтичному ринку визначена як кількість лікарських засобів, інших товарів аптечного асортименту, фармацевтичних послуг, які можуть бути запропоновані споживачам за певний період за певною ціною

СПОЖИВАЦЬКА ПОВЕДІНКА на фармацевтичному ринку розглядається як процес взаємодії індивіда з навколошнім середовищем з приводу задоволення своїх потреб у здоров'ї, здатність сприймати, зберігати і перетворювати інформацію про фармацевтичний ринок з метою впливу на індивідуальне або суспільне здоров'я

було приділено розробці маркетингових стратегій державної підтримки і визначеню інвестиційних очікувань для реалізації державних гарантій щодо лікарського забезпечення хворих як соціально значущими захворюваннями (цукровий діабет), так і низкою нозологій (серцево-судинні, органів дихання, урологічні тощо), а також концепції лікарського забезпечення декретованих груп та категорій населення. В результаті було підготовлено правові та організаційні основи реалізації соціальних гарантій і обґрунтовано гіпотезу міжвідомчого підходу до організації фармацевтичної допомоги.

Важливою підсистемою в моделі є розробка методології маркетингових досліджень фармацевтичного ринку. Як відомо, з розвитком ринкових відносин, жорсткою конкуренцією у виробництві та реалізації лікарських засобів, переміщенням відповідальності за розвиток охорони здоров'я на рівень суб'єктів Російської Федерації відбувається переорієнтація стратегії фармацевтичної діяльності, підвищується потреба в науковому аналізі, економічній оцінці ситуації на ринку лікарських засобів. Усе більшої актуальності набувають поглиблений дослідження впливу соціально-економічних умов, медико-географічного середовища, демографічної та екологічної ситуації на якість життя. Виходячи з цього, авторами було розроблено базову теорію взаємодії середовищного впливу на суспільне та індивідуальне здоров'я населення і лікарське забезпечення у просторі та часі, що визначена як "фармацевтична географія", а також теорію виділення територій єдиного таксономічного рангу (типологізація) на основі фармакоепідеміологічної та медико-демографічної оцінки, ситуаційного аналізу і сегментування фармацевтичного ринку. Виділено типи біосоціо-екосистем за параметрами рівня інвестиційної активності в основний капітал, розвитку промислової соціальної інфраструктури, ехотехногенного навантаження та за рівнем захворюваності окремих нозологій. Авторами розроблено й обґрунтовано методологію проведення маркетингового дослідження ринку лікарських засобів на макро- та мікрорівні управління, принципи та методичні підходи до формування оптимального асортименту аптечних організацій та лікувально-профілактичних закладів на основі вертикального і горизонтального аналізу його структури і моніторингу фармацевтичного ринку.

Ринок розглядався як складова частина середовища фармацевтичного маркетингу, яка забезпечує задоволення всіх потреб як кінцевих, так і про-

Схема 1
Модель сучасного фармацевтичного маркетингу

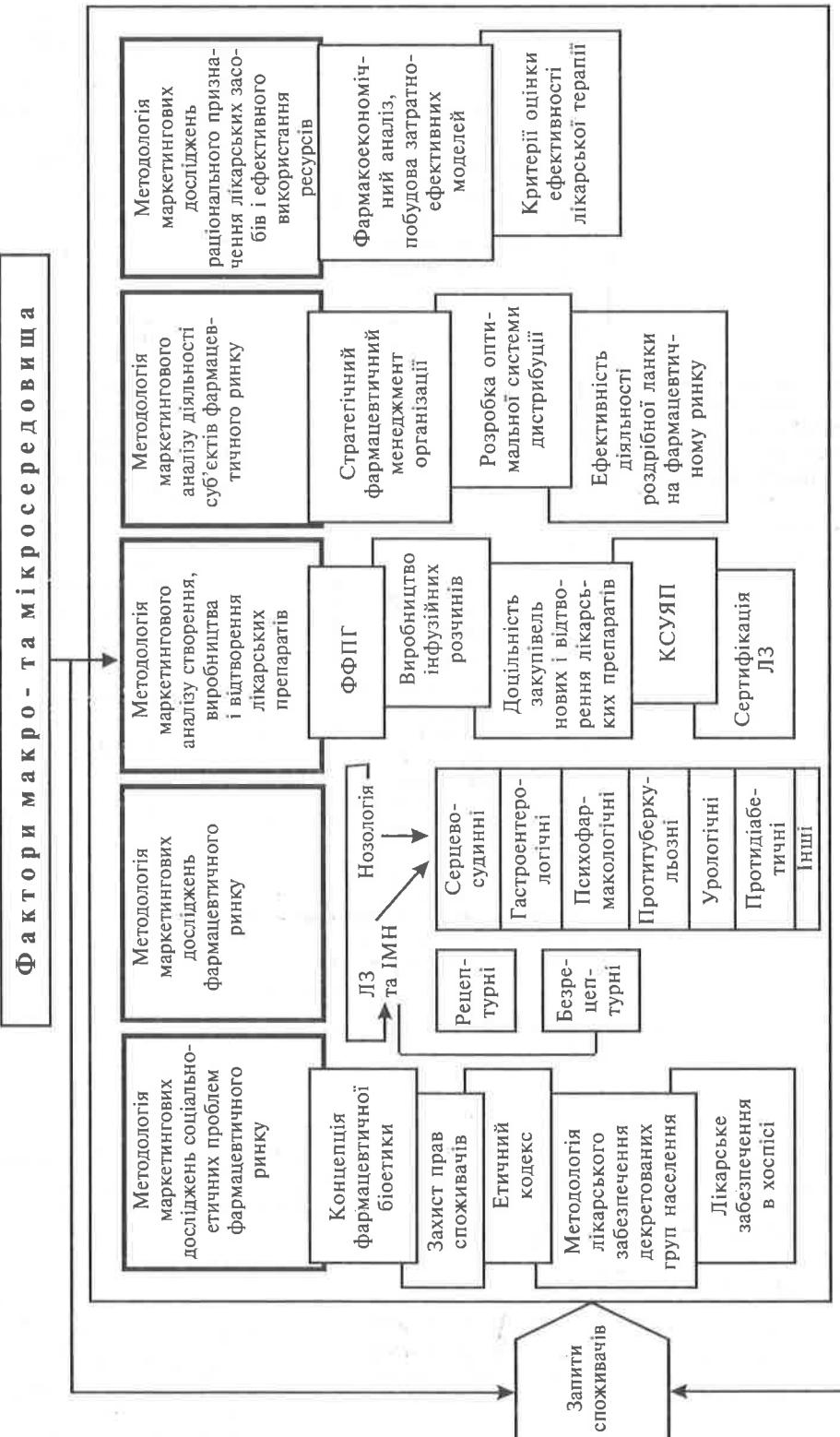
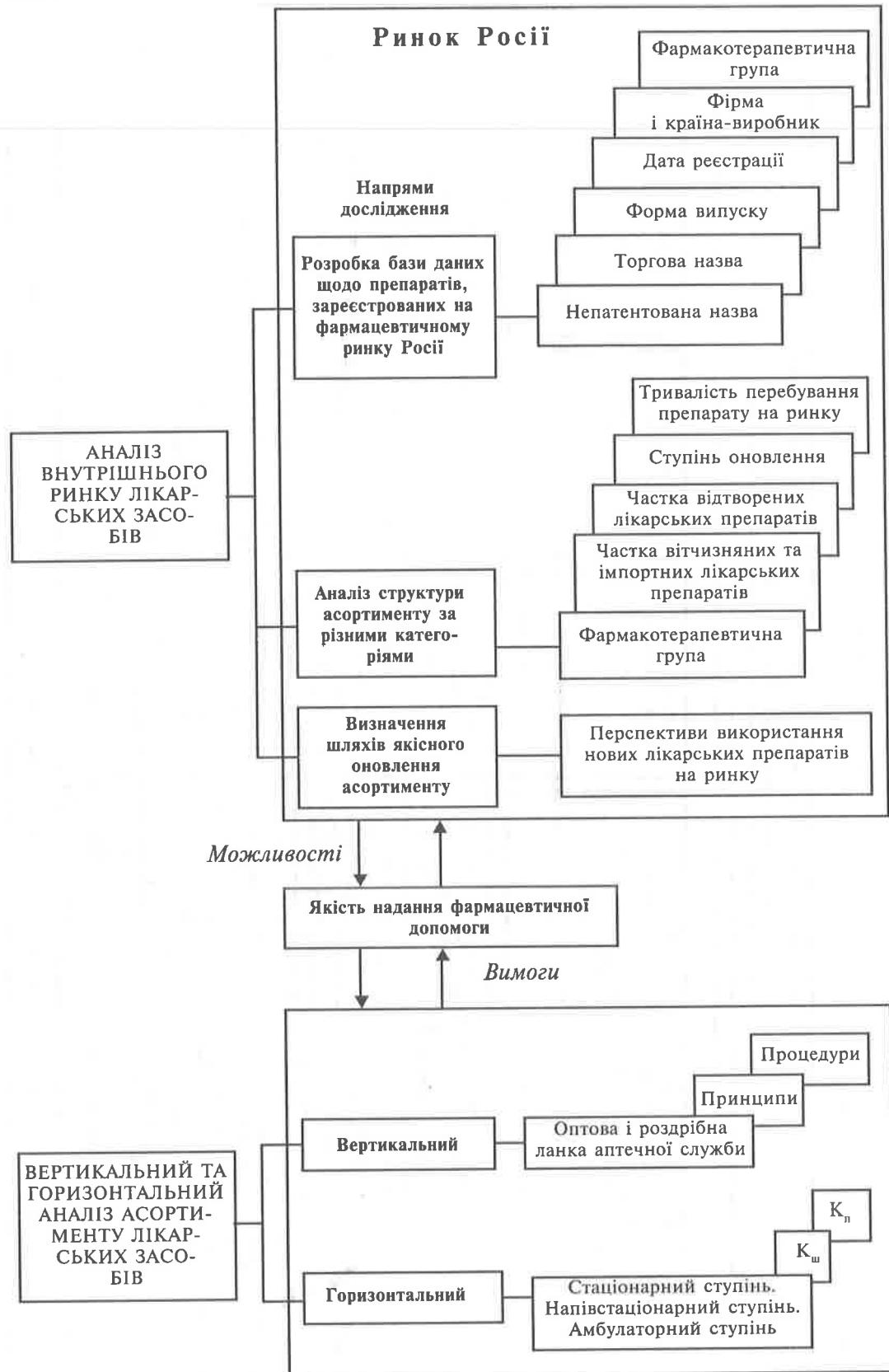


Схема 2

Маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку



міжних споживачів на всіх ступенях надання фармацевтичної допомоги. Для вивчення ринку лікарських засобів було запропоновано методичний підхід, який складався з двох напрямів: маркетингового аналізу внутрішнього ринку лікарських засобів і маркетингового аналізу асортименту в різних каналах товароруху (вертикальний) і на різних ступенях надання фармацевтичної допомоги (горизонтальний) (схема 2).

Крім того, розроблено оригінальну теорію споживацької поведінки, — сформульовано систему гіпотез (гіпотези, які постулюють існування стійких типів споживачів і мають регіональний характер, гіпотези можливості аналізу споживацької поведінки залежно від впливу різних факторів — медичних, соціально-демографічних, економічних тощо, гіпотези формування управління поведінкою проміжних та кінцевих споживачів лікарських засобів) і визначено поняття фармацевтичного ринку, попиту, пропозиції, споживацької поведінки.

Підсистема розробки методології маркетингового аналізу створення, виробництва та відтворення лікарських препаратів (схема 1) включає принципи, методичні підходи до формування фармацевтичних фінансово-промислових груп та їх моделі, які забезпечують виживання вітчизняного фармацевтичного сектора економіки, виробництво інфузійних розчинів за ресурсозберігаючими технологіями, що ґрунтуються на використанні спеціального обладнання, знижені витрат і скороченні тривалості виробничого циклу. Обґрунтовано створення спеціалізованих аптечних підприємств з виробництва інфузійних розчинів. Розроблено методики економічної оцінки доцільності закупівлі за імпортом готових лікарських засобів для лікування злоякісних новоутворень і закупівель ліцензій на їх виробництво, модель функціонування комплексної системи управління якістю продукції, методику та інструментарій оцінки ефективності системи контролю якості і безпечності лікарських засобів у сфері обігу (сертифікація, акредитація та ліцензування), а також методику оцінки якості праці аптечних працівників.

Підсистема розробки методології маркетингових досліджень раціонального призначення лікарських засобів та ефективного використання ресурсів побудована на концепції нового напряму фармацевтичної економіки — загальних і окремих принципів: необхідності ефективного використання обмежених ресурсів, оцінки соціальної ролі членів суспільства, зацікавленості споживачів у підтримуванні індивідуального здоров'я та мінімізації витрат. Розроблено методологію побудови витратно-ефективних моделей на лікарську терапію хворих (онкологічних, психічних, серцево-судинних, урологічних, цукровим діабетом тощо), інструменти формування нормативів для визначення потреби в лікарських засобах та інвестиційних очікуваннях: “медикаментозна споживацька корзина” для амбулаторних хворих і дано її визначення.

Медикаментозна споживацька корзина (МСК) являє собою набір мінімально необхідних споживачеві лікарських засобів в натуральному та грошовому вимірі, забезпечуючих усунення симптомів даної нозологічної форми захворювання і підтримання задовільної якості життя та відновлення працездатності на певний період. МСК повинна періодично переглядатися з урахуванням загальної економічної ситуації і системи державної підтримки, індексуватися з урахуванням поточної інфляції і розроблятися для кожної нозологічної форми захворювання з урахуванням територіальних відмінностей і особливостей профілю мікросегмента ринку.

Одночасно розроблено методологію, проведено численні дослідження і підготовлено фармакоекономічні стандарти для стаціонарних хворих при різних нозологіях, обґрунтовано систему об'єктивних і суб'єктивних оцінок інтегрального показника “якості життя” та залежність останнього від витрат на лікарську терапію.

Підсистему розробки методології маркетингового аналізу діяльності суб'єктів фармацевтичного ринку побудовано на основі ситуаційного аналізу управління фармацевтичною службою, діяльності оптових та роздрібних аптечних закладів. Визначено показники та умови беззбиткової аптечної організації на основі порівняння прибутків і витрат на одне звернення і розрахунку порогу рентабельності, запасу фінансової міцності і торговельної націнки, потоку відвідувачів тощо, ефективного використання внутрішніх ресурсів (мінімізації витрат, раціонального ціноутворення екстемпоральної рецептури, диверсифікації асортименту лікарських засобів, що відпускаються без рецептів лікаря). Особливу увагу було приділено структурі реалізації лікарських засобів в роздрібних аптечних закладах. Як підтвердили дослідження, реалізація лікарських засобів, що відпускаються з аптек без рецептів (БЛЗ) лікаря, становить значну частину — від 25 до 66 %, а середньомісячний темп приросту подеколи досягає 10—15 %. Спостережуваний ріст обсягу продажів безрецептурних лікарських засобів у Росії пояснюється:

- збільшенням кількісних показників асортименту БЛЗ,
- ростом інформованості населення,
- зниженням доступності рецептурних лікарських засобів,
- підвищенням відповідальності за своє здоров'я і здоров'я членів сім'ї,
- прагненням до здорового способу життя.

За нашими спостереженнями, близько половини населення самостійно приймає рішення щодо вибору БЛЗ або займається самолікуванням (причому споживацький вибір лікарських засобів визначається бюджетом сім'ї). В Європейському Спітоваристві під самолікуванням розуміють використання ліків споживачем для лікування симптомів і порушень, розпізнаних ним самим, причому асортимент лікарських засобів для самолікування визначається як "домашня аптечка".

У наших дослідженнях під "домашньою аптечкою" ми маємо на увазі набір лікарських засобів, використовуваний для самолікування, які можна придбати без рецепта лікаря і споживання яких пов'язано з незначним ризиком або зовсім з ним не пов'язано. Проведений аналіз свідчить, що перелік асортиментних груп за останніх шість років змінився незначно, збільшився кількісний склад і зросла частота звернень по лікарські засоби вітчизняного виробництва. Декретованим хворим, як показав аналіз, призначаються лікарями найдешевші БЛЗ, велика частина виділених бюджетних коштів витрачається на симптоматичну терапію, підтримуючу терапію. На підставі одержаних результатів обґрунтовано стратегічні установки та критерії диференціації форм державного лікарського забезпечення потенціальних споживачів.

У результаті розробленої методології фармацевтичного маркетингу дано визначення, підготовлено методичні рекомендації, нормативні документи для реалізації намічених маркетингових стратегій, які впроваджено на різних рівнях управління.

Проведений колективом кафедри організації та економіки фармації Московської медичної академії ім. I.M.Сеченова масив науково-дослідних робіт і одержані результати дали можливість обґрунтувати визначення і стратегію навчання фармацевтичному маркетингу у фармацевтичних вузах та факультетах.

*Впровадження, здійснені колективом кафедри ОЕФ,
за результатами маркетингових досліджень
(вияги)*

На федеральному рівні

Концепция развития лекарственного обеспечения декретированных групп населения (справка о внедрении № 431-17 от 31.03.1998 г. Министерства труда и социального развития Российской Федерации);

Программа “Социальная аптека” общероссийского общественного движения “Задоровую Россию” (письмо № 155/Д-98 от 08 октября 1998 г.);

Методические рекомендации по изучению спроса на лекарственные препараты методом социологических исследований и обработке последующих результатов на ЭВМ (справка о внедрении от 13.01.87 г. № 11/8/53);

Методические рекомендации по экономической оценке природных ресурсов лекарственных растений (акт внедрения от 07.07.89 г.);

Методические рекомендации по использованию метода расстановки приоритетов в маркетинговом анализе рынка лекарственных препаратов психофармакологического действия (акт внедрения от 07.09.92 г., Российское ПО “Фармимекс”).

На рівні суб'єктів Федерації

Методические рекомендации по работе специалистов аптек с посетителями аптеки (утверждены объединением “Фармация” г. Москвы № 03-5/0 от 27.05.91 г.);

Методики анализа ассортимента и прогнозирования риска списания ЛС по истечении сроков годности (акт внедрения от 12.04.93 г. Московской городской Аптечной Палаты);

Блок “Оптимизация социально-экономической системы лекарственного обеспечения к региональной целевой программе “Сахарный диабет” (акт внедрения от 22.12.98 г. Комитета здравоохранения Администрации Читинской области);

Методические рекомендации по формированию перечня лекарственных препаратов для стационаров психоневрологического профиля (акт внедрения от 17.06.96 г. Департамента развития ЗАО “Балчуг-Фарма”);

Положение об аптеке хосписа. Положение о провизоре хосписа (акт внедрения от 01.03.99 г. Комитета здравоохранения Москвы);

Методические рекомендации по оценке конкурентоспособности лекарственных препаратов (акт внедрения от 04.08.94 г. ТПП “Фармация” Кемеровской области, от 16.08.94 г. АО “Фарко ЛТД” г. Кемерово);

Региональная программа “Оптимизация социально-экономической системы лекарственного обеспечения урологических больных” (передана на рассмотрение в Комитет здравоохранения Москвы, справка о внедрении от 29.11.99 г.).

На установочному рівні

Методические рекомендации по формированию затратно-эффективной модели лекарственного обеспечения стационарных больных сахарным диабетом (акты внедрения от 09.12.98 г. Московской городской клинической больницы № 57 и от 19.05.98 г. Читинской областной клинической больницы);

Методические рекомендации по формированию медикаментозных стандартов лечения различных нервно-психических патологий (акт внедрения от 05.96 г. ПБ № 14 г. Москвы);

Методика оценки качества жизни инкурабельных онкологических больных (акт внедрения от 01.97 г. ПМХ № 1);

Методика проведения фармакоэкономического исследования методом анализа стоимости заболевания (акт внедрения от 02.99 г. ПМХ № 1);

Формулярные перечни и стандарты лекарственной терапии для консервативного и послеоперационного лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы на стационарной ступени (справка о внедрении от 22.05.99 Городской клинической урологической больницы № 47).

У навчальний процес кафедр ОЕФ впроваджено результати науково-дослідних робіт з фармацевтичного маркетингу:

в окремі розділи курсу,

в дипломні роботи (понад 60 робіт).

Надійшла до редакції 15.03.2000.

ІНФОРМАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ У ФАРМАЦІЇ

УДК 614.27

О.М.ЗАЛІСЬКА, канд. фармац. наук, Б.Л.ПАРНОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, проф., Н.Л.ГЕРБОЛКА, магістрант

ДО СТВОРЕННЯ БАЗИ ДАНИХ З ФАРМАКОІНФОРМАТИКИ

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

В умовах інтенсивного росту інформації в галузі медицини і фармації постійно вдосконалюються підходи до її систематизації та практичного використання.

Цікаво відзначити, що вже у 1907 р. у передмові до свого підручника “Основи фармакології” Н.П.Кравков констатував “... що фармацевтичний ринок переповнений новими препаратами, розібрatisя в яких складно...” [1].

В Україні у 80-ті роки ХХ ст. ґрунтовно досліджувались теоретичні і практичні аспекти фармацевтичної інформатики [3], розроблялись бази даних (БД) про лікарські засоби [4]. Зокрема, було обґрунтовано концептуальну і логічну моделі ієрархічної та реляційної БД про лікарські засоби, проблемно орієнтованої на лікарів різного профілю і фармацевтів. Вона включала інформацію з таких розділів: назва препарату, синоніми, захворювання і показання, протипоказання, дози, схема лікування, застосування, побічна дія, взаємодія з іншими ліками, результати клінічних спостережень за використанням препарату, технологія екстемпоральних ліків, аналіз виготовлених лікарських форм, порядок відпуску з аптеки, зберігання, термін придатності, форма випуску, виробник, ціна, потреба у препараті (спосіб визначення). Зазначена структура БД відповідала потребам спеціалістів в інформації на той період часу.

У сучасних умовах інтенсивно розвивається фармакоінформатика (Pharmacoinformatics) — міждисциплінарна наука, яка є основою прийняття рішення медичними і фармацевтичними працівниками при фармакотерапії захворювань, оскільки містить аналіз літературної, експериментальної інформації про дію ліків в організмі, опрацювання, економічне обґрунтування для вибору ліків за результатами фармакоекономічних досліджень. Завданням фармакоінформатики є також інтегрування інформації, що виникає при опитуванні пацієнта в аптекі або лікарні.

Створені відповідні бази даних з фармакоінформатики, що включають найбільш ефективні, безпечні і найменш витратні з терапевтичної точки зору лікарські засоби для лікування поширених захворювань на основі фармакоекономічних досліджень, наприклад, ANTICIPATOR (лікування антибіотиками), Hypertenze (лікування гіпертонії), KINETINDEX (терапевтичний моніторинг ліків) [9]. Зокрема, в Канаді та Австралії законодавчо затверджені схеми — протоколи лікування хворих, видаються спеціальні посібники (рекомендації), що містять детальні схеми фармакотерапії, в яких зазначено дозування (unit dose), вартість дози препарату на день, а також вартість, що відшкодовується страховою компанією (Formulary Benefit Drug). Наприклад, у Formulary в Рекомендаціях з лікування артеріальної гіпертонії (Ontario, Канада) інформація про препарати диференційована для молодих та похилих хворих і рекомендовано 7 груп лікарських засобів, з них 34 препарати із зазначенням терапевтичного діапазону (дозування) та витрат на один препарат за місяць на основі фармакоекономічних досліджень, причому зазначені препа-

рати не лише знижують артеріальний тиск, але сприяють зменшенню серцево-судинної захворюваності [7].

У сучасних умовах стрімкого розвитку фармацевтичного ринку в Україні, наявності на кінець 2000 р. близько 10 000 препаратів актуальною є розробка власної бази даних з фармакоекономічними параметрами, проблемно орієнтованої на лікарів різного профілю. Принципово новим в ній порівняно з класичними БД є те, що її основу повинні становити саме результати фармакоекономічних досліджень.

Ми вважаємо за доцільне створення вітчизняної інтегральної БД про лікарські засоби з використанням наявної у закордонних базах даних інформації про терапевтичну ефективність та безпечність лікарських засобів. Зокрема, це база Кокрейна, яка вміщує узагальнені дані про результати клінічних випробувань лікарських засобів методом мета-аналізу [6]. Вона створена у 1992 р. у Великобританії і доступна в Інтернеті і на компакт-дисках. Мета-аналіз дозволяє опрацювати дані всіх клінічних випробувань так, ніби це одне велике дослідження. При цьому одержують достовірні результати, коли можна стверджувати, що певна схема фармакотерапії краща за іншу. Проте вони повинні бути не лише статистично ($p < 0,05$), але і клінічно достовірні — в аналізовану сукупність включають публікації з позитивними та негативними клінічними даними. Основними результатами діяльності Cochrane Collaboration є Cochrane Library. У цю бібліотеку входять такі електронні видання: The Cochrane Database of Systematic Reviews — база даних, яка вміщує Кокрейнівські систематизовані огляди; The Cochrane Controlled Trials Register (CCTR) — бібліографічна база даних з рандомізованих клінічних випробувань; The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE) — база даних із структурованих рефератів систематизованих оглядів.

Поряд з даними бази Кокрейна ми використовували і рекомендації з антибактеріальної терапії, які затверджені у Канаді та США для визначення схем лікування антибіотиками, а також експертний підхід [5, 8].

Законодавчу і терапевтичну основу інтегральної БД повинні становити затверджені Наказом МОЗ України № 226 від 27.07.98 р. “Тимчасові галузеві уніфіковані стандарти медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги населенню в лікувально-профілактичних закладах України”. У цьому наказі встановлено обсяг діагностичних та лікувальних заходів залежно від рівня (ІІ, ІІІ, ІV рівень) медичної допомоги і способу її надання (стационарна, амбулаторна, реабілітаційна), а також тривалість лікування (у ліжко-днях) та критерії якості лікувального процесу. Analogічно слід розглядати і Закон України від 05.10.2000 р. № 2017-III ”Про державні соціальні стандарти і державні соціальні гарантії”, ст. 11 якого передбачає перелік і обсяг гарантованої медичної допомоги в державних та комунальних закладах охорони здоров’я, нормативи забезпечення стаціонарною допомогою, нормативи забезпечення хворих лікарськими засобами. Оскільки фармакотерапія є найбільш вартісною частиною лікарського забезпечення хворих, її необхідно регулювати на державному рівні.

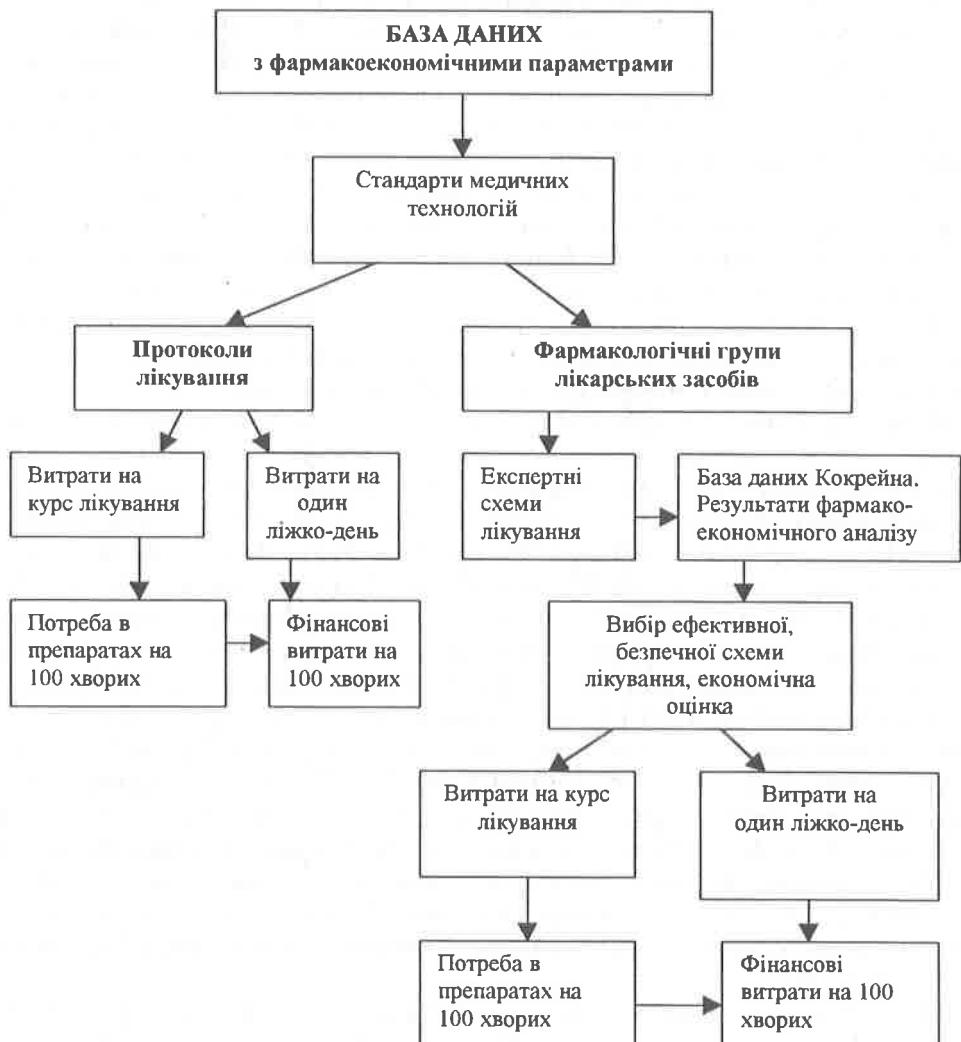
Аналіз Стандартів медичних технологій свідчить, що лише розділи “Онкологія”, “Дитяча ендокринологія”, “Гематологія” включають протоколи лікування: конкретні схеми використання лікарських засобів (назва препарату, дозування, спосіб введення, частота і тривалість прийому, інтервал між курсами), тому подані протоколи лікування можливо включити в ці схеми лікування у БД та обчислити витрати на курс лікування та вартість одного ліжко-дня. Для решти захворювань, зокрема урологічних нозологій, зазначені лише фармакологічні групи лікарських засобів.

Ми апробували структуру БД з фармакоекономічними параметрами на основі Стандартів медичних технологій на прикладі урологічних захворювань,

зокрема, таких нозологічних форм, як гострий піелонефрит (серозний, гнійний, апостематозний, карбункул або абсцес), гострий цистит, хронічний цистит, камені в сечоводі, камені в сечовому міхурі, бо саме вони становлять 80—85 % серед хворих урологічних відділень.

Методом експертної оцінки (за допомогою 58 урологів) одержали відповідні моделі лікування цих нозологій, базуючись на зазначеных у Стандартах фармакологічних групах. Експертні моделі включають назву препарату (в основному вітчизняного виробника), дозування, а також частоту і тривалість прийому препарату при певній нозології. Ці параметри необхідні для фармацевтоекономічних розрахунків потреби у відповідних препаратах та вартості фармакотерапії. Структура БД подана на нижченаведеній схемі.

Структура інтегральної бази даних з фармакоінформатики



На першому етапі ми опрацювали базу даних з антибактеріальної терапії для урологічних захворювань, оскільки витрати на лікування антибіотиками займають значне місце у загальних витратах на фармакотерапію. При цьому в моделі антибактеріальної терапії було включено препарати першого та другого і резервного вибору (орієнтуючись на рекомендації з антибіотикотерапії Канади та США). Фармацевтоекономічні розрахунки проводили на основі мінімальної оптової ціни препарату на ринку України (за даними журналу "Пропвізор") з урахуванням середнього рівня націнки 1,35 для обчислення роздрібної

Таблиця 1

Фармакоекономічні параметри антибактеріальної терапії при урологічних захворюваннях

Нозологія	Лікарський засіб, виробник	Щоденна доза, курс лікування	Потреба на 100 хворих	Витрати, у.о.	
				на день на одного хворого	на 100 хворих
Гострий цистит перша лінія	Триметоприм/сульфаметоксазол ^{1,2} , ”Польфа”	2 табл. 2 рази, 6 днів	120 уп. № 20	0,26	157,96
	Ко-трамоксазол, “Фармак”			0,25	148,40
	Нітрофурантоїн ^{1,2} (фурадонін), Борисівський ЗМП	50—100 мг 3 рази, 6 днів	420—840 уп. № 10	0,04	24,00—48,00
друга лінія	Офлоксацин ^{1,2} , КМП	200 мг 2 рази, 6 днів	120 уп. № 10	0,21	123,22
	Ципрофлоксацин ^{1,2} , ДНЦЛЗ	250—500 мг 2 рази, 6 днів	120—240 уп. № 10	0,19—0,38	114,84—229,68
	Ципрофлоксацин, “Байер”, ФРН		200—400 уп. № 6	0,90—1,80	538,92—1077,84
третя лінія	Цефалексин ¹ , Боршагівський хімфармзавод	250 мг 4 рази, 6 днів	120 уп. № 20	0,34	205,68
Хронічний тіелонефрит	Триметоприм/сульфаметоксазол ^{1,2} , “Польфа” 2 табл. 2 рази, 10—14 днів		100—140 уп. № 20	0,26	260,00—364,00
перша лінія	Ко-трамоксазол, “Фармак”			0,25	
	Нітрофурантоїн ^{1,2} , Борисівський ЗМП	50—100 мг 3 рази, 10—14 днів	300—840 уп. № 10	0,04	40,00—112,00
друга лінія	Офлоксацин ^{1,2} , КМП	200 мг 2 рази, 10—14 днів	400—560 уп. № 10	0,21	210,00—294,00
	Цефазолін ² , КМП, шприци	0,5 г 2 рази, 10—14 днів	2000—2800 фл.	0,63	630—882
	Цефазолін, “Біохемі”, Австрія, шприци			1,61	1614—2254
	Ципрофлоксацин ^{1,2} , ДНЦЛЗ	250—500 мг 2 рази, 10—14 днів	200—560 уп. № 10	0,19—0,38	190—532
	Ципрофлоксацин, “Байер”, ФРН		333—933 уп. № 6	0,90—1,80	900—2520

¹ Канадські рекомендації з антибіотикотерапії, антимікробні схеми СІА.

² Експертна оцінка урологів.

ціни препарату. Також визначали потребу в досліджуваних препаратах на 100 хворих з урахуванням тривалості їх прийому.

Як свідчать дані, наведені в табл. 1, найбільш економічно доступним є лікування препаратами вітчизняного виробництва, зокрема, фурадоніном і котримоксазолом. Слід відзначити суттєву різницю у витратах при використанні препаратів-аналогів імпортного та вітчизняного виробництва (ципрофлоксацин, цефазолін). Наприклад, препарат "Цефазолін" (не включений у закордонні рекомендації) широко використовується опитаними лікарями-урологами, незважаючи на те, що середні витрати на нього найвищі.

На другому етапі нами проведено побудову моделей фармакотерапії урологічних захворювань відповідно до Стандартів, які можуть бути включені у БД, а також ідентифіковано фармацеекономічні витрати на лікування досліджуваних нозологій при різних схемах антибактеріальної терапії, що показано на прикладі гострого піелонефриту у табл. 2.

Таблиця 2

*Фрагмент бази даних з фармацеекономічними параметрами
(на прикладі гострого піелонефриту)*

Нозологія	Препарати	Вартість лікування 100 хворих (на 01.01.2001 р.)
Хронічний піело-нефрит (серозний, гнійний, апостематозний, карбункул або абсцес)	1. Антибактеріальні препарати <i>Схема лікування 1</i> цефазолін по 1,0 2 рази, 10 днів, шприци, пімідин по 0,8 г 10 днів <i>Схема лікування 2</i> ципрофлоксацин по 0,25 г 2 рази, 10 днів	11 600—22 200 грн. = 2071—3964 у.о. 4049—6021 грн = 723—1075 у.о.
	2. Знеболюючі ацетилсаліцилова кислота по 0,5 г 2 рази, 10 днів	
	3. Спазмолітичні но-шпа по 2 табл., 10 днів	
	4. Сечогінні уролесан по 10 крапель 3 рази, 21—40 днів	
	5. Дезінтоксикаційні	
	6. Імунокоригуючі левамізол по 0,15 г через 3 дні, 21—40 днів	
	7. Катетеризація верхніх сечових шляхів стент	

Як видно з даних, наведених у табл. 2, витрати на фармакотерапію хронічного піелонефриту в обох випадках значно відрізняються: при першому варіанті антибіотикотерапії витрати на фармакотерапію 100 хворих на гострий піелонефрит становлять 2071—3964 у.о., а при другому — 723—1075 у.о., що дає можливість знизити ці витрати на 73 %. Таким чином, наявність у базі даних інформації про схеми фармакотерапії з зазначенням препаратів, їх дозування та вартості дозволяє обирати економічно доцільнішу.

Проведені дослідження свідчать про необхідність запровадження рекомендацій з фармакотерапії хворих з фармацеекономічним обґрунтуванням, особливо на стаціонарному етапі лікування, створення на їх основі інтегральної бази даних з фармацеекономічними характеристиками для забезпечення хворих ефективними, безпечними, економічно вигідними препаратами, що дозволить раціонально використовувати бюджетні кошти, а також кошти громадян чи страхових кас.

Висновок

Досліджено стан і підходи до створення бази даних з фармакоінформатики. Обґрунтовано структуру бази даних про лікарські засоби з фармацеекономічним параметром, опрацьовану на прикладі урологічних захворювань.

1. Кравковъ Н.П. Основи фармакології. — С.-Петербургъ: Изд-во К.Л.Риккера, 1907. — Ч. 1. — 368 с.
2. Левицкая О.Р., Гром О.Л. // Провизор. — 1998. — № 5. — С. 29—30.
3. Парновский Б.Л. Исследование в области теории и практики фармацевтической информации: Автограф. дис. ... д-ра фармац. наук. — М., 1978. — 21 с.
4. Смирнова Л.Ф. Информационное обеспечение баз данных о лекарственных средствах: Автограф. дис. ... канд. фармац. наук. — Львів, 1986. — 24 с.
5. Anti-infective Guidelines for Community-acquired Infections. — 1994/1995. — Ontario Anti-infective Review Panel. — Toronto, Canada. — 74 р.
6. Database Cochrane // www.cochrane.org.
7. Ontario Drug Benefit Formulary / Comparative Drug Index. — 1996. — 681 р.
8. Treatment Recommendations for Common Infections // www version maintained for the hospital. P&T committee / Gary P. Barnas, M.D. Office of Clinical Informatics.
9. Vlcek J., Macek K., Mullerova H. Farmakoepidemiologie, farmakoekonomika, farmacoinformatika. — Panax, 1999. — 80 р.

Надійшла до редакції 21.01.2001.

O.H.Залиская, B.L.Парновский, N.L.Герболка

К СОЗДАНИЮ БАЗЫ ДАННЫХ ПО ФАРМАКОИНФОРМАТИКЕ

Рассматриваются вопросы информационного обеспечения в условиях насыщенного фармацевтического рынка. Показана необходимость и пути создания базы данных по фармакоинформатике в Украине. Обоснована структура базы данных с фармакоэкономическими параметрами на примере урологических заболеваний.

O.M.Zaliska, B.L.Parnovsky, N.L.Herbolka

TO CREATION OF A DATA BASE ON PHARMACOINFORMATICS

SUMMARY

In the article the problems of information maintenance in conditions of the saturated pharmaceutical market are considered. The necessity and paths of creation of a data base on pharmacoinformatics in Ukraine is shown. The structure of a database with pharmacoeconomic parameters on an example urological of diseases is justified.

ФАРМАЦЕВТИЧНА ПРАКТИКА: ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

УДК 614.27

Н.Л.САУТЕНКОВА

ОРГАНІЗАЦІЯ РОБОТИ В ДАТСЬКІЙ АПТЕЦІ

Організація діяльності датських аптек підлягає регулюванню з боку аптечного законодавства. Кількість аптек строго регламентована, тому відкрити нову аптеку практично неможливо; аптека може лише переноситися з місця на місце залежно від демографічної ситуації. Власником аптеки має право бути тільки фармацевт з датським громадянством.

Уся робота датських аптек базується на критеріях якості лікарського за-безпечення населення і на етичних критеріях. Головне — орієнтація на потреби пацієнтів, а не на товар, який необхідно продати. Це і визначає весь той процес, який проходить при відвідуванні пацієнтом аптеки.

Що бачить відвідувач, заходячи в датську аптеку?

Відвідувач входить в аптеку і бачить у торговельному залі апарат, в якому одержує квиток на обслуговування з певним номером. Коли на електронному табло засвітлюється даний номер, відвідувач підходить до прилавка, де його обслуговує фармацевт. До цього моменту пацієнт може просто посидіти на стільці, почитати брошюри з аптечної бібліотечки, а також вибрати необхідну йому парафармацевтичну продукцію, стелажі з якою знаходяться в залі. Дуже важливе те, що пацієнт знаходиться біля прилавка один, за ним немає ніякої черги і він спокійно може одержати у фармацевта будь-яку необхідну інформацію. Ця можливість конфіденційної бесіди пацієнта з фармацевтом закріплена законодавчо і неухильно виконується в усіх аптеках; для цього в ряді аптек перед прилавком проведено обмежувальну лінію, за якою може знаходитися тільки та людина, яку в даний момент обслуговує фармацевт.

Що відбувається з другого боку прилавка?

По-перше, робота в аптекі ні на хвилину не припиняється, навіть якщо немає відвідувачів, тому що рецепт в аптеку може надходити не лише від пацієнта, лікар також може надіслати рецепт факсом або електронною поштою, і тоді пацієнт тільки прийде забрати вже підготовлений лікарський засіб (ЛЗ). Що ж відбувається, коли рецепт потрапляє в руки фармацевта?

У більшості аптек обробка рецептів здійснюється не за прилавком, а в окремому приміщені, де стоять комп'ютери. Якщо пацієнт прийшов в аптеку з рецептом сам, то фармацевт звичайно прищеплює до рецепта прищіпку і несе його туди, де другий фармацевт займається обробкою рецептів. Прищіпка означає, що людина чекає, коли їй видадуть ЛЗ, тому такі рецепти обробляються першочергово. Всі дані з рецепта вводяться до комп'ютера, вводиться особистий код пацієнта, а також вся інформація стосовно припису (ЛЗ, лікарська форма, доза і режим дозування). Якщо приписані стандартні дози, то фармацевт може відразу відпускати ЛЗ, якщо ж дози викликають сумнів (комп'ютер видає всі стандартні дози для кожного ЛЗ з урахуванням даних пацієнта, оскільки особистий код пацієнта містить відомості про його вік) або комп'ютерна програма попереджує про можливі взаємодії з іншими препаратами (система перевіряє всі рецепти, виписані пацієнту за останніх два місяці), то фармацевт віддає рецепт на перевірку провізору, який сам вирішує дану проблему або зв'язується з лікарем, який виписав цей рецепт.

Як правило, коло лікарів, від яких аптека одержує рецепти, таке ж постійне, як і клієнтура. І час від часу аптека проводить зустрічі з ними, щоб скординувати дії, а також поінформувати лікарів про останні новини фармації.

На введення інформації з рецепта до комп'ютера витрачається в середньому 2–3 хв. Якщо все нормально і не виникло ніяких запитань, то фармацевт достає упаковку ЛЗ і проводить сканером по штрих-коду на упаковці, комп'ютер автоматично видає спеціальні наклейки у двох примірниках, які містять такі відомості: прізвище пацієнта, спосіб дозування та код ЛЗ.

Одну таку етикетку наклеюють на внутрішню упаковку препарату, а другу — на рецепт. Крім того, провізор ставить на рецепт особистий штампик і робить позначку про консультацію з лікарем (якщо вона була). Таким чином, процес відпуску ЛЗ можна повністю проконтролювати.

Перед тим як видати пацієнту ЛЗ, його обов'язково запитують про те, наскільки добре він уявляє собі, що далі робити з цим препаратом і навіщо він йому потрібний.

Рецепти, які надходять електронною поштою або факсом безпосередньо від лікаря, піддаються такій саме обробці, препарат таким самим оформляють етикеткою і вміщують у спеціальні контейнери до того моменту, поки пацієнт не прийде по нього.

Оскільки система обмеження націонок у Данії дуже жорстка, то єдиний спосіб заробити додаткові гроші — це різного роду послуги, як, наприклад, доставка ЛЗ до дому; крім того, кожна аптека має декілька кіосків, звідки факсом надходять рецепти, а туди доставляються готові замовлення. Безпосередньо в кіосках можливий продаж тільки безрецептурних ЛЗ та парафармацевтичної продукції.

В аптекі pacientu також можуть запропонувати провести деякі тести або найпростіші дослідження, наприклад, вимірювання рівня цукру у крові, тест на вагітність тощо.

Кожний провізор після закінчення інституту в обов'язковому порядку повинен проходити курси підвищення кваліфікації. У самій аптекі провізори проводять внутрішні курси для всього персоналу.

Обов'язки і кваліфікація кожного працівника аптеки фіксуються у спеціальній таблиці, зразок якої наведено нижче.

	Прийом рецептів	Комп'ютерна обробка	Замовлення нових ЛЗ
1. Прізвище	+	+			+	
2. Прізвище			+	+		+
3. Прізвище	+	+			+	

Поставки ЛЗ в аптеки звичайно проводяться тричі на день (можуть бути від 1 до 6 разів). Кількість оптових постачальників мінімальна (у Копенгагені, наприклад, усього три оптових постачальники), ціни у них однакові, так що постачальник вибирається лише за якістю обслуговування, швидкістю і повнотою виконання замовлень.

Уся робота аптек орієнтується на вимоги, що ставляться GPP (“Належна аптечна практика”); цей документ є головним посібником для аптек по забезпеченню належного обслуговування pacientiv i забезпечення їх самими якісними ЛЗ та інформаційними матеріалами про них.

Знаходячись у центрі величезної інформаційної мережі, аптеки у Данії є джерелом щоденної та різnobічної інформації про всі ЛЗ i забезпечують суспільство безпечними та ефективними лікарськими препаратами.

•

УДК 614.27

Г.Т.ГЛЕМБОЦЬКА

СИСТЕМА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ В НІДЕРЛАНДАХ

Визначення ролі провізора

Королівська Нідерландська асоціація розвитку фармації наводить таке визначення ролі провізора:

“Провізор є експертом в галузі лікарських засобів. Він пропагує раціональне використання лікарських препаратів, консультує pacientiv відносно правильності вибору і безпечного застосування рецептурних і безрецептурних препаратів за допомогою таких заходів, як спостереження за лікарською терапією i надання інформації на індивідуальному рівні. Провізор також надає консультації по придбанню i використанню виробів медичного призначення. Провізор є консультантом лікарів відносно вибору i призначення лікарських засобів та виробів медичного призначення.

Діючи таким чином, провізор сприяє підтримуванню високої якості і доступності медичної допомоги. Аптека є видом бізнесу з використанням спеціально навченого персоналу для виготовлення і відпуску лікарських препаратів".

Організація системи фармацевтичної допомоги

Види товарів, що відпускаються з аптек

1. WTG-препарати — рецептурні ЛЗ, що відпускаються тільки з аптек і затверджені Законом про медичні витрати (Medical Care Charges Act, WTG).

2. Не-WTG-препарати — ЛЗ і перев'язувальні матеріали, які можуть бути придбані не тільки в аптеках, але і в аптечних кіосках та магазинах; їх вартість покривається медичним страхуванням, якщо вони відпущені за рецептром.

3. Вироби медичного призначення — катетери, судна тощо. Їх вартість покривається за рахунок коштів медичного страхування, встановлених Законом про виключні медичні витрати (Exceptional Medical Expenses Act).

4. ОТС-препарати — безрецептурні лікарські препарати (ЛП), які знаходяться у вільному продажу, не фінансуються з коштів страхових компаній (з 01.01.94), навіть якщо відпущені за рецептром.

Таблиця 1

Норма відпуску лікарських засобів з аптек

Категорія препарату	Норма відпуску лікарського препарату
Перший випадок прийому препарату	14 днів
Антибіотики	14 днів
Протизаплідні препарати	6 міс.
ЛП для хронічних хворих	3 міс.
Решта препаратів	1 міс.

Система ціноутворення

1. Оплата за відпуск WTG-препаратів не залежить від вартості і кількості ЛП, які повинні бути відпущені за рецептром. WTG-препарати — це ЛП, доступні тільки в аптеках з фіксованою оплатою за рецепт, яка регулярно обговорюється і переглядається провізорами разом із страховими компаніями. Вона знаходиться на рівні NLG 10,0–10,5 (31,5 крб.) за рецепт. Таким чином, за рецепт аптека одержує фіксовану платню, незалежно від ціни та кількості відпущеного препарату. Отже, прибуток аптеки реально не пов'язаний з продажем (без необхідності) дорогих ЛП. Загальна вартість відпущеного препарату складається із закупівельної ціни постачальника й оплати за рецепт. Націнка на лікарські препарати цієї групи не застосовується. Ціни на WTG-препарати фіксовані і затверджені Тарифним бюро при Королівській Нідерландській асоціації розвитку фармації (KNMP). Фіксована оплата за рецепт є основним джерелом прибутку аптеки. WTG-препарати становлять 83 % усіх рецептурних лікарських засобів.

Таблиця 2

Відмінності вартості лікування при різних формах страхування

	ZFW-сектор	Окремі види страхування
Витрати на фармацевтичну допомогу на один рік	NLG 400	NLG 285
Кількість рецептів на WTG-препарати на один рік на одну людину	7,1	4,8
Вартість одного рецепта на WTG-препарати	NLG 40,41	NLG 43,40
Кількість рецептів на не-WTG-препарати на один рік на одну людину	1,45	1,05
Вартість одного рецепта на не-WTG-препарати	NLG 7,55	NLG 7,76

2. Прибуток, одержуваний аптекою при відпуску товарів останніх трьох груп, визначається націнкою на закупівельну ціну. Процент націнки встановлюється відповідно до вимог KNMP, а також залежно від рекомендацій виробника: чим вища ціна закупки, тим менший процент націнки. Закупівельні і відпускні ціни на не-WTG-препарати та IMH також контролюються Тарифним бюро. Щомісяця Тарифне бюро постачає всі аптеки переглянутими закупівельними цінами і відповідними роздрібними цінами. В середньому націнка на не-WTG- і OTC-препарати становить 30 %, на IMH — 20 %.

Фінансування лікарських засобів

Система спільної оплати

У Нідерландах існує два види страхування: через фонд медичного страхування — ZFW-страхування (обов'язковий вид страхування для всіх мешканців країни з річним прибутком нижче NLG 38 300 (114 900 крб.) і приватне страхування. За даними Управління Фонду медичного страхування 63,8 % населення Голландії мають поліси фонду. У 1996 р. витрати на фармацевтичну допомогу цій групі населення становили NLG 400 (1200 крб.), що на 40,4 % більше, ніж середня витрата пацієнта, що має приватну страховку — NLG 285 (855 крб.) на рік. Зниження вартості на NLG 15 у ZFW-секторі пояснюється скороченням переліку лікарських препаратів, вартість яких покривається страхуванням, введенням максимальних цін і збільшенням замін на дженеричні препарати. Ріст витрат у приватному секторі, очевидно, пов'язаний з втратою контролю пацієнтів за вартістю споживаних ними препаратів у зв'язку з повсюдним введенням безготівкової форми оплати.

У 1991 р. Міністерство охорони здоров'я виділило групи взаємозамінних препаратів і встановило межі відшкодування вартості страховими компаніями для кожної групи препаратів. Якщо пацієнт придбає лікарський препарат за ціною, що перевищує встановлену межу відшкодування, різниця у ціні оплачується самим пацієнтом. У 1996 р. загальна сума вартості лікарських препаратів, оплачена пацієнтами, не перевишила NLG 19 млн. (57 млн. крб.), що становило 0,5 % загальної вартості лікарських засобів. Протягом 1996 р. таким чином було оплачено 2,6 млн. рецептів (2,4 % загальної кількості рецептів).

Скарги на високу вартість лікування і високий прибуток аптек, які часто надходять у Нідерландах, не зовсім справедливі. За умов існуючої системи аптекам вигідніше відпускати більш дешеві лікарські засоби.

Реформи, спрямовані на зниження цін

Вартість лікарської допомоги у Нідерландах складається із двох компонентів:

- закупівельної вартості лікарських засобів згідно з цінами, затвердженими KNMP;
- оплати аптекам, яка залежить від кількості рецептів.

Вартість лікарських засобів становить 78,2 % загальної вартості лікарської допомоги. За період з 1992 до 1996 року вона зросла загалом на 22,8 %, тобто в середньому на 5,7 % за рік, що викликало занепокоєння уряду і спонукало його вжити низку заходів, спрямованих на зниження цін на лікарські препарати, зокрема:

- скорочення переліку препаратів, вартість яких покривається медичним страхуванням. З липня 1993 р. з цього переліку виключено гомеопатичні лікарські засоби. З 1 січня 1994 р. вартість різних безрецептурних препаратів, таких як вітамінні або протикашлеві засоби, не оплачується страховими компаніями;

Структурний ріст вартості ЛЗ у 1995–1996 рр.	+ 9,6 %
Скорочення переліку з 1 квітня 1996 р.	- 0,8 %
Введення максимальних цін з 1 січня 1996 р.	- 7,2 %
Реальний ріст вартості ЛП у 1995–1996 рр.	+ 0,9 %

— прийняття Закону про ціни на лікарські засоби. В межах цього закону, прийнятого Верховною Палатою Парламенту 23 січня 1996 р., було встановлено верхню межу цін на лікарські засоби (які періодично переглядаються), фіксовану на середньому рівні цін у сусідніх країнах: Бельгії, Німеччині, Франції та Великобританії.

Результатом введення максимальних цін стало падіння цін у середньому на 15 % з березня 1996 р., що привело до щорічної економії NLG 550 млн. (приблизно 1650 млн. крб.) при відпуску лікарських засобів з аптек. На рівні аптек введення Закону спричинило до падіння доходу на NLG 50 000 (150 000 крб.) — NLG 115 000 (350 000 крб.) на рік, та зниження товарних запасів у середньому на NLG 28 500 (85 500 крб.), а також падіння прибутку внаслідок зменшення відмінності у цінах між подібними лікарськими засобами на NLG 25 000 (75 000 крб.).

У 1996 р. вартість лікарських засобів зросла на 0,9 %. При відсутності вищезазначених заходів ця цифра становила б 9,6 %. Незважаючи на те, що вжиті заходи мали короткос часовий ефект, їх вплив відчувався і в 1997 р.;

— заміна оригінальних препаратів. Лікарські засоби на ринку Нідерландів можуть бути класифіковані таким чином:

— патентовані лікарські засоби: оригінальні ЛП, які розроблені виробником і мають патент;

— паралельний імпорт (відмітна риса нідерландського ринку): оригінальні ЛП, що імпортуються з інших країн Європейського Союзу, де ціни нижче, ніж в Нідерландах, каналами, що відрізняються від офіційних дистрибуторських каналів виробників у Нідерландах;

— дженеричні препарати: ЛП, виготовлені за моделями оригінальних препаратів, патент на які закінчився.

Система, введена Міністерством охорони здоров'я в 1988 р., була спрямована на збільшення частки замін в основному більше дорожчих патентованих препаратів на дженерики або препарати паралельного імпорту. Для цього всі лікарські засоби було розподілено на групи на основі фармакологічної дії, лікарської форми, способу введення, дженеричної назви.

Центральне бюро з медичних розцінок (Central health tariffs authority) встановило рекомендовані ціни для кожної групи. Аптекі дозволяється залишати за собою третину різниці в ціні між відпущенім препаратом-дженериком і рекомендованою ціною, якщо рекомендована ціна вища ціни відпущеного лікарського препарату, 2/3 різниці в ціні, що залишилися, вигідні страховим компаніям.

Мета такої схеми — стимулювати вибір більш дешевого (але не менш якісного) препарату і провізором, і пацієнтом.

Управління фармацевтичним персоналом

Усі аптеки (за винятком лікарняних) у Нідерландах є приватними. Власником аптеки може бути тільки провізор. Штат співробітників набирається відповідно до обсягу роботи. На одну аптеку припадає в середньому 1,52 провізорі (звичайно не більше двох) — директор аптеки та його помічник.

За законом аптека повинна бути відкрита не менше 45 годин на тиждень. При найнятті співробітника з ним укладається контракт на випробувальний термін — 1 рік. По закінченні терміну дії річного контракту складається по життєвий договір про найняття.

Таблиця 3
Динаміка чисельності персоналу

Кількість	Роки			Шорічний ріст, %
	1994	1995	1996	
аптек	1513	1518	1530	0,6
проводізорів	2188	2198	2319	2,7
фармацевтів	10 630	10 789	11 239	3,7
іншого персоналу	1983	2000	2042	3,7

У 1996 р. тільки 4517 (40,2 %) фармацевтів працювали повний робочий день. Середня аптека має у своєму штаті 5,65 фармацевта у перерахунку на повний робочий день. У дійсності кількість фармацевтів у середній аптекі становить 8–10 чоловік. Робочий тиждень для фармацевтів з 1 липня 1996 р. було скорочено з 38 до 36 годин. Середня кількість робочих годин для одного фармацевта становить 27,71 год на тиждень. Робочий тиждень провізорів залишився на рівні 38 год.

Спостереження за лікуванням і консультації

Прийняті KNMP навесні 1996 р. Нідерландські аптечні норми (NAN), що визначають стандарти якості роботи аптек, гарантують адекватне спостереження за ходом лікування пацієнта. Спостереження за лікуванням, яке виконується за допомогою комп'ютера, включає своєчасне попередження, оцінку і вирішення проблем, що виникають у процесі лікування, наприклад, перший відпуск препарату, дозування, взаємодія, дубльована і псевдодубльована терапія, протипоказання.

У ряді випадків аптеки використовують ті ж самі комп'ютерні системи, що і сімейні лікарі, що містять ту ж саму інформацію про пацієнта та про хід його лікування. Спільна робота в мережі сприяє більш тісним контактам між сімейними лікарями та аптеками і дозволяє сконцентрувати увагу на ефективності лікування пацієнта.

NAN регламентують також обов'язки, головним чином фармацевтів, безоплатно надавати повну і доступну для пацієнта інформацію про вживані ним лікарські засоби, рецептурні і безрецептурні (їх властивості, правила прийому, дозування тощо), а також про вироби медичного призначення.

Крім усної інформації, фармацевт зобов'язаний за бажанням пацієнта надавати інформацію у друкованому вигляді.

Усі пацієнти в Нідерландах прикріплені як до власних сімейних лікарів, так і до певних аптек. Завдяки високому ступеню автоматизації аптек (понад 95 % у 1996 р.) вся приватна інформація про пацієнта міститься у комп'ютерній системі відповідної аптеки і в так званих електронних досьє пацієнта. В досьє є структурована інформація щодо застосовуваних препаратів, тривалості й ефекту лікування, протипоказань тощо. Кожний відпущений ЛЗ вводиться у досьє й автоматично фіксується в історії хвороби.

Висновок

Зміни в галузі фармацевтичної допомоги, які сталися в Нідерландах за останні роки, включаючи обов'язкове спостереження за лікуванням, консультування пацієнтів, спільні фармакотерапевтичні консультації провізорів та лікарів, привели до формування так званої системи фармацевтичної допомоги пацієнту. Відмітними рисами цієї системи є:

- центральна роль пацієнта,
- відповіальність провізора поряд з лікарями за хід лікування,

— постійне удосконалення застосування лікарської терапії.

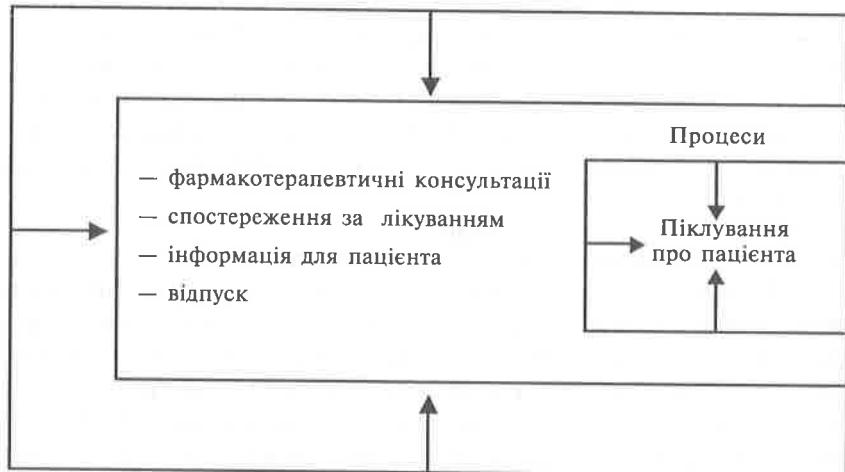
Завдання системи фармацевтичної допомоги пацієнту не включають ріст продажу препаратів пацієнтам і/або збільшення товарообігу. Метою системи є досягнення високої якості життя пацієнта при найменших затратах з його боку.

Цьому сприяє і законодавча база, яка стимулює продаж відносно дешевих лікарських засобів і постійно регулює та контролює рівень цін на медикаменти, а також самостійна робота провізорів, спрямована на тісний контакт з індивідуальним пацієнтом, включаючи докладне і доступне його інформування, а також роботу з лікарями.

Організація

Структура

Персонал
Приміщення
Обладнання
Постачання
Документація
Скарги
Перевірки



Отже, фармацевтична допомога у Нідерландах являє собою систему, організаційна структура і функціонування якої спрямовані на піклування про пацієнта.

Бібліотека журналу
“Экономический вестник фармации”

КОНГРЕСИ. З'ЇЗДИ. КОНФЕРЕНЦІЇ

Матеріали Всесвітнього Конгресу Фармацевтів FIP'2000 (серпень 2000, Віден, Австрія)

Д-р Ентоні Д'Емануель, старший викладач Школи фармації і фармацевтичних наук, Університет у Манчестері, Великобританія

ІНТЕРНЕТ: ЩО ПОВИНЕН ЗНАТИ ФАРМАЦЕВТ?*

Структурно Інтернет є всесвітньою комп'ютерною мережею. При цьому індивідуальні комп'ютерні мережі (наприклад, в межах компанії або університету) взаємопов'язані, що дозволяє обмінюватись інформацією, яка знаходитьться у ком-

* Стаття базується на листі, представлена на професійному симпозіумі Конгресу FIP в Барселоні, Іспанія, 8 вересня 1999 р., під назвою “Використання Інтернету у фармацевтичній діяльності”.

п'ютерах, розташованих у різних місцях. Приєднання до Інтернету відкриває додаток до могутнього засобу зв'язку і значних інформаційних можливостей.

Хоча Інтернет розпочав своє існування наприкінці 60-х років ХХ ст., ця мережа, якою користувалися, головним чином, наукові співробітники обмеженої кількості країн, до початку 90-х років мала невелике значення. Завдяки розвитку Всесвітньої мережі (часто згадується просто "мережа" ("web") і позначається "www") у 90-х роках значення Інтернету зросло. Мережа пропонує просту й узгоджену взаємодію численних можливостей в Інтернеті і дозволяє одержувати інформацію шляхом простої дії мишею. Електронна пошта, діалогові (on-line) бази даних, зв'язок у реальному масштабі часу і діалогові (on-line) групи обговорень стали доступними за допомогою простого і підсвідомого інтерфейсу "направляють і клацають" ("point-and-click").

Можливості цієї могутньої технології були усвідомлені людьми, і в останні роки відбулися суттєві події у спробі перетворити Інтернет на практичний засіб зв'язку й інформаційного пошуку.

До чого це приведе?

Даний період історії буде, безумовно, згадуватись, як революція зв'язку, особливо якщо взяти до уваги феноменальне зростання кількості користувачів Інтернету. Якщо напередодні 1990 р. кількість користувачів світової мережі становила до 100 тис., то до 2001 р. їх чисельність зросте до 300 млн. Передбачається, що в 2002 р. 15 % збути споживачам проводитиметься через Інтернет.

Проте таке швидке зростання користувачів Інтернету підвищує навантаження на інфраструктуру і основним способом уникнення цього буде обмеження пропускної здатності деяких складових Інтернету. Але ця проблема ускладнена розвитком нових технологій, які потребують високої пропускної здатності мережі, наприклад, для проведення відеоконференцій в реальному масштабі часу. Крім того, існують обмеження, які має існуюча інфраструктура Інтернету — повільні зв'язки з деякими вузлами мережі або уповільнення швидкості зв'язку в деякі часи доби. Навіть якщо користувач безпосередньо приєднаний до швидкої мережі, інтерфейс між цією мережею і рештою Інтернету (відомий як маршрутизатор) може не мати належної ємності для роботи з потоком даних. З упровадженням нових швидкісних кабелів і більш швидких маршрутизаторів пропускна здатність постійно поліпшуватиметься. По всьому світу встановлюються зв'язки надвисокої пропускної здатності, які дозволяють здійснювати зв'язок в реальному масштабі часу.

Приєднання до Інтернету в наш час

Для ефективного використання Інтернету важливо користуватись комп'ютером з відповідними технічними можливостями і досить швидким зв'язком з Інтернетом. При розгляданні питання про купівлю комп'ютера для роботи з Інтернетом доцільніше вкласти кошти в машину з високими технічними характеристиками, щоб максимізувати ефективний термін служби комп'ютера і використовувати повний діапазон технологій Інтернету. Мінімальні технічні характеристики має комп'ютер з процесором Pentium або PowerPC (нині існують процесори 500 МГц), з накопичувачем на жорстких дисках 4 гігабайтів і щонайменше 64 мегабайтів пам'яті (RAM).

Більшість користувачів Інтернету все ще приєднані до Інтернету за допомогою автоматичного зв'язку через modem. На сьогодні найбільш можлива швидкість модему 56 кілобайтів за секунду, але цього може бути недостатньо для вирішення деяких задач, наприклад, зв'язку в реальному масштабі часу. Зв'язок ISDN (мережа інтегрального чисельного обслуговування) забезпечує більш привабливу альтернативу. Проте для більшості користувачів це надто

дорогий варіант і спосіб для відносно незначного поліпшення зв'язку. Висока пропускна здатність зв'язку, що дозволяє переміщення даних переважніше у мегабайтах, ніж у кілобайтах, за секунду, з'являється завдяки використанню виділеного кабелю і супутниковых modemів.

Наступною генерацією традиційного модему, можливо, буде ADSL (асиметрична числова абонентська лінія), яка дозволить переміщення даних зі швидкістю 2 мегабайти за секунду і роботу зі звичайними телефонними лініями. Розвиток Інтернету залежатиме також від вартості цього зв'язку. Потреби технології вимагатимуть недорогого і постійного зв'язку з Інтернетом, який встановлюватиметься за кілька секунд. Таке функціонування може забезпечити кабельний modem і ADSL.

Кожний комп'ютер в Інтернеті може бути ідентифікований за індивідуальною адресою (IP-адреса). Внаслідок збільшення чисельності користувачів кількість можливих адрес, які використовують існуючі міжмережеві протоколи, вичерпується (існують численні протоколи, які використовуються в Інтернеті, що дозволяє здійснювати обмін інформацією безстиковим способом). Запропонований і нині перевіряється новий протокол під назвою Ipng (або "Наступна генерація міжсіткових протоколів"), який буде спрямований на вирішення цих та інших обмежень існуючих міжсіткових протоколів. Новий Ipng протокол забезпечуватиме одночасно 1028 адрес.

Приєднання до Інтернету все ще лишається найбільш складним кроком для більшості користувачів, проте провайдери послуг Інтернет (ISPs), як правило, забезпечені всіма комп'ютерними програмами, необхідними для приєднання до автоматично конфігурованого комп'ютера. Існує великий вибір ISPs і вартість їх послуг змінюється залежно від країни. Деякі з них безоплатні, але пропонують обмежену кількість послуг, у той час як інші можуть забезпечувати недорогі або безоплатні дзвінки при приєднанні до Інтернету. Вибір ISP повинен базуватися на низці факторів, включаючи швидкість запропонованого доступу і легкість приєднання у будь-який час доби. Деякі ISPs забезпечують послуги, при яких користувач може досягнути Інтернету з кількох місцезнаходжень в усьому світі за допомогою телефонного дзвінка, що може бути корисним для подорожуючих бізнесменів, які мають при собі портативний комп'ютер. Інший корисний засіб — здатність читати електронну пошту за допомогою інтерфейсу мережі, оскільки це дозволить користувачу перевірити електронну пошту з будь-якого комп'ютера мережі і виключить необхідність носити із собою портативний комп'ютер. Рівень підтримки, який потребує користувач, також є важливою обставиною. Новий користувач повинен вибрати ISP, який зможе забезпечити належний рівень обслуговування клієнта. Інформацію стосовно ISPs можна одержати з будь-якого з багатьох журналів про Інтернет, що є в наявності.

Викликають занепокоєння деякі аспекти захисту інформації в Інтернеті, особливо комерційного характеру. Будь-який комп'ютер, приєднаний до Інтернету, уразливий для хакерів — користувачів з належним знанням комп'ютера, які незаконно можуть оволодіти приватною інформацією. Проте ризик можна звести до мінімуму обережним керуванням комп'ютерними захисними системами типу брандмауер, які використовують для керування доступом до комп'ютерів у мережі. Занепокоєння щодо безпеки викликає і уразливість даних, які передаються, до несанкціонованого перехоплення; щоб протидіяти цьому, розвивається відповідна технологія для кодування даних перед пересиланням. Додатковий захист буде забезпечений завдяки стандарту в протоколі IPng, який пропонує кодувати дані на рівні конверта, тобто закодовувати дані в їх джерелі, оскільки найчастіше вони порушуються в ланці пересилання.

Використання Інтернету

Двома основними інструментами, необхідними для ефективного використання Інтернету, є комп'ютерна програма електронної пошти і засіб перегляду web-сторінок у мережі Інтернету — браузер (web browser). Сучасні браузери включають комп'ютерну програму електронної пошти, але багато користувачів віддають перевагу запропонованим великим можливостям самостійної комп'ютерної програми електронної пошти типу Eudora Pro. Мережа реконструювала Інтернет, зробивши його наймогутнішим і найпростішим методом забезпечення й одержання інформації. Це надало можливість користувачам віртуально досягти всіх джерел в Інтернеті з послідовним інтерфейсом, зручним для користувача. Інформацію з web-сервера одержують за допомогою браузерів типу Netscape або Internet Explorer. Сторінка може бути будь-якою завдовжки, з різними частинами документа, доступними для переміщення (для пересування в різні частини сторінки користуються мишею). В межах документа присутній, як правило, текст; однак можуть також бути присутні й інші форми даних, включаючи графічні зображення високого розділення, звукові слайди і кіносляди. Мережа часто визначається як гіпермедіа-система завдяки її можливості демонструвати різноманітні форми даних.

Однією з особливостей мережі є використання гіпертекстових посилань, що і робить її таким могутнім засобом одержання доступу до інформації. Гіпертекстові посилання, деякі слова, висловлювання і/або графічні дані, виділені в межах web-сторінки, можуть приводити користувача до інших джерел прихованої інформації. Клацання клавішею “миші” на один з цих виділених пунктів завантажує іншу частину інформації; це може бути нова сторінка тексту, графічний файл, фільм, звуковий кліп або навіть комп'ютерна програма. У даному напрямку інформацію можна одержати за допомогою нижче зазначених логічних гіпертекстових посилань. Переміщення по мережі таким способом часто називають “навігація”. Здебільшого недоліком Інтернету можна вважати той факт, що інформація не впорядкована і подеколи утруднена для знаходження. Дійсно, навігація може бути ускладненою, особливо для нового користувача. Як правило, вихідною точкою для знаходження інформації є один з популярних механізмів пошуку (search engines) типу Yahoo, Alta Vista і Hotbot. Це веб сайти, які намагаються вносити до каталога інформацію в Інтернеті, що дозволить одержувати її за допомогою ключових слів (keywords). Механізми пошуку часто здійснюють дуже великі вибірки посилань з дублюванням і невідповідними поверненнями, що може перетворити пошук інформації на зайву витрату часу. Здебільшого продуктивнішим є пошук за допомогою додаткових логічних виразів (“і”, “або”, “ні”). Велике значення має правильне формування запиту.

Основною проблемою зі звичайними механізмами пошуку є те, що вони мають тенденцію не розпізнавати якість або цілісність інформації, яку постають, і, взагалі, корисні тільки як вихідні точки для інформаційного пошуку. Більш конкретно розвиваються механізми пошуку, що спеціалізуються на певних підпорядкованих сферах, наприклад, типу PharmSearch для сфери фармації. До того ж, суттєвою перевагою в розвитку “розумних” механізмів пошуку є навчання звичайних користувачів.

Сайти також повинні розвиватись, зосереджуючись на специфічних об'єктах сфер діяльності. Одним з таких сайтів є PharmWeb, який спеціалізується на інформації для фармацевтів, спеціалістів галузі охорони здоров'я та пацієнтів. Заснований у 1994 р., він став одним з найдостовірніших джерел фармацевтичної інформації в Інтернеті. PharmWeb був першим інтернет-провайдером, який спеціалізувався на фармацевтичній інформації, і є сайтом, з якого фармацевтична інформація може бути здобута швидко та інтуїтивно.

Фармацевтичні ресурси в Інтернеті

Одним з принципових обов'язків фармацевтів є одержання і передача інформації, і тому Інтернет, безумовно, стане для нас важливим інструментом. Це широкий діапазон доступної фармацевтичної інформації з новими її джерелами, які ґрунтуються на шотижневих даних. PharmWeb серед інших містить зв'язки з багатьма корисними джерелами фармацевтичної інформації, включаючи журнали, дані про лікарські засоби та інформацію стосовно галузі охорони здоров'я, дискусійні групи інтересів, джерела інформації фармацевтичних компаній і чимало інформаційних даних про конференції.

Багато джерел інформації, які до цього часу були доступні лише на папері або дисках CD-ROM (наприклад, фармакопеї), нині стають доступними в Інтернеті. Звичайні та клінічні фармацевти можуть побачити, що їх системи підготовки замовлень стануть, зрештою, автоматичними за допомогою зв'язку з оптовиками через Інтернет. Перше транслювання фармацевтичної конференції з питань постачання лікарських засобів, яка нещодавно відбулася на весь світ у прямому ефірі в Інтернеті з досконалим звуком і відеозображенням, — це зразок майбутніх можливостей. Поки що існуюча якість зображення обмежена, але вона, можливо, наблизиться до якості телевізійних передач з поліпшеною пропускною здатністю.

Ключ до проблем фармацевтів

В Інтернеті представлені фахівці галузі охорони здоров'я з численних перспективних напрямків. За останніх п'ять років з'явилася велика кількість вебсайтів з інформацією, частина якої стосовно лікарських засобів та питань охорони здоров'я надходить від фірм. Створити вебсайт з переконливим і професійним інтерфейсом відносно легко. Однак багато сайтів з питань охорони здоров'я створюються неспеціалістами і можуть містити неточну, потенційно небезпечну інформацію, яку громадськість здатна сприйняти за достовірну. Важливо, щоб спеціалісти галузі охорони здоров'я зуміли оцінити корисність таких сайтів і націлили пацієнтів на достовірні джерела інформації. Для оцінки якості сайтів галузі охорони здоров'я можуть бути запропоновані деякі критерії, наприклад, рекомендації авторам сайтів.

Завдяки наявності інформації в Інтернеті пацієнти стануть більш обізнатими стосовно методів та умов свого лікування. Більше того, необхідно, щоб спеціалісти галузі охорони здоров'я були добре обізнані з джерелами інформації в Інтернеті і допомагали пацієнтам в інтерпретації та оцінці цієї інформації.

Основною проблемою, з якою стикаються як спеціалісти галузі охорони здоров'я, так і органи регулювання, є продаж медичних препаратів через Інтернет. Існує чимало сайтів, які пропонують медикаменти споживачам. Деякі з них очолені спеціалістами. Є значна кількість сайтів, що пропонують приписи медичних препаратів тільки для загальної реалізації. Слід також брати до уваги, що багато фахівців-фармацевтів в Інтернеті пропонують споживачам/пацієнтам значні знижки, постачання упродовж одного дня, доступ 24 години на день, сім днів на тиждень.

Майбутнє

Безумовно, що ми є свідками революції зв'язку. Інтернет є найважливішим досягненням у галузі зв'язку після телефону. Інформація галузі охорони здоров'я є другим за популярністю приводом для людей приєднуватись до Інтернету. Для спеціалістів важливо, що технологія Інтернету є зрозумілою і змістовою, пропонує багато можливостей і, безумовно, змінюватиме напрямки нашої роботи в майбутньому.

1. D'Emanuele A. // Pharm. J. — 1995. — Vol. 254. — P. 29—31.
2. D'Emanuele A. // Ibid. — P. 58—59.
3. D'Emanuele A. // Ibid. — 1996. — Vol. 10. — P. 129—134.
4. D'Emanuele A. // Pharmaceutical Science and Technology Today. — 1998. — № 1. — P. 2—4.

Надійшла до редакції 17.12.2000.

Корисні адреси Web

Назва	Адреса	Опис
Alta Vista	http://www.altavista.com	Основний механізм пошуку в Інтернеті
Hotbot	http://www.hotbot.lycos.com	
Yahoo	http://www.yahoo.com	
PharmSearch	http://www.pharmweb.net	Механізм пошуку, який спеціалізується на фармацевтичній інформації
PharmWeb	http://www.pharmweb.net http://www.pharmweb.net/forum.html	Сайт, який спеціалізується на фармацевтичній інформації Фармацевтичні групи інтересів в Інтернеті
FIP	http://www.fip.nl	
European Pharmaceutical Marketing Research Association	http://www.e-pharma.org	Сайт Міжнародної федерації фармацевтів Європейська асоціація фармацевтичного маркетингу
Rambler	http://www.rambler.ru	Російські і вітчизняні пошукові системи в Інтернеті
АПОРТ	http://www.aport.ru	
META	http://www.meta-ukraine.com	
Український портал ДУКЯЛЗ	http://www.uaportal.com http://gkkls-ua.pharm-info.ukrpack.net	Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів МОЗ України
УКРМЕД	http://www.meduniv.lviv.na/ukmed/	Каталог медичних сайтів в Україні

Зв'язатися з автором можна за адресою: Tony@DEmanuele.net.

*Переклад Н.М.Зволінської,
Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів МОЗ України*

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТИ

УДК 542.91:616-003.725:547.918:547.583.5

**С.Г.ІСАЄВ, канд. фармац. наук, доц., І.А.ЗУПАНЕЦЬ, д-р мед. наук, проф.,
О.І.ПАВЛІЙ, д-р фармац. наук, проф.**

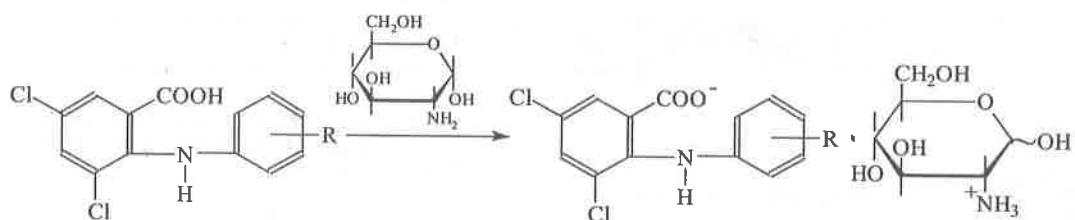
СИНТЕЗ, БУДОВА ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ D-(+)-ГЛЮКОЗИЛАМОНІЄВИХ СОЛЕЙ 3,5-ДИХЛОР-Н-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ

Національна фармацевтична академія України

Проведені раніше дослідження свідчать про різnobічну біологічну активність похідних фенілантранілової кислоти, в т.ч. здатність впливати на запальні процеси [4, 10]. Проте поряд з позитивними якостями ці речовини мають істотні недоліки. Для синтезованих субстанцій, а втім і для препаратів, які застосовуються у медичній практиці, характерні види вираженої побічної дії: ульцерогенна, гемато-, нефро-, кардіотоксична [7]. Усе це виявилося відправною точкою для пошуку субстанцій, які б не мали зазначених вище недоліків або в

яких усі ці фактори були б зведені до мінімуму. Вивчення даних літератури [8, 9] дозволяє зробити висновок про те, що бажаний результат може бути досягнутий кількома шляхами. Відомо, що D-глюкозамін, який є метаболітом організму, має виражену біологічну активність і є ефективним при різних запальних процесах [3]. З іншого боку, ряд авторів [5, 6, 8] повідомляє про те, що введення в структуру молекули у вигляді катіонної частини D-глюкозаміну приводить до різкого зниження токсичності вихідних речовин і збільшення терапевтичної дії та біологічної доступності.

Для одержання малотоксичних, водорозчинних речовин з протизапальною та анальгетичною активністю синтезовано D-(+)-глюкозиламонієві солі заміщених 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот



Синтез солей II проводили шляхом змішування спиртових розчинів еквімолекулярних кількостей D-глюкозаміну з дихлорзаміщеними N-фенілантранілових кислот. D-глюкозамін одержували дією на гідрохлорид D-глюкозаміну еквімолекулярної кількості металічного натрію в метанольному розчині. Для збільшення виходу кристалізацію солей (ІІа-о) проводили при температурі 0 °C протягом 10–12 год.

Синтезовані D-(+)-глюкозиламонієві солі 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот (ІІа-о) являють собою білі або забарвлені кристалічні речовини, добре розчинні у воді, не розчинні в гексані. Через наявність у структурі солей цукрового компонента для них притаманні якісні реакції з фелінговою рідинкою та з аміачним розчином нітрату срібла. Для підтвердження будови та чистоти солей також використовувалися дані елементного, ІЧ-спектрального та хроматографічного аналізу (табл. 1, 2).

В ІЧ-спектрах D-(+)-глюкозиламонієвих солей заміщених 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот (табл. 2) інтерпретовані смуги поглинання, що відповідають валентним коливанням груп, cm^{-1} : 3305–3276 (ν_{NH}), 1596–1575 ($\nu_{\text{C}\cdots\text{C}}$), 1250–1225 (ν_{CN}), 3390–3340 (ν_{OH}), 772–590 ($\nu_{\text{C}\cdots\text{Cl}}$). Смуги поглинання валентних коливань в області 2945–2930 cm^{-1} ($\nu_{\text{NH}_3^+}$), 1643–1606 ($\nu_{\text{COO}^-}^{\text{as}}$) і 1430–1413 cm^{-1} ($\nu_{\text{COO}^-}^{\text{s}}$) свідчать про наявність амонійної та карбоксилітної груп, що підтверджує катіонно-аніонну будову синтезованих речовин.

D-(+)-глюкозиламонієві солі (ІІа-о) були піддані фармакологічному скринінгу на протизапальну й анальгетичну активність (табл. 2). Вивчення антиексудативної дії в дозі 20 мг/кг на моделі карагенінового набряку [11] показало, що сполуки (ІІб, г, е, з, л, м) виявляють протизапальну активність на рівні мефенамової кислоти. Аналгетичну дію вивчали на білих щурах [2]. Показником анальгезуючої дії був час (с), протягом якого тварини витримували тепловий опік шкіри хвоста, який викликали електричною лампою при температурі 100 °C. Зазначений час реєстрували автоматично. Досліджувані сполуки вводили внутрішньошлунково в дозі 20 мг/кг. Найбільшу анальгетичну активність виявили D-(+)-глюкозиламонієві солі (ІІб, ж), які мають CH_3 - або OCH_3 -групу у 2'- та 3'- положенні фенілантранілового фрагмента молекули. Як видно з даних, наведених у табл. 2, для цих речовин характерна комплексна фармакологічна дія (протизапальна, анальгетична) і за класифікацією К.К. Сидорова

Таблиця 1

D-(+)-глюкозиламонієві солі 3,5-дихлор-*N*-фенілантранілової кислоти

Сполука	R	Вихід, %	T.топл., *, °C	Знайдено N, %	Емпірічна формула	Вирахувано N, %	Rf**	
							1	2
ІІа	H	85	190—193	6,01	C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₇	6,07	0,70	0,46
ІІб	2'-CH ₃	85	206—207	5,90	C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₇	5,89	0,67	0,44
ІІв	3'-CH ₃	82	203—204	5,92	C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₇	5,83	0,71	0,42
ІІг	4'-CH ₃	93	227—228	5,95	C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₇	5,89	0,63	0,41
ІІд	2',4'-(CH ₃) ₂	86	223—224	5,75	C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₇	5,72	0,64	0,24
ІІе	3',4'-(CH ₃) ₂	87	215—216	5,80	C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₇	5,72	0,69	0,39
ІІе	2'-OCH ₃	81	217—218	5,75	C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₇	5,70	0,67	0,26
ІІж	3'-OCH ₃	83	169—171	5,79	C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₇	5,70	0,65	0,34
ІІз	4'-OCH ₃	94	218—220	5,81	C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₇	5,70	0,67	0,32
ІІи	4'-OC ₂ H ₅	84	222—224	5,66	C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₈	5,54	0,66	0,35
ІІі	2'-Br	84	219—220	5,25	C ₁₉ H ₂₁ BrCl ₂ N ₂ O ₇	5,19	0,66	0,36
ІІі	3'-Br	92	214—215	5,11	C ₁₉ H ₂₁ BrCl ₂ N ₂ O ₇	5,19	0,71	0,30
ІІк	4'-Br	93	228—229	5,22	C ₁₉ H ₂₁ BrCl ₂ N ₂ O ₇	5,19	0,7	-
ІІл	2'-Cl	95	178—179	5,49	C ₁₉ H ₂₁ Cl ₃ N ₂ O ₇	5,65	0,69	0,32
ІІм	3'-Cl	94	211—212	5,70	C ₁₉ H ₂₁ Cl ₃ N ₂ O ₇	5,65	0,67	0,57
ІІн	4'-Cl	89	209—211	5,53	C ₁₉ H ₂₁ Cl ₃ N ₂ O ₇	5,65	0,72	0,49
ІІо	3'-NO ₂	87	220—224	5,46	C ₁₉ H ₂₁ Cl ₂ N ₂ O ₉	5,32	0,32	0,30

* Сполуки топляться з розкладанням.

** Rf сполук ІІ-н визначали в системах: 1 — н-бутанол—оцтова кислота—вода (2:3:3), 2 — ацетон—гексан (1:2);

Rf сполуки ІІо визначали в системах: 1 — ацетон—гексан—етанол—етилацетат (1:3, 5:2:1), 2 — ізопропанол—етанол—гексан (3:3:2).

Таблиця 2

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах та біологічна активність

D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3,5-дихлор-*N*-фенілантранілових кислот

Сполука	ІЧ-спектри, см ⁻¹								Протигазальна активність в дозі 20 мг/кг	Аналітична активність в дозі 20 мг/кг	DL ₅₀ , мг/кг (внутрішньошлункове введення)
	v _{NH}	v _{ν_{NH}}	v _{ν_{COOR}}	v _{ν_{COOR}}	v _{ν_{C≡C}}	v _{ν_{C≡C}}	v _{ν_{C≡N}}	v _{ν_{OH}}			
ІІа	3276	2930	1643	1425	1590	1230	3345	608	-	14,1	-
ІІб	3292	2939	1621	1418	1581	1241	3350	603	29,4	42,7	>2000
ІІв	3290	2940	1616	1421	1586	1225	3340	602	10,1	-	-
ІІг	3280	2930	1610	1415	1580	1245	3340	590	34,9	29,8	>2500
ІІд	3296	2940	1606	1421	1580	1245	3360	593	7,9	-	-
ІІе	3295	2942	1609	1419	1582	1250	3352	595	23,3	-	-
ІІе	3290	2940	1610	1422	1580	1248	3350	610	29,3	-	-
ІІж	3302	2944	1632	1428	1596	1228	3345	612	-	21,5	-
ІІз	3290	2940	1608	1420	1580	1250	3360	605	32,1	50,4	>2000
ІІи	3290	2940	1608	1420	1584	1245	3350	602	24,1	-	-
ІІі	3279	2936	1610	1420	1581	1246	3345	600	0	0	-
ІІі	3280	2930	1613	1413	1575	1235	3350	610	22,4	0	-
ІІк	3280	2933	1612	1415	1582	1240	3340	600	0	0	-
ІІл	3285	2931	1610	1416	1580	1240	3340	606	29,1	-	-
ІІм	3293	2940	1612	1420	1586	1240	3390	600	36,9	-	>2000
ІІн	3305	2945	1630	1430	1592	1242	3390	620	26,3	-	-
ІІо	3304	2936	1616	1416	1596	1244	3345	772	18,6	-	-
Вольтарен (DE ₅₀)									37,5	363	
Мефенамова кислота									30,0±3,2	620	
Аналігін (DE ₅₀)									55	1197	

вони відносяться до малотоксичних сполук при внутрішньошлунковому введенні, їх $DL_{50} > 2000-2500$ мг/кг.

Сполуки даного ряду мають слабку бактеріостатичну дію в концентрації 125–500 мкг/мл відносно золотистого стафілокока, сінної, кишкової та синьогнійної паличок.

Експериментальна частина

Елементний аналіз сполук проводили на автоматичному аналізаторі M-185 фірми "Hewlett Packard". ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі "Specord M-80" в таблетках калію броміду (концентрація 1 %). Значення Rf встановлювали на пластинах "Silufol UV-254" чехословацького виробництва.

D-(+)-Глюкозиламонієва сіль 3,5-дихлор-N-фенілантранілової кислоти (Іа). До розчину 2,82 г (0,01 моль) 3,5-дихлор-N-фенілантранілової кислоти у 20 мл етанолу додають 1,8 г (0,01 моль) глюкозаміну в 10 мл метанолу. Сіль повільно кристалізується при стоянні на холоді. Осад відфільтровують, промивають ефіром. Вихід 3,91 г (85 %). Аналогічно одержують сполуки Іб-о.

Висновки

1. У результаті взаємодії D-глюкозаміну з N-фенілантраніловими кислотами здійснено синтез D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот, їх будову і чистоту підтверджено даними елементного, ІЧ-спектрального та хроматографічного аналізу.

2. Біологічними дослідженнями визначено, що D-(+)-глюкозиламонієві солі 3,5-дихлор-N-фенілантранілових кислот виявляють виражену протизапальну, анальгетичну та слабку бактеріостатичну активність при гострій токсичності 2000–2500 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні.

1. Амосова Е.М., Ивановский Н.А., Зупанец И.А. и др. // Укр. кардіол. журн. — 1995 (додаток). — С. 78.
2. Дроговоз С.М., Мохорт Н.А., Зупанец И.А. и др. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, применяемых в качестве противовоспалительных средств (изд. официальное). — К.: ФКМЗ Украины, 1994. — 40 с.
3. Зупанец И.А., Дроговоз С.М., Яковлева Л.В. и др. // Физiol. журн. — 1990. — Т. 36, № 2. — С. 115–120.
4. Isaev С.Г. // Фізіологічно активні речовини. — 1999. — № 1(27). — С. 38–40.
5. Isaev С.Г., Яременко В.Д., Павлій А.И. Синтез, физико-химические свойства и биологическая активность D-глюкозиламмониевых солей анилидов 2-карбокси-4,6-дихлорсукцинаниловой кислоты. — Х., 1995. — 8 с. — Деп. в ГНТБ Украины 25.04.95. — № 928. — Ук–95.
6. Isaev С.Г., Зупанец И.А., Жигунова Г.П. и др. Биологическая активность солей на основе D-(+)-глюкозамина и R-глутараниловых кислот. — Х., 1995. — 8 с. — Деп. в ГНТБ Украины 16.06.95. — № 1550. — Ук–95.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие по фармакотерапии. — В 2 ч. — 12-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1994. — Ч. 1 — 736 с., Ч. 2. — 688 с.
8. Павлій А.И. Биологически активные соединения в ряду оксамоил-D-глюкозаминов, карденолидов и флавоноидов: Автoref. дис ... д-ра фармац. наук. — Х., 1990. — 44 с.
9. Плющ С.И., Зупанец И.А., Дроговоз С.М. и др. // Эксперим. и клин. фармакология. — 1993. — Т. 56, № 5. — С. 53–55.
10. Шульга І.С., Гончаренко Ю.Л., Isaev С.Г. та ін. // Фармац. журн. — 1991. — № 4. — С. 76–78.
11. Яковлева Л.В., Зупанец И.А. Использование модели карагенинового отека у мышей при поиске противовоспалительных средств. — Х., 1987. — 6 с. — Деп. в УкрНИИНТИ 07.07.87 — № 1908. — Ук–87.
12. Isaev S.G., Minko L.N., Pavlyi O.A. et al. // Лекарства — человеку: Межд. сб. науч. тр. по созданию и апробации новых лек. средств. — М., 1998. — Т. 7. — С. 283–284.

Надійшла до редакції 02.03.2000.

С.Г. Исаев, И.А. Зупанец, А.И. Павлий

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
D-(+)-ГЛЮКОЗИЛАМОНИЕВЫХ СОЛЕЙ
3,5-ДИХЛОР-N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ**

Для подтверждения строения, чистоты использовались элементный, ИК-спектральный и хроматографический методы анализа. Фармакологический скрининг позволил выявить вещества с высокой противовоспалительной и анальгетической активностью. Показано, что с введением D-глюкозамина в структуру 3,5-дихлор-N-фенилантранилиловых кислот повышается противовоспалительная активность соединений и снижается их токсичность.

S.G. Isaev, I.A. Zupanets, O.I. Pavliy

**SYNTHESIS, STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY
OF D-(+)-GLUCOSILAMONII SALTS
3,5-DICHLORO-N-PHENYLANTRANILILIC ACIDS**

SUMMARY

For the confirmation of the structure, pyrite: element, IR-spectral and chromatographic methods of analysis. The pharmacological screening allowel to reveal the compounds with a high antiinflammatory, analgetic activity. At was established that introduction of D-glucosamine in the structure of 3,5-dichloro-N-phenylantranilic acids of the range of antiinflammatory activity and the toxicity reduces.

УДК 615.012.1:547.789.1

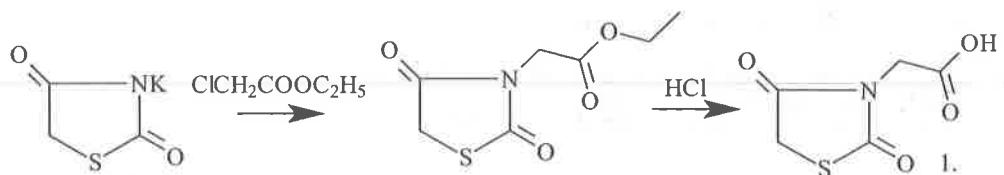
Р.Б.ЛЕСИК, канд. фармац. наук, доц., Б.С.ЗІМЕНКОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, проф., Н.Я.ТРОЦЬКО, провізор

**СИНТЕЗ 2,4-ДІОКСОТАЗОЛІДИН-3-АЦЕТАТНОЇ КИСЛОТИ
ТА ЙЇ 5-АРИЛІДЕНПОХІДНИХ – ПЕРСПЕКТИВНИХ
“BUILDING BLOCKS” ДЛЯ КОМБІНАТОРНОЇ ХІМІЇ**

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

2,4-Діоксотіазолідин-3-ацетатна кислота та її 5-ариліденпохідні можуть знайти застосування як перспективні синтони для створення комбінаторних бібліотек біологічно активних сполук, ураховуючи масштабне вивчення 5-заміщених-3-карбоксиметилроданінів як потенційних інгібіторів альдозоредуктази [3, 6, 8], виявлення високої протизапальної активності у серії амідів зазначених гетероцикліческих кислот [2]. Проте недостатньо ефективні методи синтезу цих сполук ставали на перешкоді ґрунтовних досліджень. Зокрема, репродуктивні у багатьох випадках методи перетворення похідних роданіну в тіазолідинони-2,4 при дії алкілуючих агентів (диметилсульфату, монохлорацетатної кислоти) [1], окисників (водню пероксиду, перманганату калію) [5] можуть бути застосовані з незначним успіхом у зв'язку з важкістю виділення необхідної сполуки, що спричинено легкою розчинністю 2,4-діоксотіазолідин-3-ацетатної кислоти у воді і здатністю цієї речовини до окиснення.

Нам вдалося розробити ефективний метод синтезу 2,4-діоксотіазолідин-3-ацетатної кислоти, який базується на алкілюванні калієвої солі 2,4-діоксотіазолідину етилхлорацетатом в середовищі метанолу. Одержані етиловий ефір 2,4-діоксотіазолідин-3-ацетатної кислоти не виділявся, а шляхом кислотного гідролізу перетворювався в необхідну кислоту. Зазначені перетворення можна зобразити схемою

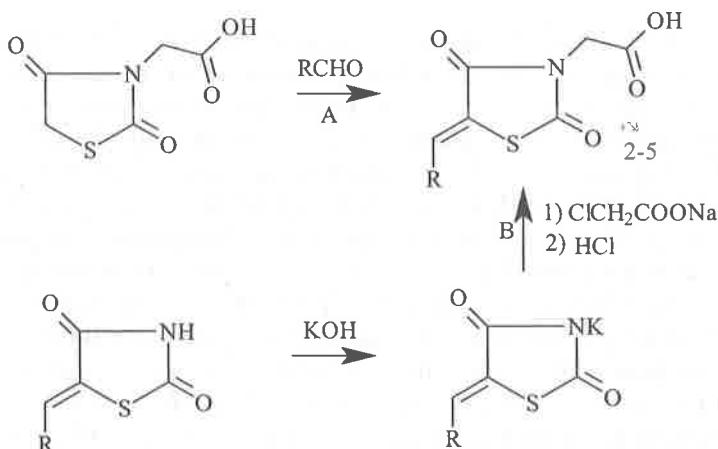


У структурі 2,4-діоксотіазолідин-3-ацетатної кислоти наявні три реакцій-ноздатних центри в положеннях 3, 4 та 5. Наявність достатньо активної метиленової групи в положенні 5 тіазолідинового циклу стала мотивацією для синтезу 5-ариліденпохідних в умовах реакції Кньовенагеля (середовище — ацетатна кислота, каталізатор — безводний ацетат натрію). У реакціях конденсації використано ряд ароматичних альдегідів (бензальдегід, ганусовий, вे-ратровий та цинамовий альдегіди).

Ми опрацювали альтернативний метод синтезу, який, на нашу думку, є найбільш оптимальним загальним методом одержання 5-ариліден-2,4-діоксотіазолідин-3-карбонових кислот. Як вихідні речовини взято 5-ариліден-2,4-діоксотіазолідини, які синтезовано з 2,4-діоксотіазолідину та відповідних ароматичних альдегідів за умов реакції Кньовенагеля (середовище — ацетатна кислота, каталізатор — безводний ацетат натрію). Неважаючи на повідомлення К. Попов-Пергал і співавторів про доцільність використання вторинних амінів (морфоліну або піперидину) як каталізаторів [4], зазначений метод забезпечує достатній вихід і чистоту продуктів і є менш тривалим у часі (5 год проти 24).

Одержані 5-ариліден-2,4-діоксотіазолідини перетворювались у відповідні калієві солі за методом К. Попов-Пергал і співавторів [7]. N-Алкілювання солей здійснювали монохлорацетатом натрію в середовищі безводного ДМФА.

Запропонований метод синтезу важкодоступних 5-ариліден-2,4-діоксотіазолідин-3-карбонових кислот дозволяє одержувати зазначені сполуки з високими виходами, достатньо простий у виконанні і не вимагає спеціального апаратурного обладнання. Загальна схема синтезу 5-ариліден-2,4-діоксотіазолідин-3-карбонових кислот має такий вигляд



При проведенні зазначених реакцій 5-ариліден-2,4-діоксотіазолідин-3-карбонові кислоти можуть бути забруднені вихідними 5-ариліден-2,4-діоксотіазолідинами, що зумовлено подібними фізико-хімічними властивостями вихідних речовин і продуктів. Тому для одержання індивідуальних 5-ариліден-2,4-діоксотіазолідин-3-карбонових кислот необхідна очистка методом переосадження за допомогою розчинів гідрокарбонату натрію та розведеної хлоридної

кислоти, яка є достатньо ефективною для розділення необхідних гетероциклічних карбонових кислот і можливих домішок. Структуру синтезованих сполук підтверджено методом ПМР-спектроскопії, а індивідуальність — методом тонкошарової хроматографії (табл.).

Характеристики синтезованих сполук

Сполука	R	Емпірична формула	Т.топл., °C	Вихід, %	Rf	Спектр ПМР, σ (м.ч.), J (Гц)
1	—	$C_5H_5NO_4S$	147—149	90	$0,70 \pm 0,02^*$ $0,84 \pm 0,01^{**}$	4,20с (2H, CH_2); 4,32с (2H, NCH_2); 13,23с (1H, COOH)
2	C_6H_5	$C_{12}H_9NO_4S$	208—209	38 ^A 82 ^B	$0,69 \pm 0,03^*$ $0,83 \pm 0,02^{**}$	4,41с (2H, CH_2); 7,50—7,68м (5H, Ph); 8,00с (1H, =CH); 13,00 ш.с. (1H, COOH)
3	$4-OCH_3-C_6H_4$	$C_{13}H_{11}NO_5S$	220—221	54 ^A 82 ^B	$0,67 \pm 0,03^*$ $0,80 \pm 0,02^{**}$	3,84с (3H, OCH_3); 4,39с (2H, CH_2); 7,11д, 7,61д J=8,7Гц (4H, Ar); 7,94с (1H, =CH); 13,35 ш.с. (1H, COOH)
4	$3,4-(OCH_3)_2-C_6H_3$	$C_{14}H_{13}NO_6S$	209—210	54 ^A 94 ^B	$0,61 \pm 0,04^*$ $0,77 \pm 0,02^{**}$	3,83с (3H, OCH_3); 3,85с (3H, OCH_3); 4,38с (2H, CH_2); 7,16с, 7,20—7,26м (3H, Ar); 7,94с (1H, =CH); 13,35 ш.с. (1H, COOH)
5	$C_6H_5CH=CH$	$C_{14}H_{11}NO_4S$	239—241	33 ^A 95 ^B	$0,66 \pm 0,03$ $0,79 \pm 0,02$	4,35с (2H, CH_2); 7,01д, 7,06д J=11,4Гц (1H, $CH=CH=$ (7H, $C_6H_5CH=CH=CH$); 13,30 ш.с. (1H, COOH)

* Система розчинників ацетон—гексан—25 % розчин гідроокису амонію (50:50:1).

** Система розчинників хлороформ—ацетон—25 % розчин гідроокису амонію (90:10:1).

Слід зазначити, що властивості 5-ариліден-2,4-діоксотіазолідин-3-ацетатних кислот, одержаних різними методами (алкілюванням калієвих солей 5-ариліден-2,4-діоксотіазолідинів та за реакцією Кньовенагеля з 2,4-діоксотіазолідин-3-ацетатної кислоти) однакові, суміші сполук не дають депресії температури топлення, тому залежно від властивостей ариліденового субституенту два альтернативних методи можуть застосовуватись для синтезу сполук зазначеної групи.

Експериментальна частина

Спектри ПМР знімали на приладі “Varian VXR-300”, розчинник — DMSO-D₆, стандарт — тетраметилсилан. Константи Rf визначено на пластинах Sorbifil; хроматограми проявлено парами йоду. Дані елементного аналізу на вміст азоту та сірки відповідають вирахуваним ($\pm 0,3\%$).

2,4-Діоксотіазолідин-3-ацетатна кислота. 0,15 моль калієвої солі 2,4-діоксотіазолідину, 0,20 моль етилхлорацетату і 160 мл етанолу кип'ятять у колбі зі зворотним холодильником протягом 6 год. Хлорид калію, який утворився, відфільтровують і 3/4 розчинника відганяють. Додають 200 мл дистильованої води і 20 мл концентрованої хлоридної кислоти, реакційну суміш кип'ятять протягом години до зникнення двох фаз.

Випаровують розчинник досуха. Продукт перекристалізовують з суміші ацетонітріл—бензол (1:2).

5-Бензиліден-2,4-діоксотіазолідин-3-ацетатна кислота. Метод А. 0,01 моль сполуки 1., 0,01 моль безводного ацетату натрію та 0,015 моль бензальдегіду у 8 мл ацетатної кислоти кип'ятять у колбі зі зворотним холодильником протягом 8 год. Осад, який утворився після повного охолодження реакційної суміші, відфільтровують, промивають водою, етанолом та ефіром. Перекристалізовують з ацетатної кислоти.

Метод Б. 0,055 моль калійної солі 5-бензиліден-2,4-діоксотіазолідину, 0,072 моль монохлорацетату натрію кип'ятять у 50 мл ДМФА в колбі зі зворотним холодильником протягом 2 год. Після охолодження реакційну суміш розводять водою і нейтралізують розведеною хлоридною кислотою до pH 2–3. Осад, який утворився, відфільтровують, висушують. Продукт реакції переосаджують за допомогою розчину гідрокарбонату натрію і розведеної хлоридної кислоти. Перекристалізовують з ацетатної кислоти.

Висновки

1. Запропоновано два альтернативних методи синтезу 2,4-діоксотіазолідин-3-ацетатної кислоти та її 5-ариліденпохідних.

2. 2,4-Діоксотіазолідин-3-ацетатна кислота та її 5-ариліденпохідні можуть знайти застосування як синтони для пошуку нових біологічно активних сполук.

1. Владзимирская Е.В. // Журн. орган. химии. — 1959. — Т. 29. — С. 2795–2798.
2. Горішній В.Я., Владзімірська О.В., Сокольський В.П. та ін. // Фармац. журн. — № 4. — 1995. — С. 50–53.
3. Пат. США №4464382 // Цит. по Реф. журн. химии. — 1985. — 11085П.
4. Попов-Пергал К., Чекович Ж., Пергал М. // Журн. орган. химии. — 1994. — Т. 61, Вып. 9. — С. 2112–2116.
5. Kitamura R. // Chem. Zentr. — 1938. — Vol. II. — S. 1240.
6. Ohishi Yoshitaka, Mukai Teruo, Nagahara Michiko et al. // Chem. and Pharm. Bull. — 1990. — Vol. 38, № 7. — P. 1911–1919.
7. Popov-Pergal Katarina, Cecovic Zivorad, Pergal Miroslav // J. Serb. Chem. Soc. — Vol. 55, № 9. — P. 495–500.
8. Yong S. Lee, Zhou Chen, Peter F. Kador // Bioorganic & Medicinal Chemistry. — 1998. — Vol. 6. — P. 1811–1819.

Надійшла до редакції 12.02.2001.

R.B. Лесык, Б.С. Зименковский, Н.Я. Троцько

СИНТЕЗ 2,4-ДІОКСОТИАЗОЛИДИН-3-УКСУСНОЇ КИСЛОТЫ І ЕЕ 5-АРИЛІДЕНПРОІЗВОДНИХ — ПЕРСПЕКТИВНИХ “BUILDING BLOCKS” ДЛЯ КОМБІНАТОРНОЇ ХІМИЇ

Разработаны эффективные методы синтеза 2,4-діоксотіазолідин-3-уксусной кислоты и ее 5-ариліденпроизводных, перспективных синтонов для поиска биологически активных веществ.

R.B.Lesyk, B.S. Zimenkovsky, N.Ya. Troc'ko

SYNTHESIS OF 2,4-DIOXOTHIAZOLIDINE-3-ACETIC ACID AND ITS 5-ARYLIDENE DERIVATIVES — PERSPECTIVE “BUILDING BLOCKS” FOR COMBINATOTIAL CHEMISTRY

SUMMARY

The effective method of 2,4-dioxothiazolidine-3-acid and its 5-arylidenederivatives has been worked out. Synthesized substances are perspective synthons for combinatorial chemistry.

Х.АЛЬРАХАВІ, канд. фармац. наук, Н.АВАД, канд. фармац. наук

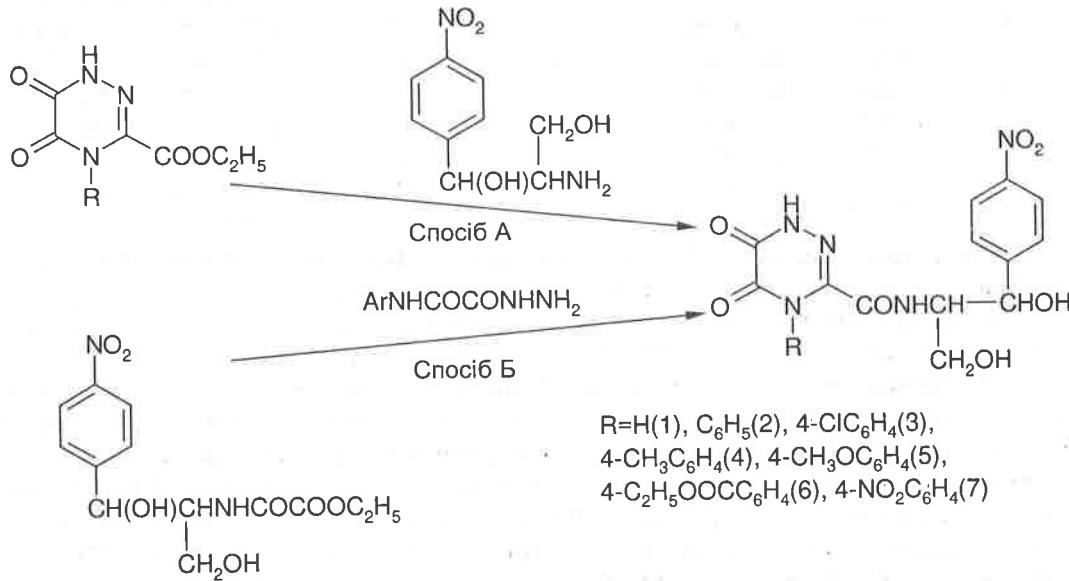
**СИНТЕЗ ТА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ
Д-(*-*)-ТРЕО-1-(П-НІТРОФЕНІЛ)-1,3-ДІОКСІЗОПРОПІЛАМІДІВ
4-R-5,6-ДІОКСО-1,2,4-ТРИАЗИН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ**

Університет Санна (Йемен)

Розвиток резистентності мікроорганізмів зумовлює необхідність постійного пошуку нових антибактеріальних засобів [1]. Певний інтерес у цьому плані являють структурні аналоги левоміцетину — антибіотика, що до цього часу широко застосовується в медичній практиці.

У даній роботі зроблено спробу модифікації структури левоміцетину шляхом заміщення дихлорацетильного залишку фрагментом 4-R-5,6-діоксо-1,2,4-триазин-3-карбонової кислоти, оскільки серед похідних 1,2,4-триазину відомі речовини з широким спектром антибактеріальної активності [2, 3].

Синтез Д-(*-*)-трехо-1-(п-нітрофеніл)-1,3-діоксізопропіламідів 4-R-5,6-діоксо-1,2,4-триазин-3-карбонової кислоти проводили амінуванням ефірів 4-R-5,6-діоксо-1,2,4-триазин-3-карбонової кислоти 1-(4'-нітрофеніл)-1,3-діолізопропіламіном (спосіб А) або взаємодією гідразидів заміщених оксанілових кислот з 1-(4'-нітрофеніл)-2-етоксаліламінопропандіолом-1,3 (спосіб Б)



Обидві реакції проходили в аналогічних умовах — при нагріванні суміші реагентів у середовищі диметилформаміду.

Зазначені обидва способи синтезу Д-(*-*)-трехо-1-(п-нітрофеніл)-1,3-діоксізопропіламідів 4-г-5,6-діоксо-1,2,4-триазин-3-карбонової кислоти забезпечують достатньо високі виходи цільових продуктів і щодо цього не мають істотних переваг один перед другим. Одержані обома способами сполуки 1—7 виявилися ідентичними (табл. 1.). Ці сполуки являють собою безбарвні кристалічні речовини, розчинні у диметилформаміді, диметилсульфоксиді, не розчинні в інших органічних розчинниках.

Сполуки 1—7 містять асиметричні атоми вуглецю і для них було визначено питоме обертання. При переході від Д-(*-*)-трехо-1-(п-нітрофеніл)-1,3-діоксізопропіламіну до його амідів 1—7 питоме обертання зростає.

Таблиця 1

D-(-)-*treo-1-(n-nitrophenyl)-1,3-dioxoisopropilamidi 4-R-5,6-dioxo-1,2,4-triazin-3-carbonovoї кислоти*

Сполучка	Вихід, %		Т.топл., °C	Знайдено, %			Емпірична формула	Вираховано, %		
	Сп. А	Сп. Б		C	H	N		C	H	N
1	78	-	294-296	44,21	3,68	19,63	$C_{13}H_{13}N_5O_7$	44,36	3,73	19,90
2	84	83	287-289	53,21	3,94	16,30	$C_{19}H_{17}N_5O_7$	53,40	4,01	16,39
3	81	80	279-281	53,71	3,98	16,15	$C_{19}H_{16}ClN_5O_7$	53,52	3,78	16,43
4	-	85	289-291	54,28	4,30	15,90	$C_{20}H_{19}N_5O_7$	54,42	4,34	15,87
5	-	83	275-277	52,40	4,25	15,23	$C_{20}H_{19}N_5O_8$	52,52	4,19	15,31
6	80	79	291-293	53,11	4,04	14,28	$C_{22}H_{21}N_5O_9$	52,91	4,24	14,02
7	84	82	>300	48,21	3,52	17,83	$C_{19}H_{16}N_6O_9$	48,31	3,41	17,79

Структуру синтезованих речовин підтверджено елементним аналізом, даними УФ- та ІЧ-спектроскопії (табл. 2).

Таблиця 2

Спектральні властивості сполучок 1—7

Сполучка	$[\alpha]_D^{20}$, ДМФА	УФ-спектр, λ_{max} (lg e)	ІЧ-спектр, см ⁻¹			
			vOH	vNH	vCO	vNO ₂
1	-56,5	267 (3,92)	3570, 3530	3390, 3330	1650, 1620	1530, 1355
2	-83,0	270 (4,08)	3560	3300	1670, 1620	1530, 1355
3	-65,4	272 (3,95)	3485	3295	1670, 1620	1530, 1355
4	-58,4	270 (4,00)	3550	3310	1670, 1620	1530, 1355
5	-61,7	272 (4,15)	3565	3300	1670, 1620	1530, 1355
6	-80,8	270 (4,05)	3560	3280	1665, 1615	1530, 1355
7	-91,2	267 (3,85)	3555	3310	1710, 1665, 1625	1535, 1355

УФ-спектри сполучок 1—7 характеризуються одним максимумом поглинання в області, яка характерна для ароматичного хромофору.

В ІЧ-спектрах речовин 1—7 число та положення валентних коливань функціональних груп підтверджують структуру, яка їм надається.

Вивчення антибактеріальної активності проводилось методом розведенъ у живильному агари. Одержані результати (табл. 3) свідчать, що всі синтезовані речовини мають аналогічний спектр дії, але поступаються за антимікробною активністю своєму прототипові — левоміцетину. З похідних 2—7 найбільшу активність мала сполучка 7, яка відносно деяких мікроорганізмів виявляє однакову з левоміцетином активність. Усі 4-R-заміщені 2—7 перевищують за ефективністю незаміщену сполучку 1.

Таблиця 3

Протимікробна активність сполучок 1—7 (МПК у мкг/мл)

Мікроорганізм	Левоміцетин	Сполучка						
		1	2	3	4	5	6	7
Escherichia coli	5	62,5	10	15	15	15	15	7,8
Klebsiella pneumoniae	0,8	10	5	1,9	7,8	7,8	7,8	1,9
Mycobacterium tuberculosis	7,8	15	15	15	15	15	15	7,8
Proteus vulgaris	7,8	50	7,8	15	15	15	15	15
Pseudomonas aeruginosa	50	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5
Salmonella typhirium	7,8	125	62,5	62,5	125	125	125	125
Streptococcus faecalis	7,8	62,5	15	15	15	15	15	7,8
Staphylococcus aureus	7,8	125	250	250	250	125	15	15

Експериментальна частина

УФ-спектри знімали на спектрофотометрі Specord UV-VIS у розчинах етилату натрію, ІЧ-спектри — на приладі UR-20 в таблетках калію броміду.

Синтез Д-(-)-трео-1-(п-нітрофеніл)-1,3-діоксізопропіламідів 4-R-5,6-діоксо-1,2,4-триазин-3-карбонової кислоти (1—7).

Спосіб А. Суміш 0,01 моля етилового ефіру 4-R-5,6-діоксо-1,2,4-триазин-3-карбонової кислоти і 0,01 моля Д-(-)-трео-1-(п-нітрофеніл)-1,3-діолізо-пропіламіну у 5мл ДМФА нагрівають до розчинення осаду і розв'одять водою. Осад, що випав, відфільтровують і кристалізують з водного ДМФА.

Спосіб Б. Еквімолекулярні кількості гідразидів заміщених оксамінових кислот та 1-(п-нітрофеніл)-2-етоксаліламінопропандіолу-1,3 кип'ятять у ДМФА до повного розчинення. Цільовий продукт осаджують водою. Осад відфільтровують і кристалізують з водного ДМФА.

Висновок

Здійснено синтез Д-(-)-трео-1-(п-нітрофеніл)-1,3-діоксізопропіламідів 4-R-5,6-діоксо-1,2,4-триазин-3-карбонової кислоти та вивчено їх антимікробну дію.

1. Березняков И.Г. // Клин. антибиотикотерапия. — 1999. — № 1. — С. 27—31.
2. Петюнин Г.П., Чубенко А.В., Альрахави Х. // Фармаком. — 1997. — № 1—2. — С. 23—27.
3. Mabayed M.El., Essawy A.N. // Gazz.chim.Ital. — 1997. — Vol. 121, № 4. — P. 209—212.

Надійшла до редакції 16.03.2001.

X. Alrahabi, N. Awad

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ Д-(-)-ТРЕО-1-(П-НИТРОФЕНИЛ)-1,3-ДИОКСИЗОПРОПИЛАМИДОВ 4-R-5,6-ДИОКСО-1,2,4-ТРИАЗИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Аминированием эфиров 4-R-5,6-диоксо-1,2,4-триазин-3-карбоновой кислоты 1-(п-нитрофенил)-1,3-диолизопропиламином в растворе диметилформамида или кипячением смеси гидразидов оксаминовых кислот с 1-(п-нитрофенил)-2-этоксалиламинопропандиолом-1,3 в диметилформамиде осуществлен синтез 1,2,4-триазиновых аналогов левомицетина, установлена их структура и изучены антимикробные свойства. Установлено, что синтезированные вещества обладают тем же спектром антибактериального действия, что и левомицетин, однако уступают ему по активности.

H. Alrahavi, N. Awad

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF D-(-)-TREO-1-(P-NITROPHENYL)-1,3-DIOXIIISOPROPYLAMIDES 4-R-5,6-DIOXO-1,2,4-TRIAZIN-3-CARBONIC ACID

SUMMARY

1,2,4,-Triazin analogues of levomycetin were synthesized by 2 ways and their antibacterial activity has been studied.

**В.Я.ГОРІШНІЙ, канд. фармац. наук, доц., І.Л.ДЕМЧУК, асистент,
І.О.НЄКТЕГАЄВ, науковий співробітник, О.М.ЧЕРПАК, д-р фармац. наук**

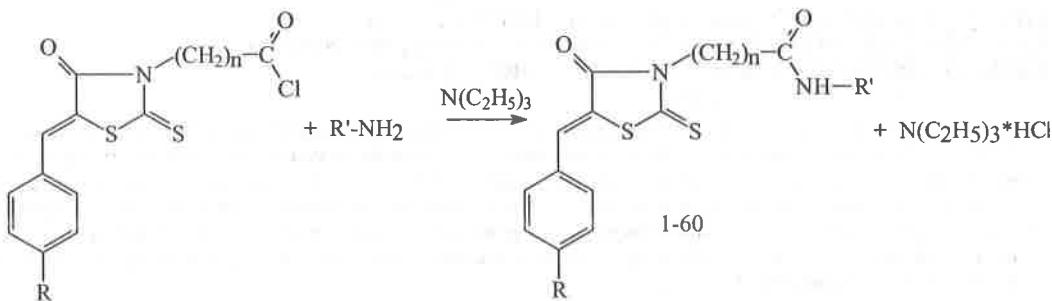
СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ АМІДІВ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ РОДАНІНОВОГО РЯДУ

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

В арсеналі сучасних лікарських засобів широко представлені аміди карбонових кислот. Зокрема, N-ацетил-пара-амінобензоатна кислота відома як протиірусний засіб Acedoben, а численну групу аналгетичних, антипіретичних та протизапальних засобів становлять похідні аніліну та пара-амінофенолу [3].

І якщо безпосередньо анілін і пара-амінофенол, володіючи згаданими видами активності, не використовуються в медицині через високу токсичність, то їх похідні (ацетанілід, парацетамол та ін.), одержані ацилюванням аліфатичними карбоновими кислотами, застосовуються в медичній практиці. З огляду на це, цікавим є вивчення гетероциклічних ацильних похідних аніліну, амінофенолів, амінобензоатних кислот, в яких гетероцикл з'єднаний з ароматичним аміном ацильним, пропіонільним та бутаноїльним містками. Привертають увагу також ацильні похідні відомих лікарських засобів 1-аміноадамантану, аnestезину та новокаїну.

Для проведення реакцій ацилювання ми використали хлорангідриди 5-ариліденроданін-3-ацетатної (пропіонатної, бутанатної) кислот, одержані за раніше описаною [1] методикою. Ацилювання ароматичних амінів та 1-аміноадамантану зазначеними хлорангідридами проводили в середовищі безводного діоксану у присутності триетиламіну, за схемою



Характеристики синтезованих сполук 1—60 наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Аміди 5-ариліденроданін-3-карбонових кислот

Речовина	R	R'	n	Вихід, %	Т.топл., °C	Емпірична формула
1	H	C ₁₀ H ₁₅	1	86	242—244	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₂ S ₂
2	H	C ₆ H ₅	1	88	254—256	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂
3	H	2-OH-C ₆ H ₄	1	91	237—440	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₃ S ₂
4	H	3-OH-C ₆ H ₄	1	90	241—242	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₃ S ₂
5	H	4-OH-C ₆ H ₄	1	93	286—288	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₃ S ₂
6	H	2-COOH-C ₆ H ₄	1	93	243—245	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₄ S ₂
7	H	3-COOH-C ₆ H ₄	1	98	>270	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₄ S ₂
8	H	4-COOH-C ₆ H ₄	1	97	290—292	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₄ S ₂

Речовина	R	R ¹	n	Вихід, %	Т.топл., °C	Емпірична формула
9	H	4-C ₂ H ₅ OCO—C ₆ H ₄	1	86	212—213	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₄ S ₂
10	H	4-[(C ₂ H ₅) ₂ N—CH ₂ CH ₂ OCO]—C ₆ H ₄	1	78	164—165	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₄ S ₂
11	OCH ₃	C ₁₀ H ₁₅	1	52	242—244	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₃ S ₂
12	OCH ₃	C ₆ H ₅	1	76	>270	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₃ S ₂
13	OCH ₃	2-OH—C ₆ H ₄	1	89	236—237	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ₂
14	OCH ₃	3-OH—C ₆ H ₄	1	84	247—250	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ₂
15	OCH ₃	4-OH—C ₆ H ₄	1	92	266—268	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ₂
16	OCH ₃	2-COOH—C ₆ H ₄	1	96	249—252	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₅ S ₂
17	OCH ₃	3-COOH—C ₆ H ₄	1	97	>270	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₅ S ₂
18	OCH ₃	4-COOH—C ₆ H ₄	1	95	>270	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₅ S ₂
19	OCH ₃	4-C ₂ H ₅ OCO—C ₆ H ₄	1	93	240—242	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₅ S ₂
20	OCH ₃	4-[(C ₂ H ₅) ₂ N—CH ₂ CH ₂ OCO]—C ₆ H ₄	1	73	187—189	C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₅ S ₂
21	H	C ₁₀ H ₁₅	2	81	168—170	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₂ S ₂
22	H	C ₆ H ₅	2	88	223—225	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₂ S ₂
23	H	2-OH—C ₆ H ₄	2	89	218—219	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₃ S ₂
24	H	3-OH—C ₆ H ₄	2	82	236—238	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₃ S ₂
25	H	4-OH—C ₆ H ₄	2	90	246—248	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₃ S ₂
26	H	2-COOH—C ₆ H ₄	2	99	227—229	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ₂
27	H	3-COOH—C ₆ H ₄	2	94	260—262	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ₂
28	H	4-COOH—C ₆ H ₄	2	92	269—270	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ₂
29	H	4-C ₂ H ₅ OCO—C ₆ H ₄	2	88	188—190	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₂
30	H	4-[(C ₂ H ₅) ₂ N—CH ₂ CH ₂ OCO]—C ₆ H ₄	2	86	157 розкл.	C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₄ S ₂
31	OCH ₃	C ₁₀ H ₁₅	2	79	168—171	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₃ S ₂
32	OCH ₃	C ₆ H ₅	2	93	236—238	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃ S ₂
33	OCH ₃	2-OH—C ₆ H ₄	2	81	230—232	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄ S ₂
34	OCH ₃	3-OH—C ₆ H ₄	2	85	231—233	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄ S ₂
35	OCH ₃	4-OH—C ₆ H ₄	2	87	258—260	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄ S ₂
36	OCH ₃	2-COOH—C ₆ H ₄	2	94	236—237	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₅ S ₂
37	OCH ₃	3-COOH—C ₆ H ₄	2	83	268—270	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₅ S ₂
38	OCH ₃	4-COOH—C ₆ H ₄	2	95	>270	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₅ S ₂
39	OCH ₃	4-C ₂ H ₅ OCO—C ₆ H ₄	2	85	220—221	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₅ S ₂
40	OCH ₃	4-[(C ₂ H ₅) ₂ N—CH ₂ CH ₂ OCO]—C ₆ H ₄	2	73	210—212	C ₂₆ H ₃₁ N ₃ O ₅ S ₂
41	H	C ₁₀ H ₁₅	3	82	164—168	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₂ S ₂
42	H	C ₆ H ₅	3	88	177—179	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₂ S ₂
43	H	2-OH—C ₆ H ₄	3	97	195—197	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃ S ₂
44	H	3-OH—C ₆ H ₄	3	88	175—178	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃ S ₂
45	H	4-OH—C ₆ H ₄	3	93	162—165	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃ S ₂
46	H	2-COOH—C ₆ H ₄	3	91	225—228	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₄ S ₂
47	H	3-COOH—C ₆ H ₄	3	94	235—237	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₄ S ₂
48	H	4-COOH—C ₆ H ₄	3	93	257—259	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₄ S ₂
49	H	4-C ₂ H ₅ OCO—C ₆ H ₄	3	95	164—165	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₄ S ₂
50	H	4-[(C ₂ H ₅) ₂ N—CH ₂ CH ₂ OCO]—C ₆ H ₄	3	99	132—135	C ₂₆ H ₃₁ N ₃ O ₄ S ₂
51	OCH ₃	C ₁₀ H ₁₅	3	94	155—158	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₃ S ₂
52	OCH ₃	C ₆ H ₅	3	96	190—192	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃ S ₂
53	OCH ₃	2-OH—C ₆ H ₄	3	92	196—198	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₂
54	OCH ₃	3-OH—C ₆ H ₄	3	94	186—188	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₂
55	OCH ₃	4-OH—C ₆ H ₄	3	89	205—207	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₂
56	OCH ₃	2-COOH—C ₆ H ₄	3	93	204—207	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₅ S ₂
57	OCH ₃	3-COOH—C ₆ H ₄	3	97	224—246	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₅ S ₂
58	OCH ₃	4-COOH—C ₆ H ₄	3	95	240	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₅ S ₂
59	OCH ₃	4-C ₂ H ₅ OCO—C ₆ H ₄	3	88	194—195	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₅ S ₂
60	OCH ₃	4-[(C ₂ H ₅) ₂ N—CH ₂ CH ₂ OCO]—C ₆ H ₄	3	82	126—128	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₅ S ₂

Синтезовані сполуки — кристалічні речовини жовтого кольору, розчинні в ДМФА і ДМСО, при нагріванні — у спиртах і ацетатній кислоті та нерозчинні у воді.

Для підтвердження структури синтезованих речовин було вивчено УФ-спектри їх етанольних розчинів та спектри ПМР ключових сполук. Максимуми вбирання синтезованих амідів карбонових кислот роданінового ряду розміщені в чотирьох смугах. У першій смузі максимуми вбирання при 202—210 нм відповідають $\text{p-}\pi^*$ кон'югації амідної групи та $\pi-\pi^*$ електронним переходам бензолу. Друга смуга вбирання зумовлена переносом електронів $\text{p-}\pi^*$ в тіоамідному хромофорі і розміщена при 236—260 нм, а третя — при 277—291 нм — відповідним переносом в дитіокарбонатному хромофорі. Четверта, “іліденова”, смуга вбирання характерна високоінтенсивними максимумами при 375—398 нм для 5-бензиліден- та 5-анізилідензаміщених.

У спектрах ПМР сполук 3, 5, 8, 9, 15, 18, 41, 60 (табл. 2) присутні сигнали всіх протонів молекули. Таким чином, УФ-спектри та спектри ПМР повністю підтверджують структуру синтезованих речовин.

Таблиця 2

Спектри ПМР синтезованих сполук

Сполука	Спектр ПМР, σ , м.ч., Гц
3	4,98c (2H, CH ₂); 6,75—7,00m (4H, C ₆ H ₄); 7,45—7,95m (5H, C ₆ H ₅); 7,87c (1H, =CH); 9,71c (1H, OH); 9,83c (1H, NH)
5	4,83c (2H, CH ₂); 6,70d, 7,32d J=8,8 Гц (4H, 4-OH—C ₆ H ₄); 7,45—7,75m (5H, C ₆ H ₅); 7,89c (1H, =CH); 9,24c (1H, OH); 10,14c (1H, NH)
8	4,92c (2H, CH ₂); 7,40—7,70m, 7,90d (10H, C ₆ H ₅ CH, 4-COOH—C ₆ H ₄); 10,78c (1H, NH)—COOH
9	1,31m (3H, CH ₃); 4,28kv (2H, CH ₂ O); 4,93c (2H, CH ₂); 7,50—8,00m (6H, C ₆ H ₅ CH); 10,77c (1H, NH)
15	3,86c (3H, OCH ₃); 4,83c (2H, CH ₂); 6,70d, 7,31d (4H, 4OH—C ₆ H ₄ , J=8,6 Гц); 7,15d, 7,66d (4H, 4-OCH ₃ —C ₆ H ₄); 7,84c (1H, =CH); 9,19c (1H, OH); 10,10c (1H, NH)
18	3,86c (3H, OCH ₃); 4,92c (2H, CH ₂); 7,15d, 7,55—8,00m (9H, C ₆ H ₅ CH, 4-COOH—C ₆ H ₄); 10,75c (1H, NH); 12,70c (1H, COOH)
41	2,12kv (2H, CH ₂); 2,16c (3H, =C—CH ₃); 2,40m (2H, CH ₂ CO); 3,08c (3H, NCH ₃), 4,18m (2H, NCH ₂); 7,22m, 7,33—7,58m (9H, Ar); 7,73c (1H, =CH); 8,98c (1H, NH)
60	1,95m (2H, CH ₂); 2,48m (2H, CH ₂ CO); 2,77c (6H, N(CH ₃) ₂); 3,35m (2H, NCH ₂ CH ₂ O); 3,85c (3H, OCH ₃); 4,09m (2H, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO); 4,37m (2H, NCH ₂); 7,14d, 7,60d (J=8,1Гц); 7,70c (1H, =CH); 10,95mc (1H, HCl)

Виходячи з основної мети дослідження, окремі групи синтезованих сполук вивчались на протизапальну активність. Як об'єкти дослідження було обрано речовини 2, 3, 4, 5, 21, 23, 24, 25 і еталонні речовини вольтарен, аспірин та бутадіон. Вивчення їх впливу на перебіг ексудативної фази запалення проводилось з використанням моделі набряку лапки білого щура, викликаного субплантарним введенням флогогенного агента (2 % водний розчин формаліну) [2]. Одержані результати показали, що синтезовані сполуки пригнічують ексудативну фазу запального процесу, а окремі з них (сполуки 3, 5, 23, 25) за активністю не поступаються еталонним речовинам аспірину та бутадіону і не-значно поступаються вольтарену.

Експериментальна частина

Аміди 5-ариліденроданін-3-карбонових кислот (сполуки 1-60). Розчин 10 ммол хлорангідриду 5-ариліденроданін-3-карбонової кислоти (R=Н або OCH₃, n = 1, 2 або 3) в безводному діоксані додаємо до розчину 20 ммол відповідного аміну

(або суміші 10 ммол аміну та 10 ммол триетиламіну) в безводному діоксані. Реакційну суміш витримують при температурі ~100 °C при періодичному перемішуванні протягом 10 хв. Після охолодження та розведення водою продукт реакції відфільтровують, промивають підкисленою водою, висушують і перекристалізовують з бутанолу, ацетатної кислоти або суміші ацетатної кислоти з ДМФА.

Висновки

1. Хлорангідириди 5-ариліденроданін-3-карбонових кислот взаємодіють з ароматичними та аліциклічними амінами з утворенням біологічно активних амідов.
2. Структура синтезованих сполук підтверджується УФ- та ПМР-спектроскопією.
3. Синтезовані сполуки виявляють антиексудативну активність.

1. Горішній В.Я. // Фармац. журн. — 1990. — № 5. — С. 40—43.
2. Горішній В.Я., Владзімірська О.В., Сокольський В.П. та ін. // Там же. — 1995. — № 4. — С. 50—53.
3. Negwer M. Organic-chemical drugs and their synonyms. — Berlin: Akademie-Verlag. — 1987. — В. 1—2. — 1654 р.

Надійшла до редакції 16.12.2000.

В.Я.Горишний, И.Л.Демчук, И.А.Нектегаев, А.М.Черпак

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА АМИДОВ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ РОДАНИНОВОГО РЯДА

Синтезированы биологически активные амиды 5-арилidenrodanine-3-карбоновых кислот взаимодействием хлорангидридов соответствующих кислот с ароматическими и алициклическими аминами. Исследованные вещества обладают антиэксудативной активностью.

V.Ya.Horishny, I.L.Demchuk, I.O.Nektegayev, O.M.Cherpak

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF AMIDES OF CARBOXYLIC ACIDS OF RHODANIN ROW

SUMMARY

Biologically active amides of 5-arylidenerhodanine-3-carboxylic acids were synthesized by reaction of chloroanhydrides of these acids with aromatic and alicyclic amines. Investigated substances showed an anti-inflammatory activity.

УДК 543.544:615.07

*С.В.СУР, канд. хім. наук, І.Р.ДІДУХ, канд. хім. наук,
Т.В.ГЕРАСИМЧУК, канд. фармац. наук*

РОЗРОБКА МЕТОДУ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ГОЛОВНИХ АКТИВНИХ КОМПОНЕНТІВ В МАЗЯХ “АНАЛГОЛ” ТА “АНАЛГОЛАН” ЗА ДОПОМОГОЮ ГАЗОРИДИНОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів

Мазі “Аналгол” та “Аналголан” містять у вазеліновій основі суміш індивідуальних лягтих речовин та природних ефірних олій. Зокрема, до складу 100 г мазі “Аналгол” входять олії сосни, ялівцю і терпентинна по 0,5 г, камфора та ментол по 1,0 г, до складу 100 г мазі “Аналголан” — олії сосни і терпентинна по 0,5 г, камфора — 1,0 г, метилсаліцилат — 10,0 г. Подразнююча дія цих речовин зумовлює знеболюючий та зігріваючий ефект зазначених препаратів.

Згідно з літературними [1–4] та одержаними нами експериментальними даними [6] олії сосни, ялівцю і терпентинна містять як головний компонент α -пінен, якого в олії сосни близько 8–40 %, в терпентинній — 60–80 %, в олії ялівцю — 16–50 %. Крім того, всі ефірні олії містять в основному одні і ті ж монотерпеної вуглеводні (β -пінен, Δ^3 -карен, β -мірцен, лимонен тощо), вміст та співвідношення яких за даними літератури [1] залежить від багатьох факторів і може змінюватися в широких межах, що робить практично неможливим доведення присутності кожної з них у досліджуваних препаратах. Виходячи з цього, ми запропонували ідентифікувати в обох мазях α -пінен і використовувати останній для підтвердження наявності та кількісної оцінки в них суми соснової, ялівцевої і терпентинної олій.

Суміш зазначених олій з ментолом, камфорою або метилсаліцилатом, розчиненими у вазеліні, є досить складним об'єктом для розробки методик ідентифікації та визначення активних компонентів.

Найбільш зручним та ефективним методом для аналізу суміші ефірних олій та інших летких речовин на сьогодні вважають газорідинну хроматографію (ГРХ) з використанням капілярних колонок з полярними нерухомими фазами та програмуванням температури колонки [7]. Тому метою даної роботи стала розробка методу ідентифікації та визначення α -пінену (головного компонента олії сосни, ялівцю і терпентинної), ментолу, камфори або метилсаліцилату за допомогою ГРХ, який би дав можливість ідентифікувати та кількісно оцінити вміст ефірних олій та індивідуальних активних речовин в мазях “Аналгол” та “Аналголан”.

Прилади, матеріали та реактиви. Хроматографування проводили на газовому хроматографі HP 5890 Series II Plus з комп’ютерною програмою збирання та обробки даних HP ChemStation Rev.A.03.03 (фірма “Х’юлет-Пакард”, США) з кварцевою капілярною колонкою 25 м х 0,32 мм з нерухомою фазою FFAP (фірма “Х’юлет-Пакард”, США) з шаром завтовшки 0,25 мкм при програмуванні її температури від 70 до 180 °C зі швидкістю 10 °C/хв і тривалістю початкової та кінцевої ізотермічних ділянок 1 і 3 хв відповідно. Швидкість газуносія (азоту) становила 3,0 мл/хв. Зразки проб по 2 мкл вводили у хроматограф за допомогою мікрошприца (фірма “Гамільтон”, США) при температурі випаровувача 180 °C і діленні потоку 1:4. Використовували полуменево-іонізаційний детектор при температурі 200 °C з піддуванням газом-носієм 30 мл/хв, швидкістю водню 30 мл/хв і повітря — 300 мл/хв.

α -Пінен (фірми “Алдріч”, США), а також ментол, камфору, метилсаліцилат, які відповідали вимогам ДФ Х [3], використовували як стандартні речовини, гексанол (фірма “Алдріч”, США) та фенол, що відповідав вимогам ДФ Х, — як внутрішні стандарти.

Розробку та апробацію методів ідентифікації та визначення проводили на зразках мазей “Аналгол” (серії 60495, 70495, 80495, 90495, 100495) та “Аналголан” (серії 60495, 70495, 80495, 90495, 100495), наданих фірмою-виробником.

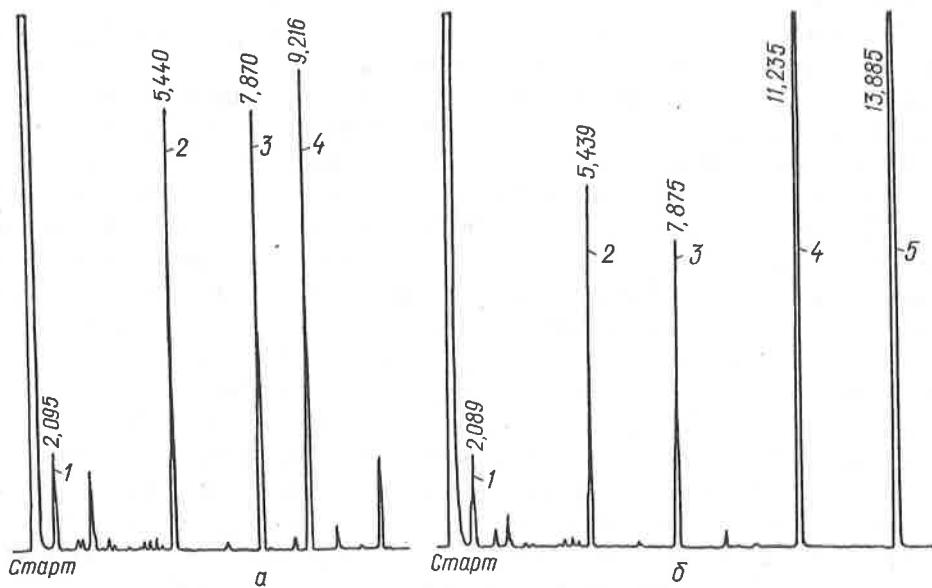
Експериментальна частина

Приготування розчину внутрішніх стандартів. Близько 50 мг (точна наважка) гексанолу (внутрішнього стандарту для визначення α -пінену, ментолу та камфори) і близько 500 мг фенолу (внутрішнього стандарту для визначення метилсаліцилату) вміщували в мірну колбу об’ємом 25,0 мл і розчиняли у 20 мл метанолу. Розчин перемішували і доводили до мітки метанолом.

Приготування модельного розчину. Точні наважки стандартних зразків близько 0,02 г α -пінену, 0,05 г ментолу, 0,05 г камфори та 0,5 г метилсаліцилату вміщували в мірну колбу об’ємом 100,0 мл і розчиняли в 60 мл метанолу. Розчин перемішували і доводили до мітки метанолом. 20,0 мл одержаного розчину змішували з 5,0 мл розчину внутрішніх стандартів.

Приготування розчину зразка. 5,0 г мазі (точна навважка) вміщували в кінчну колбу з притертю пробкою, додавали 30 мл спирту метилового. Колбу закривали пробкою, обережно нагрівали до розтоплення мазевої основи, інтенсивно струшували й охолоджували до застигання останньої. Екстракт відфільтровували в мірну колбу на 100,0 мл. Зазначену процедуру повторювали ще двічі, додаючи щоразу в колбу з наважкою зразка по 25 мл спирту метилового, після чого колбу із зразком та фільтр промивали 15 мл спирту метилового і доводили об'єднаний екстракт метанолом до 100,0 мл. Розчин перемішували і знову доводили до мітки метанолом. 20,0 мл одержаного розчину змішували з 5,0 мл розчину внутрішніх стандартів.

По 2 мкл розчину зразка та модельного розчину хроматографували у зазначених вище умовах. Хроматограми розчинів зразків мазей "Аналгол" та "Аналголан" наведено на рис.



Хроматограма розчину зразків мазей: *a* — "Аналгол", серія 60495; *б* — "Аналголан", серія 60495:

1 — а-пінен, 2 — гексанол, 3 — камфора, 4 — ментол, 5 — метилсаліцилат, 6 — фенол

Вміст а-пінену, камфори та ментолу розраховували за співвідношенням площ їх піків та піків внутрішнього стандарту гексанолу, вміст метилсаліцилату — за співвідношенням площ його піків та піків внутрішнього стандарту фенолу на хроматограмах стандартного розчину та розчину зразка.

Критерії тесту на придатність хроматографічної системи. З одержаних хроматограм було розраховано характеристики хроматографічної системи. Тест на придатність системи показав такі результати: ефективність за піками а-пінену — 7166, гексанолу — 136 055, камфори — 179 496, ментолу — 282 782, метилсаліцилату — 111 821, фенолу — 270 061 теоретична тарілка. Кофіцієнт розділення *R* між гексанолом і камфорою становить 55,6, між метилсаліцилатом і фенолом — 18,9, між гексанолом і ментолом — 55,8, між ментолом і камфорою — 13,5. Відносне стандартне відхилення співвідношень площ піків компонента, що визначається, та відповідного внутрішнього стандарту для п'яти введень стандартного розчину становило 2,36 % для а-пінену, 0,78 % для камфори, 0,65 % для ментолу та 0,38 % для метилсаліцилату. Відносне стандартне відхилення часу утримування піків не перевищувало 0,6 %.

Виходячи з одержаних даних, було запропоновано встановити такі мінімальні вимоги тесту на придатність хроматографічної системи: кофіцієнт роз-

ділення для піків камфори і гексанолу — не менше 2,5, для фенолу і метил-саліцилату — не менше 2,5.

Оскільки для стандартизації вмісту α -пінену використані широкі однограничні діапазони (“не менше ніж”), а для вмісту інших компонентів – діапазони відхилень від номінального вмісту на $\pm 10\%$, то, відповідно [4], для відносного стандартного відхилення співвідношень площ піків речовин, що визначаються, та внутрішнього стандарту на повторних хроматограмах стандартного розчину було вирішено встановити вимогу – не більше 5,0 % для α -пінену і не більше 2,0 % – для інших компонентів.

Результати та їх обговорення

Ідентифікація α -пінену, камфори, ментолу та метилсаліцилату. Ідентифікацію речовин проводили одночасно з їх кількісним визначенням.

α -Пінен, камфору, ментол та метилсаліцилат в розчині зразка ідентифікували порівнянням часу утримання піків на хроматограмі розчину зразка з часом утримання піків цих сполук на хроматограмі стандартного розчину. На хроматограмах стандартного розчину піки зазначених речовин мали відносний час утримання порівняно з піком гексанолу відповідно 0,39, 1,45, 1,70 та 2,06. На хроматограмах розчинів зразків спостерігалися практично такі ж величини.

Кількісне визначення. При хроматографуванні розчинів зразків мазей “Аналгол” та “Аналголан”, виготовлених з точно відомим вмістом діючих компонентів, було виявлено, що з мазевої основи вивільнюється близько 90 % α-пінену та близько 100 % камфори, які входять до складу обох мазей, а також близько 100 % ментолу, який входить до складу мазі “Аналгол”, та близько 100 % метилсаліцилату, який входить до складу мазі “Аналголан”. З урахуванням того, що вміст метилсаліцилату в мазі “Аналголан” (0,1 г/г мазі) приблизно в 10 разів вищий, ніж вміст інших компонентів, що визначаються, було визнано за доцільне для визначення метилсаліцилату ввести додатковий внутрішній стандарт (фенол). При використанні гексанолу як внутрішнього стандарту для визначення метилсаліцилату відносне стандартне відхилення співвідношень площ піків становило близько 2,0 %, при використанні фенолу — близько 0,4 %.

При кількісному визначенні вмісту активних компонентів в мазі “Аналгол” (серії 60495, 70495, 80495, 90495, 100495) було знайдено, що вміст камфори становив відповідно 0,0101, 0,0099, 0,0096, 0,0097 та 0,0096 г/г (припустимі межі — 0,009—0,011 г/г), вміст ментолу — 0,0095, 0,0097, 0,0096, 0,0095 та 0,0093 г/г (припустимі межі — 0,009—0,011 г/г), вміст α -пінену — 0,0045, 0,0048, 0,0044, 0,0050 та 0,0046 г/г (припустимі межі — не менше 0,004 г/г). Для мазі “Аналголан” (серії 60495, 70495, 80495, 90495, 100495) вміст камфори становив відповідно 0,0100, 0,0098, 0,0097, 0,0095 та 0,0098 г/г (припустимі межі — 0,009—0,011 г/г), вміст метилсаліцилату — 0,095, 0,094, 0,096, 0,097 та 0,095 г/г (припустимі межі — 0,09—0,11 г/г), вміст α -пінену — 0,0040, 0,0038, 0,0033, 0,0039 та 0,0036 г/г (припустимі межі — не менше 0,003 г/г). Відносне стандартне відхилення для визначення α -пінену у всіх випадках було менше 4 %, а для визначення інших компонентів — менше 2 %.

Висновок

Розроблено методику ідентифікації та визначення головного компонента ефірних олій — а-пінену та інших діючих компонентів мазей “Аналгол” та “Аналголан” за допомогою газорідинної хроматографії, яка дозволяє довести присутність та оцінити кількісний вміст цих компонентів у зазначених лікарських засобах.

- Бардышев И.И., Ударов Б.Г., Булгаков А.Н. и др. // Докл. АН БССР. — 1979. — Т.23, № 6. — С. 536—539.
- Горяев М.И. Эфирные масла флоры СССР. — Алма-Ата, 1952.
- Государственная фармакопея СССР. — 10-е изд. — М.: Медицина, 1968. — 1079 с.
- Гризодуб А.И., Левин М.Г., Леонтьев Д.А. и др. // Фармаком. — 1995. — № 7. — С. 8—19.
- Сур С.В. // Раст. ресурсы. — 1993. — № 1. — С. 98—117.
- Сур С.В., Танасов И.И., Дидух И.Р. // Фармаком. — 1998. — № 2. — С. 11—17.
- Сур С.В. // Хим.-фармац. журн. — 1990. — № 2. — С. 42—50.
- Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. — Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1994. — 566 Р.

Надійшла до редакції 24.01.2001 р.

C.B. Сур, I.R. Дидух, T.V. Герасимчук

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ИДЕНТИФИКАЦИИ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЛАВНЫХ АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ В МАЗЯХ "АНАЛГОЛ" И "АНАЛГОЛАН" ПРИ ПОМОЩИ ГАЗОЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Разработан метод идентификации и определения α -пинена, камфоры, ментола и метил-салцилат в мазях "Аналгол" и "Аналголан". На основе полученных экспериментальных данных были предложены критерии теста на пригодность хроматографической системы. Результаты анализа пяти серий каждой из мазей находятся в пределах спецификации и имеют удовлетворительную сходимость для каждой серии.

S.V.Sur, I.R.Didukh, T.V.Gerassymchuk

THE DEVELOPMENT OF THE METHOD FOR IDENTIFICATION AND DETERMINATION OF MAIN COMPONENTS OF OINTMENTS "ANALGOL" AND "ANALGOLAN" BY GAS LIQUID CHROMATOGRAPHY

SUMMARY

The method was developed for identification and determination of α -pinene, camphor, menthol and methyl salicylat in ointments "Analgol" and "Analgolan". The criteria for system suitability test was proposed on the base of received experimental data. The results of analysis of five batches of each ointment are within specification limit and have satisfactory repeatability.

УДК 615.014.2+615.356:615.457.1

*А.Г.ГОЛУБ, ад'юнкт, В.В.ТРОХИМЧУК, д-р фармац. наук,
Р.С.КОРИТНЮК, д-р фармац. наук, проф., Н.І.ХОМУТЕЦЬКА, канд. техн. наук*

ВПЛИВ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ НА ЯКІСТЬ ВІТАМІННИХ ОЧНИХ КРАПЕЛЬ

*Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика,
Українська військово-медична академія*

Широке застосування очних крапель з вітамінами в офтальмологічній практиці [2, 3] і відсутність на ринку України вітчизняного очного вітамінного засобу промислового виробництва [4] зумовлюють необхідність створення такого препарату та впровадження його в медичну практику.

Метою наших досліджень стало вивчення впливу матеріалу тари, температури, комплексуторювача та газового середовища на якісні властивості вітамінних очних крапель складу: рибофлавіну 0,002, тіаміну хлориду 0,002, кислоти аскорбінової 0,02, глукози 0,2; натрію хлориду 0,051, води очищеної до 10 мл. П'ять серій дослідної лікарської форми (табл.) виготовили в умовах аптеки Головного військового клінічного госпіталю Міністерства оборони України. Газовий захист забезпечували шляхом барботажу розчину вуглекислого газу протягом 9—10 с з наступним закупорюванням флакона. Скляні фла-

кони (ТУ 64-2-10-87) закупорювали гумовими пробками (ТУ 98006108-95) під обкатку, поліетиленові флакони (ТУУ 64-00481198.005-95) наповнювали шприцевим способом і запаювали шляхом нагрівання над полум'ям газового пальника.

Таблиця 1

Дослідні серії вітамінних очних крапель

№ серії	Спосіб стабілізації	Тара
1	—	
2	0,03 % розчин трилону Б	Скляні флакони ємністю 10 мл
3	Газовий захист	Те ж
4	0,03 % розчин трилону Б + газовий захист	»
5	—	Поліетиленові флакони ємністю 10 мл

Виготовлені очні краплі стерилізували текучою парою при температурі 100 °C протягом 30 хв, парою під тиском при температурі 120 °C протягом 8 та 60 хв, а також паралельно зберігали в терmostаті при температурі 60 °C протягом 10 діб.

У ході випробувань вивчали зміни фізичних (спектр світлопоглинання, значення оптичної густини в екстремумах світлопоглинання) та фізико-хімічних (значення величини pH) характеристик очних крапель. Крім того, проводили визначення кількісного вмісту кислоти аскорбінової як речовини, що є нестійкою до впливу зовнішніх і внутрішніх факторів і здатна легко руйнуватися за механізмом окиснювального розкладу.

Вимірювання оптичних характеристик вітамінних очних крапель проводили з використанням спектрофотометра DU-70 фірми "Beckman" (Німеччина) за наведеною нижче методикою. 1,00 мл препарату вміщували в мірну колбу ємністю 50 мл і доводили до мітки водою очищеною. Спектр світлопоглинання отриманого розведення знімали в діапазоні довжини хвиль 194—520 нм, значення оптичної густини вимірювали в максимумі світлопоглинання при λ 258 нм. Як розчин порівняння використовували воду очищену.

Результати та їх обговорення

Спектр світлопоглинання всіх серій очних крапель до початку температурної обробки мав вигляд кривої з трьома максимумами — при 258, 372 та 444 нм. Як видно з рис. 1, найбільший максимум поглинання при довжині хвилі 258 нм є результатом додавання оптичної густини розчинів тіаміну хлориду, рибофлавіну та кислоти аскорбінової. У діапазоні довжини хвиль 222—228 нм на лінії спектра спостерігається невеликий виступ, що відповідає розташуванню максимуму світлопоглинання рибофлавіну при довжині хвилі 223 нм. Максимуми при λ 372 та 444 нм належать індивідуальному спектру рибофлавіну. Оптична густина глюкози та натрію хлориду дуже мало позначається на загальній картині.

Стерилізація очних крапель серії 1 парою під тиском при 120 °C протягом 60 хв (рис. 2) показала, що деструкція лікарських речовин характеризується зміною електронного спектра на ділянці 224—338 нм. При довжині хвиль 258—260 нм спостерігається гіпсохромний ефект максимуму поглинання з одночасним зменшенням оптичної густини. Крім того, більш визначеним стає виступ на ділянці 224—228 нм і зростає оптична густина в діапазоні довжини хвиль 294—336 нм. В області індивідуального світлопоглинання рибофлавіну змін практично не відбувається.

Результати теплової стерилізації лікарської форми в різних режимах свідчать, що загальна картина змін спектра світлопоглинання в усіх випадках іден-

тична наведеній на рис. 2 і відрізняється лише за кількісними показниками. Суттєві зміни в значеннях оптичної густини спостерігаються в максимумі поглинання при довжині хвилі 258 нм (табл. 2).

З даних, наведених у табл. 2, видно, що у препаратах усіх серій після стерилізації має місце гіпохромний ефект у максимумі поглинання при довжині хвилі 258 нм. Найменші зміни оптичної густини спостерігаються для очних крапель, технологія виготовлення яких передбачає барботаж розчину вуглексіслім газом перед закупорюванням флаконів (серії 3, 4). Різниця в результатах, отриманих до і після стерилізації текучою парою для препаратів даних серій, статистично не підтверджується ($t_{\text{експ}} < t_{(P=95\%)}; t=5$).

Стабілізація трилоном Б (серія 2) не забезпечує сталості оптичних характеристик лікарської форми.

Стерилізація парою під тиском призводить до статистично достовірного зменшення значень оптичної густини при λ 258 нм для препаратів усіх серій.

Слід також відмітити збільшення оптичної густини при довжині хвиль 208 і 314 нм, що може бути наслідком накопичення продуктів термодеструкції лікарських речовин, спектри поглинання яких формують загальний максимум при довжині хвилі 258 нм. Можливою причиною порівняно незначних змін світлопоглинання, що мають місце у максимумі при λ 372 нм, є накопичення продуктів розкладу рибофлавіну, зокрема, люміхрому, утворення якого характерно для руйнування вітаміну B_2 у кислоту середовищі [1].

Зміни значень оптичної густини в максимумі при довжині хвилі 258 нм, можливо, є наслідком руйнування кислоти аскорбінової за механізмом окиснюваного розщеплення. Такий висновок підтверджується зменшенням гіпохромного ефек-

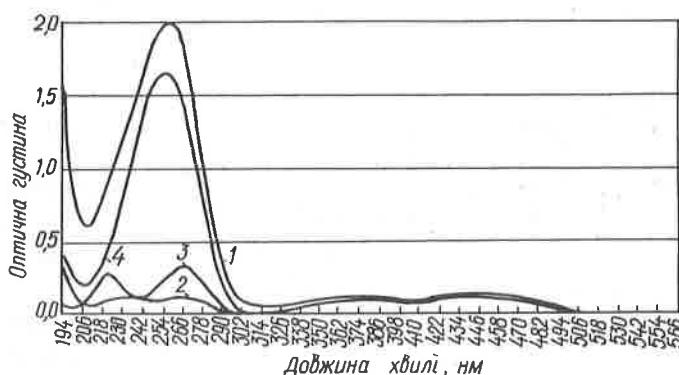


Рис. 1. Спектри світлопоглинання вітамінних очних крапель та їх індивідуальних компонентів:
1 – лікарська форма, 2 – 0,02 % водний розчин тіаміну хлориду, 3 – 0,02 % водний розчин рибофлавіну, 4 – 0,2 % водний розчин кислоти аскорбінової

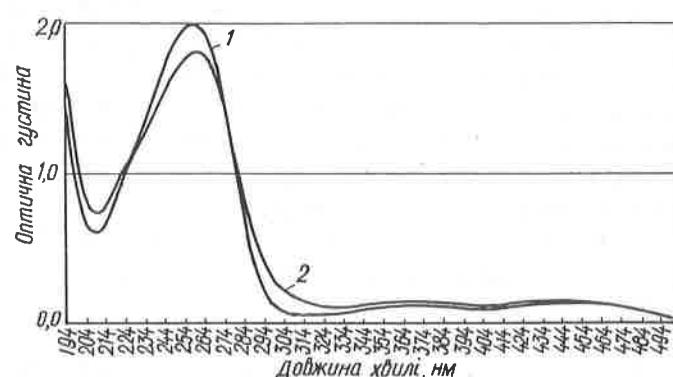


Рис. 2. Зміни спектра світлопоглинання вітамінних очних крапель після стерилізації:
1 – до теплової обробки, 2 – після стерилізації парою під тиском протягом 60 хв

Таблиця 2

Характеристика змін оптичної густини D_{258} вітамінних очних крапель залежно від режиму стерилізації ($P = 95\%$; $t = 2,57$; $n = 6$)

Режими стерилізації	Оптична густина D_{258} для серій препарату				
	1	2	3	4	5
До стерилізації	$2,1497 \pm 0,0153$	$2,1357 \pm 0,0115$	$2,2742 \pm 0,0209$	$2,2954 \pm 0,0148$	$2,2684 \pm 0,0225$
Текуча пара					
100 °C – 30 хв	$1,9287 \pm 0,0196$	$1,9332 \pm 0,0127$	$2,2691 \pm 0,0142$	$2,2873 \pm 0,0109$	$2,1851 \pm 0,0136$
Пара під тиском					
120 °C – 8 хв	$1,8209 \pm 0,0145$	$1,8271 \pm 0,0119$	$1,9007 \pm 0,0121$	$2,2104 \pm 0,0151$	–

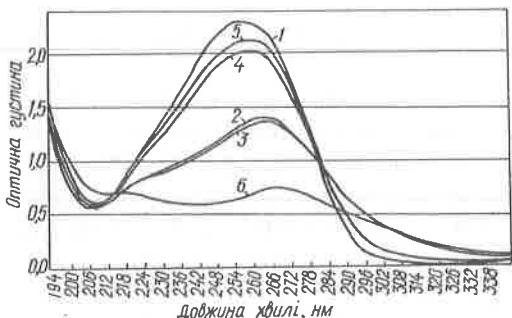


Рис. 3. Зміни спектра світлопоглинання вітамінів очних крапель після зберігання при температурі 60 °C протягом 10 діб:

1 – контроль (до зберігання), 2 – серія 1, 3 – серія 2, 4 – серія 3, 5 – серія 4, 6 – серія 5

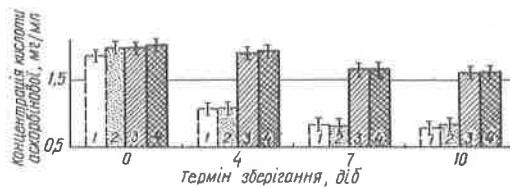


Рис. 4. Концентрація кислоти аскорбінової у процесі зберігання при температурі 60 °C:

1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4

ніх серій при температурі 60 °C протягом 10 діб у спектрах світлопоглинання відбуваються якісні зміни, аналогічні змінам після теплової стерилізації. Як видно зі спектрів світлопоглинання, поданих на рис. 3, стабілізація трилоном Б (серія 2) практично не дає позитивного ефекту. Проте поєднання 0,03 % трилону Б зі створенням безкисневого середовища (серія 4) забезпечує кращі результати порівняно зі стабілізацією газовим захистом (серія 3).

Особливо слід відмітити результати, отримані при зберіганні вітамінних очних крапель, розфасованих у поліетиленові флакони (серія 5). Спектр світлопоглинання препарату даної серії після 10 діб зберігання при температурі 60 °C характеризується повним руйнуванням піка при 258 нм з утворенням нових максимумів при 222 та 266 нм.

Концентрація кислоти аскорбінової при зберіганні змінювалась у препаратах усіх досліджуваних серій. Динаміку змін для очних крапель серій 1, 2, 3, 4 показано на рис. 4.

Значення величин pH очних крапель серій 1–4 знаходяться в межах $3,00 \pm 0,05$ і не змінюються після стерилізації і зберігання при температурі 60 °C. Величина pH серії 5 залишається незмінною після стерилізації текучою парою і зменшується після зберігання протягом 10 діб до $2,60 \pm 0,05$.

Висновки

1. Встановлено більшу лабільність якісних властивостей вітамінних очних крапель при розфасуванні їх у поліетиленові флакони порівняно із застосуванням для даної лікарської форми скляної тари.

2. Поєднання комплексоутворювача (трилон Б) з газовим захистом (CO_2) для стабілізації вітамінних очних крапель у скляній тарі забезпечує сталість фізичних та фізико-хімічних показників лікарської форми, а також значно зменшує руйнування кислоти аскорбінової під час теплової стерилізації та в процесі зберігання при температурі 60 °C протягом 10 діб.

ту після стабілізації лікарської форми шляхом створення безкисневих умов, а також результатами визначення концентрації кислоти аскорбінової в очних краплях після теплової обробки. Так, після стерилізації текучою парою (100 °C протягом 30 хв) у препаратах серій 1, 2, 3, 4 було знайдено відповідно 93,3, 91,6, 97,7 та 100,0 % початкової концентрації вітаміну С, а після стерилізації парою під тиском (120 °C протягом 8 хв) — 77,3, 73,4, 87,7 та 90,4 %. Слід звернути увагу на той факт, що процес руйнування кислоти аскорбінової в ході теплової стерилізації в очних краплях, стабілізованих трилоном Б, перебігає більш інтенсивно порівняно з нестабілізованим препаратом. У той же час, поєднання трилону Б з деаерацією розчину забезпечує збереження більш високих концентрацій вітаміну С, ніж газовий захист за відсутності комплексоутворювача.

Після зберігання препаратів дослід-

3. Показано, що оптимальним методом теплової стерилізації стабілізованих вітамінних очних крапель є обробка текучою парою при температурі 100 °С протягом 30 хв.

1. Березовский В.М. Химия витаминов. — М.: Пищевая пром-сть, 1973. — 632 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО "Изд-во Новая Волна", 2000. — Т. 2. — С. 68—107.
3. Справочник экстремальной рецептуры. Аллопатия и гомеопатия / Под ред. А.И. Тихонова. — К.: Морион, 1999. — С. 213—229.
4. Трохимчук В.В., Голуб А.Г. // Ліки України. — 2000. — № 1—2. — С. 13—15.

Надійшла до редакції 11.01.2001.

A.G. Golub, V.V. Trokhimchuk, R.S. Koritnyuk, N.I. Khomutetskaya

ВЛИЯНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА КАЧЕСТВО ВИТАМИННЫХ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ

Изучено влияние температуры, тары, трилона Б и углекислого газа на качественные свойства витаминных глазных капель. Определены оптимальные условия для повышения стабильности данной лекарственной формы.

A.G. Golub, V.V. Trokhimchuk, R.S. Koritnyuk, N.I. Khomutetskaya

THE INFLUENCE OF TECHNOLOGICAL FACTORS FOR THE QUALITY OF VITAMIN EYE DROPS

SUMMARY

The influence of temperature, containers, trilon B and carbonic gas for qualitative properties of eye drops with vitamins is investigated. The optimum conditions for increase of stability of this dosage form are determined.



УДК 615.224:547.587.11:661.12

В.В.ШАПОВАЛОВ, канд. фармац. наук, доц., В.О.ШАПОВАЛОВА, д-р фармац. наук, проф., Л.В.ДРУШЛЯКОВА

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЙ КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ КАРДІОЛОГІЙ

*Слідче управління УМВС України в Харківській області,
Національна фармацевтична академія України*

Охорона здоров'я населення є державною проблемою, яка має важливе значення в національній безпеці України. В системі заходів з охорони здоров'я значне місце займає попередження серцево-судинних захворювань, тому подальший розвиток профілактичної фармакології допоможе піднести на більш високий рівень ефективність та безпеку тривалої медикаментозної терапії у профілактиці захворювань [2].

Проблема доступності сучасних ліків для широкого кола населення має як мінімум два аспекти. Перший аспект — поліпшення економічної доступності медикаментів, насамперед для тих, хто перебуває на стаціонарному лікуванні, пенсіонерів, інвалідів та інших малозабезпечених верств населення. Для цього необхідне поліпшення фінансування системи охорони здоров'я, створення системи раціонального використання наявних ресурсів, закупівлі та розподілу якісних та недорогих ліків за бюджетні кошти. Другий аспект — створення

системи, яка об'єктивно забезпечить зниження цін на лікарські засоби (ЛЗ) та вироби медичного призначення, збільшить пропозиції та вибір широкого асортименту якісних ліків за доступними цінами [6, 8].

У зв'язку з цим заслуговують на увагу лікарські засоби, в яких комбінуються кілька фармакологічних речовин, що підібрані на основі результатів судової хіміко-фармацевтичної експертизи [13].

Комбіновані лікарські засоби (КЛЗ) показані в тих випадках, коли необхідне тривале лікування (наприклад, артеріальна гіпертензія). Для хворих, яким за їхніми психологічними "характеристиками" не властивий прийом великої кількості таблеток, комбіновані препарати є препаратами вибору.

Аналізуючи дані літератури, слід відмітити, що з 4500 найменувань, які є в Довіднику Відаля за 1997 рік, близько 900, тобто приблизно 20 %, становлять комбіновані препарати [9].

Переваги комбінованих лікарських форм полягають в тому, що хворій людині не доводиться одночасно приймати кілька монокомпонентних таблеток.

За даними деяких авторів, КЛЗ мають низку фармакологічних ефектів, зокрема:

- потенціювання дії за рахунок односпрямованого ефекту інгредієнтів,
- зниження ризику побічних ефектів,
- моделювання природних процесів в організмі,
- управління процесами в організмі шляхом змін співвідношення біологічно активних речовин у КЛЗ [3].

Розробка нових КЛЗ завжди базується на останніх досягненнях у вивченії механізмів розвитку хвороб організму людини, нових даних щодо забезпечення гомеостазу, чинників регуляції (рецептори, біологічно активні речовини тощо). Все це є підставою для розробки нових КЛЗ з конкретною селективною дією на механізми розвитку хвороби.

Мета роботи — вибрати технологію виготовлення та вивчити оптимальний склад допоміжних речовин комбінованого лікарського засобу для кардіології.

Проведені нами раніше дослідження свідчать про те, що комбінація, яка складається з сильнодіючої речовини пропранололу (П) та ацетилсаліцилової кислоти (ACK) у співвідношенні 1:2,5, має високу біологічну доступність. Останнє дозволило рекомендувати її для створення нової лікарської форми [11, 12]. Раніше в наших дослідженнях було запропоновано склад допоміжних речовин до комбінації П + ACK [10].

Оскільки таблетки комбінації П + ACK характеризувалися недостатньою сипкістю та спресованістю, не було можливості одержати таблетовану лікарську форму без введення до її складу допоміжних речовин, які б поліпшували технологічні характеристики таблеткової маси [1, 4, 5]. Звичайно з цією метою використовують типову технологічну схему з гранулуванням: змішування — зволоження — вологе гранулування — сушіння — сухе гранулування — опудрювання — таблетування.

Для вивчення впливу зв'язуючих речовин на фізико-механічні властивості гранулятів та показники якості таблеток як зволожувачі було використано 5—10 % крохмальний клейстер, 0,5—1,0 % розчини метилцелюлози та 10 % розчин полівінілпіролідону. Кількість зволожувача в кожному випадку визначали експериментально до отримання маси, що вільно гранулюється.

У результаті проведених досліджень встановлено, що найкращим зволожувачем є 10 % крохмальний клейстер. Таблетки, одержані на його основі, мали такий же термін розпадання, що і з 10 % розчином полівінілпіролідану, але значно менший, ніж з розчином метилцелюлози. Тому виходячи з економічної доцільності, як зволожувач нами було використано 10 % крохмальний клейстер.

Для оптимального вибору наповнювача оцінювали технологічні характеристики різних сумішей, приготовлених з допоміжними речовинами. Результати досліджень з вибору наповнювача наведено в табл.

Технологічні характеристики суміші пропранололу з ацетилсаліциловою кислотою і допоміжними речовинами

Допоміжні речовини, г	Сипкість, г/с	Об'ємна густина, г/см ³	Вологоглибинання, %
Цукор-рафінал 0,068	6,5 ± 0,1	0,6 ± 0,2	3,8 ± 0,1
Кальцію стеарат 0,002			
Крохмаль картопляний 0,06			
Лактоза 0,068	5,7 ± 0,1	0,6 ± 0,3	4,2 ± 0,2
Кальцію стеарат 0,002			
Крохмаль картопляний 0,06			
Магнію стеарат основний 0,068	7,3 ± 0,2	0,7 ± 0,2	4,6 ± 0,1
Кальцію стеарат 0,002			
Крохмаль картопляний 0,06			
Цукор-рафінад 0,128	6,1 ± 0,3	0,5 ± 0,3	5,7 ± 0,2
Кальцію стеарат 0,002			
Кальцію карбонат 0,068	5,8 ± 0,1	0,6 ± 0,2	5,6 ± 0,2
Кальцію стеарат 0,002			
Крохмаль картопляний 0,06			

Як видно з даних, наведених у табл., задовільні значення сипкості, насипної маси та вологоглибинання мають усі позиції. Але оптимальною серед них є перша.

Введення в таблеткову суміш кальцію стеарату і крохмалю картопляного як допоміжних речовин в кількості 1 та 2 % відповідно забезпечило необхідну сипкість суміші, що дозволило досягти однорідності дозування таблеток.

Крохмаль є досить ефективним розпушувачем, але він не забезпечує достатньою механічною міцноті таблеток. У зв'язку з цим для виготовлення таблеток використовували систему з допоміжних речовин — цукор-рафінад — кальцію стеарат — крохмаль картопляний у співвідношенні 34:1:30.

Технологічні властивості комбінованих таблеток пропранололу та ацетилсаліцилової кислоти такі: об'ємна густина — 0,6 ± 0,2 г/см³, сипкість — 6,5 ± 0,1 г/с, пресованість — 3,2 ± 0,4 кг/см², кут природного укусу — 31 ± 2,0 град.

Відомо, що на якість таблеток впливають не тільки технологічні властивості таблетованої суміші, але й умови таблетування [7].

Серед пресів для таблетування найбільш придатний РТМ 41 МЗ. Цей прес обладнаний вібраційним пристроям з регульованою частотою коливань, що дозволяє підвищувати рухомість порошкоподібної маси і при необхідності компенсувати недостатню сипкість. Крім того, він має закриту зону таблетування, що дає можливість пресувати порошки, які кришаться, леткі та гігроскопічні.

За розробленою нами технологією було виготовлено таблетки і закладено їх на зберігання у природних умовах.

Дослідження, проведені щодо вибору виду та встановлення кількості допоміжних речовин, дозволили визначити оптимальний склад таблеток: діючі речовини (П + АСК) — 0,07 г, крохмаль картопляний — 0,06 г, кальцію стеарат — 0,002 г, цукор-рафінад — 0,068 г. Середня маса таблетки — 0,2 г.

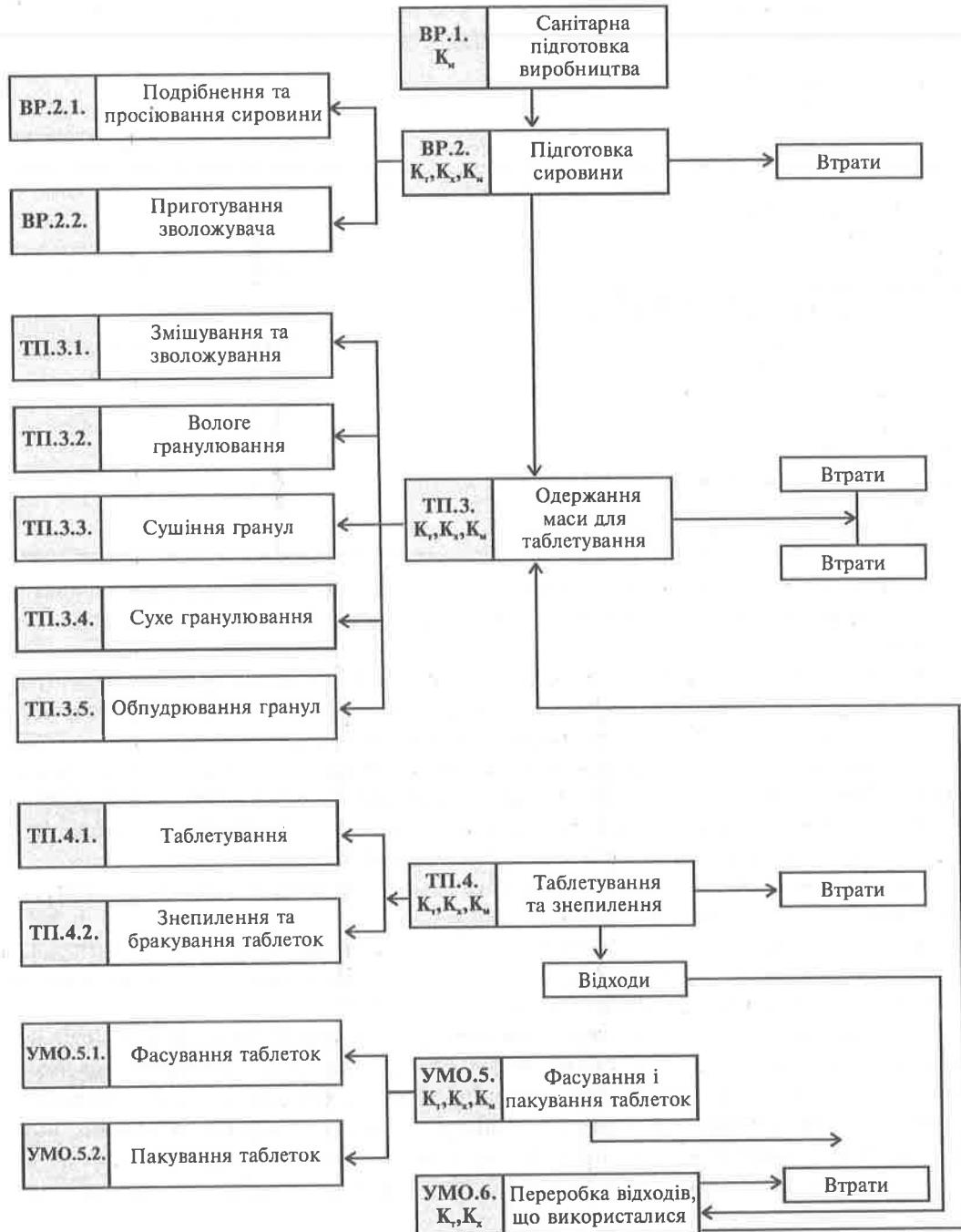
На основі комплексу проведених досліджень було розроблено дослідно-промисловий регламент комбінованих таблеток пропранололу та ацетилсаліцилової кислоти для кардіології.

Технологічна картина виробництва таблеток включає наступні стадії:

ВР.1. Санітарна підготовка виробництва

Ця стадія включає контроль повітря приміщенів виробництва, який проводять один раз на тиждень за 1—1,5 год до початку роботи.

Схема технології отримання таблеток комбінованого лікарського засобу для кардіології



B.P.2. Підготовка сировини

B.P.2.1. Подрібнення та просіювання сировини

Цукор-рафінад подрібнюють на млині РМ 6. Цукрову пудру, П та АСК просіюють через сито № 05 ГОСТ 214–83 з розміром отвору $0,5 \pm 0,05$ мм, крохмаль картопляний — через сито № 32 ГОСТ 4403–91 з розміром отвору $0,20 \pm 0,03$ мм, кальцію стеарат — через сито № 23 ГОСТ 17–46–82 з розміром отвору $0,329 \pm 0,032$ мм.

B.P.2.2. Приготування зволожувача (10 % крохмального клейстеру)

T.P.3. Одержання маси для таблетування

T.P.3.1. Змішування та зволожування

У місткості відважують просіяні П, цукрову пудру, крохмаль картопляний і вмішують їх у змішувач, де проводять змішування та зволожування маси 10 % крохмальним клейстером.

ТП.3.2. Вологе гранулювання

Гранулювання вологої маси проводиться на грануляторі. Для отримання якісних гранул волога маса повинна вільно проходити через отвори у циліндрі.

ТП.3.3. Сушіння гранул

Сушіння гранул проводять у сушарці СП-30 М. Температуру сушіння підтримують у межах 45—55 °С, яку встановлюють за допомогою логометра РП 20-2. Сушіння маси ведеться до залишкової вологості $1,5 \pm 0,5\%$ і триває до 40 хв. Залишкову вологість визначали за експрес-вологоміром. В подальшому висушені гранули таблетують.

ТП.3.4. Сухе гранулювання

Сухе гранулювання здійснюють на грануляторі з отворами сітки діаметром 1,5—2,0 мм.

ТП.3.5. Обпудрювання гранул

Обпудрювання сухих гранул проводять у змішувачі для обпудрювання.

ТП.4. Таблетування та знепилення

ТП.4.1. Таблетування

Здійснюється на ротаційному таблетувальному пресі РТМ 41 МЗ.

Маса таблетки — $0,200 \pm 0,015$ г, діаметр — $8,0 \pm 0,2$ мм, висота — $2,8 \pm 0,4$ мм. Середню масу знаходять, зважуючи 20 таблеток.

ТП.4.2. Знепилення таблеток

Здійснюється шляхом струшування їх на ручному ситі № 50 з діаметром отвору 5 мм у витяжній шафі.

УМО.5. Фасування і пакування таблеток

УМО.5.1. Фасування таблеток

Фасують таблетки по 10 або 20 штук у контурну коміркову упаковку на автоматі 557—РК. Фасування таблеток у контурну без коміркову упаковку здійснюється на автоматі А1—АУ2—Т.

УМО.5.2. Пакування таблеток

УМО.6. Переробка відходів, що використали

Слід відмітити, що при організації промислового виробництва таблеток для кардіології не вимагається спеціальне технологічне устаткування або впровадження додаткових виробничих потужностей, оскільки для виробництва такого лікарського засобу використовується типове обладнання хіміко-фармацевтичних підприємств.

Таким чином, розроблено склад і технологію виробництва вітчизняного препарату для кардіології, який за класифікаційно-правовим визначенням відноситься до сильнодіючих речовин.

Висновки

1. Досліджено умови створення нового лікарського засобу у формі таблеток для кардіології, який за класифікаційно-правовим визначенням відноситься до сильнодіючих речовин.

2. Обґрунтовано оптимальний склад таблеток, які вмішують активні (0,07 г) та допоміжні (0,13 г) речовини.

1. Александров В.С. Методы гранулирования фармацевтических материалов и их влияние на свойства гранул и таблеток: Обзор информации. — М.: ЦБНТИ, М-во мед. пром-сти. — 1993. — Вып. 10. — 25 с. — Сер. Хим.-фармац. пром-сть.
2. Батюк В.С. // Фармац. журн. — 1994. — № 3. — С. 30—35.
3. Верткин А.Л., Городецкий В.В., Альперович Б.Р. // Харьк. мед. журн. — 1997. — № 2. — С. 48—51.
4. Георгиевский В.П., Конев Ф.А. Технология и стандартизация лекарств. — Х.: ООО "Ригер", 1996. — С. 554—566.

5. Государственная фармакопея СССР. — 11-е изд. — М.: Медицина, 1990. — Вып. 2. — С. 154.
6. Рассоха Т.М., Чайка Л.І., Дроб'язко Л.В. та ін. // Фармац. журн. — 1995. — № 6. — С. 51—53.
7. Сахатов Э.С., Коканов А.А., Чуевов В.И. Создание твердых лекарственных форм: Метод. указания. — Ашхабад: ТОДНГМИ, 1992. — С. 63—73.
8. Спілженко Ю.П. // Ліки України. — 1999. — № 10—11. — С. 4—15.
9. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. — М.: АстраФарм-Сервис, 1997. — 1296 с.
10. Шаповалова В.О. Створення дитячих лікарських форм на основі відомих фармакологічних субстанцій: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. — Х., 1996. — 46 с.
11. Шаповалов В.В. // Материалы V Рос. Нац. конгр. "Человек и лекарство". — М., 1998. — С. 636.
12. Шаповалов В.В., Губский Ю.И., Шаповалова В.А. // Материалы V Нац. з'їзду фармацевтів України. — Х., 1999. — С. 769.
13. Шаповалов В.В., Шаповалова В.О., Друшлякова Л.В. // Ліки України. — 2000. — № 3. — С. 19—23.

Надійшла до редакції 22.06.2000.

В.В.Шаповалов, В.О.Шаповалова, Л.В.Друшлякова

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ КАРДИОЛОГИИ НА ОСНОВЕ ПРОПРАНОЛОЛА И АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Обоснована необходимость создания комбинированного препарата для кардиологии. Разработан состав таблеток на основе пропранолола и ацетилсалициловой кислоты. Представлена технологическая схема получения таблеток, которая заложена в основу опытно-промышленного регламента на их производство.

V.V.Shapovalov, V.A.Shapovalova, L.V.Drushlyakova

STRUKTURE AND PROCESS ENGINEERING DEVELOPMENT OF COMBINED MEDICINE FOR CARDIOLOGY ON A BASE OF PROPRANOLOLI AND ACEDI ACETYLSALYCILICI

SUMMARY

Necessity creation of combined medicine for cardiology are based of propraponoli and acedi acetylsalycilici was developed. The technological scheme of drugs obtaining is presented which is incorporation in the basis of the trial rules on their prodaction.

УДК 615.41:615.417.2:615.45:615.384.014.24

*Н.І.ГУДЗЬ, аспірант, Р.С.КОРИТНЮК, д-р фармац. наук, проф.,
В.М.МУСЯНОВИЧ, канд. фармац. наук, І.В.КУЧИНСЬКА, пошукувач,
В.С.ГУЛЬПА, канд. фармац. наук*

ВПЛИВ РЕЖИМУ СТЕРИЛІЗАЦІЇ НА СТАБІЛЬНІСТЬ РОЗЧИНУ ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ

*Дочірнє підприємство "Львівдіалік",
Київська медична академія післядипломної освіти ім П.Л. Шупика*

Для проведения перitoneального діалізу (ПД) призначаються промивні розчини різних композицій, які за складом подібні плазмі крові. При метаболічному ацидозі, що виникає внаслідок ниркової недостатності, зменшується концентрація гідрокарбонат-іона у плазмі крові і pH стає менше 7,40. Діаліз забезпечує часткове покриття буферних основ за рахунок додавання у промивні розчини гідрокарбонат-, ацетат- або лактат-іонів [2, 3], як енергетичний субстрат в розчині додається глюкоза.

Нестійкість деяких компонентів та необхідність високої стабільності лікарських форм для перitoneального діалізу зумовлюють необхідність брати до уваги всі фактори, що спричиняють дестабілізацію досліджуваних розчинів.

Згідно з даними літератури основними факторами, що впливають на швидкість реакції розкладу в розчинах, які містять глюкозу і натрію лактат, є температура, pH середовища і кисень [5—8]. Процес стерилізації має велике значення у виробництві парентеральних розчинів, оскільки вони повинні бути стерильні й апірогенні. Від правильно підібраного методу стерилізації залежить якість розчинів для парентерального застосування. На сьогодні монопольне становище серед можливих методів стерилізації у фармацевтичному виробництві займає термічна стерилізація в поєднанні із стерилізуючою фільтрацією. Залежно від температурного режиму її поділяють на стерилізацію парою під тиском (автоклавування), текучою парою, повітряну і тиндалізацію.

Автоклавування — це стерилізація парою під тиском 1,1 atm при температурі 120 °C. За даних умов гинуть як вегетативні, так і спорові мікроорганізми внаслідок коагуляції білків клітини. Серед недоліків цього методу можна виділити термодеструкцію деяких термолабільних речовин, до яких, зокрема, належить глюкоза. Тому для розчинів термолабільних речовин допускається стерилізація при температурі нижче 120 °C.

Розчини для перитонеального діалізу призначають в дозах 1500—2000 мл на сеанс, дітям — з розрахунку 30—40 мл на 1 кг маси тіла, що зумовлює необхідність контролю цих розчинів на пірогенність і токсичність. Природа гаражкових реакцій після парентерального введення лікарських засобів докладно досліджена: встановлено, що виникаюча гіпертермія здебільшого має мікробне походження і викликається, як правило, ендотоксинами грамнегативних бактерій. Рідше пірогенні реакції викликаються речовинами природного або синтетичного походження, які можуть потрапити в парентеральні препарати через порушення технологічного процесу; це — деякі бактеріальні екзотоксики, віруси, поліпептиди, метаболіти стероїдних гормонів, продукти термо-окиснювальної деструкції пластмас тощо [12].

Об'єкт і методи дослідження

На державному підприємстві “Львівдіалік” проводяться дослідження щодо створення розчину для ПД на основі хлоридів натрію, магнію, калію та кальцію з додаванням 1,36 % глюкози і 0,5 % лактату натрію. Метою даної роботи є розробка науково обґрунтованої технології розчину для ПД, яка б забезпечила триvalu його стабільність для організації промислового й аптечного виробництва цієї лікарської форми [6]. Тому одним із завдань дослідження було вивчення впливу режиму стерилізації на хімічну та мікробіологічну стабільність розчину для ПД.

Для вивчення впливу режиму стерилізації було виготовлено ряд серій розчинів для ПД. Першу, другу і третю серії розчинів виготовляли без метабісульфіту натрію, четверту, п'яту та шосту — з метабісульфітом натрію. Першу і четверту серії було розлито в середовищі повітря, другу і п'яту — при насищенні азотом, третю і шосту — вуглекислим газом. Кожну серію розчину було поділено на три частини. Першу частину всіх серій піддавали стерилізації при 110 °C протягом 30 хв, другу — при 110 °C протягом 45 хв, третю — при 120 °C протягом 12 хв.

Критерієм якості були такі показники: забарвлення і запах розчину, pH середовища до і після стерилізації, світлопропускання при довжині хвилі 400 nm, оптична густина при довжині хвилі 284 nm, стерильність, апірогенність і токсичність.

Забарвлення і запах визначали органолептично, pH — за допомогою pH-метра “Mettler Toledo 220”. Показник світлопропускання вимірювали на фотоелектроколориметрі КФК-2 в кюветі з шаром завтовшки 50 mm; оптичну густину — на спектрофотометрі СФ-46 у кюветі з шаром завтовшки 10 mm. Як розчин порівняння використовували воду очищену.

Контроль на стерильність проводили методом мембранної фільтрації за допомогою установки “Стеритетст”, яка передбачає замкнений метод контролю стерильних лікарських форм.

Згідно із Зміною № 1 до загальної статті ДФ XI “Ін’єкційні лікарські форми. Лікарські засоби для парентерального застосування” дослідженю на пірогенність підлягають лікарські засоби для парентерального введення, якщо об’єм їх одноразової дози становить 5 мл і більше. За Британською фармакопеєю 1998 р. видання (монографія на розчини для перitoneального діалізу) визначення речовин, що викликають гіпертермію, слід проводити за допомогою ЛАЛ-тесту або на кролях. При проведенні ЛАЛ-тесту концентрація бактеріальних ендотоксинів не повинна перевищувати 0,25 IU ендотоксину в 1 мл. При перевірці пірогенності на кролях тест-доза має становити 10 мл препарата на 1 кг маси кроля. ЛАЛ-тест виявляє тільки ендотоксини бактерій.

За реальних умов виробництва і стану матеріально-технічної служби контролю якості лікарських засобів ЛАЛ-тест поки що в Україні широкого впровадження не має.

При дослідженні пірогенності ми дотримувались вимог Британської фармакопеї. Випробування проводили на здорових кролях масою 2,0—3,5 кг. Для проведення дослідження відбирали трьох кролів, близьких за масою. Перед введенням розчину їм двічі вимірювали температуру. Різниця в показниках температури не повинна перевищувати 0,2 °C. Результат другого вимірювання приймали за вихідну температуру. Розчин вводили внутрішньовенно, не пізніше ніж через 15—30 хв після другого вимірювання температури. Наступні вимірювання температури проводили тричі з інтервалом в 1 годину.

Як тест-дозу для дослідження на токсичність пропонується максимально припустимий об’єм для внутрішньовенного введення мишам — 0,5 мл [12].

Результатати та їх обговорення

Спочатку розглянемо вплив режимів стерилізації на стабільність серій розчинів, виготовлених без натрію метабісульфіту та в середовищі повітря й азоту. Ці розчини набували жовтого забарвлення і запаху карамелі, що свідчило про розклад глюкози під час стерилізації. При режимі стерилізації 120 °C протягом 12 хв у другій серії розчинів спостерігалась найбільша інтенсивність забарвлення та зміна pH. Азот виявився непридатним для стабілізації розчинів, оскільки його застосування призводило до підвищення pH середовища понад 6,5, що посилювало процес фрагментації глюкози під час термічної стерилізації при будь-якому режимі. Найменше піддалася розкладу третя серія розчинів. Після стерилізації при трьох її режимах величина pH розчинів зазначеної серії практично не змінилася. Від температури стерилізації залежить також світлопропускання й оптична густина розчинів. Застосування вуглекислого газу спричинило комплексну стабілізуючу дію на розчини за рахунок створення оптимального pH середовища і зменшення концентрації кисню.

Аналіз експериментальних даних щодо впливу режимів стерилізації на стабільність розчинів підтвердив відому закономірність — чим вища температура, тим більша швидкість розкладу і зміна світлопропускання.

При розкладі відбувається окисно-відновний процес, ініціатором якого є кисень. Швидкість цього процесу різко збільшується під впливом високої температури і pH середовища, вищого за 6,5, і зменшується при видаленні кисню з розчину.

Що ж до впливу стерилізації на розчини, виготовлені з додаванням натрію метабісульфіту, то режим стерилізації не вплинув на зміну pH і залежав тільки від виду газової фази. Найменша зміна pH мала місце у шостій серії

роздчинів, найбільша — у четвертій серії. Зменшення рН вказує на термодеструкцію глюкози і на утворення під час стерилізації натрію гідросульфату в результаті взаємодії натрію піросульфіту з водою і киснем повітря. За органолептичними властивостями розчини були безбарвні. Коефіцієнт світлопропускання в розчинах п'ятої та шостої серій становить 99—100 % і не залежить від режиму стерилізації та виду інертного газу.

Від режиму стерилізації залежить концентрація 5-ОМФ і споріднених йому сполук в досліджуваних розчинах, причому тривалість стерилізації при 110 °C (30 або 45 хв) практично не впливає на фізико-хімічні та органолептичні показники. Вони детектуються в розчинах усіх серій.

Фізико-хімічні показники розчинів для ПД залежно від режиму стерилізації, виду газової фази та наявності антиоксидантів

Газова фаза	рН до стерилізації	Режим стерилізації								
		110 °C — 30 хв			110 °C — 45 хв			120 °C — 12 хв		
		рН після стерилізації	світло-пропускання при 400 нм, %	оптична густина при 284 нм	рН після стерилізації	світло-пропускання при 400 нм, %	оптична густина при 284 нм	рН після стерилізації	світло-пропускання при 400 нм, %	оптична густина при 284 нм
Повітря	6,45	5,97	88,75	0,205	5,99	88,75	0,185	5,79	80,00	0,344
Азот	6,75	5,97	86,50	0,248	6,02	87,50	0,203	5,83	75,00	0,433
Вуглексілій газ	5,22	5,17	96,50	0,148	5,16	96,25	0,134	5,19	92,75	0,245
Повітря з натрію метабісульфітом	5,69	5,24	99,25	0,079	5,23	98,00	0,099	5,28	99,00	0,108
Азот з натрію метабісульфітом	5,58	5,22	99,10	0,058	5,17	99,00	0,049	5,20	99,00	0,105
Вуглексілій газ з натрію метабісульфітом	5,19	5,01	99,25	0,042	5,04	100,00	0,039	5,05	99,63	0,086

З даних, наведених у табл., видно, що концентрація 5-ОМФ і споріднених йому сполук залежить також від виду газової фази та наявності антиоксиданта. Виходячи з того, що при режимі стерилізації 120 °C у розчинах третьої, п'ятої та шостої серій вміст 5-ОМФ і споріднених йому сполук вдвое більший, ніж при режимі стерилізації 110 °C, і, що зазначені серії розчинів є стерильними, вважаємо, що оптимальним режимом стерилізації є температура 110 °C, час — 45 хв.

Третя і п'ята серії розчинів, що піддавалися стерилізації при 110 °C протягом 30 хв, проходили дослідження на стерильність, токсичність і пірогенність, в результаті чого було встановлено, що вони нетоксичні, стерильні та апірогенні.

Проведеними дослідженнями встановлено, що розчини п'ятої серії, які піддавалися стерилізації при 110 °C протягом 45 хв і мали найкращі фізико-хімічні показники, були нетоксичними й апірогенними. Сумарне підвищення температури у трьох досліджуваних кролів становило 0,1 °C.

Висновки

1. Вивчено вплив режимів стерилізації на стабільність розчину для парентерального діалізу, що містить такі термолабільні компоненти, як глюкоза та натрію лактат.

2. Встановлено, що оптимальним режимом стерилізації досліджуваного розчину є температура 110 °C, час — 45 хв, при якому він має найкращі фізико-хімічні показники і є стерильним, нетоксичним та апірогенным.

1. Волкова А.И., Березовская И.В. // Хим.-фармац. журн. — 1991. — № 5. — С. 14—17.
2. Горн М.М., Хейтц У.И., Сверинген П.Л. и др. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс (краткое руководство): Пер. с англ. — СПб. — М.: "Невский Диалект". — "Изд-во БИ-НОМ", 1999. — 320 с.
3. Государственная фармакопея СССР: В 2 т. — 11-е изд. — М.: Медицина, 1994. — Т. 1. — С. 183.

4. Инфузионная терапия и клиническое питание / Под. ред. Г. Н. Хлябича. — ФРГ, фирма "Fresenius A.G.", 1992. — 583 с.
5. Коритнюк Р.С., Борзунов Є.Є., Торхова Т.В. // Фармац. журн. — 1994. — № 4. — С. 43—49.
6. Коритнюк В.С., Мусянович В.М., Гудзь Н.І. // Тез. докл. Респ. науч. конф. "Научные направления создания лекарственных средств в фармацевтическом секторе Украины". — Х., 2000. — С. 83—84.
7. Коритнюк Р.С., Торхова Т.В., Шишкова Л.О. // Фармац. журн. — 1993. — № 6. — С. 32—36.
8. Коритнюк Р.С., Торхова Т.В., Шишкова Л.О. // Там же. — 1995. — № 2. — С. 70—74.
9. Сухінін В.М. // Там же. — 1993. — № 2. — С. 35—37.
10. Технология и стандартизация: Сб. науч. тр.— Х.: ИГ "РИРЕГ", 2000. — Т. 2. — 784 с.
11. Тимова А.В., Терешкина О.И., Исаева И.В. // Фармация. — 1988. — № 4. — С. 84—88.
12. Чайка Л. О. Вертяєва О. М., Меркулова Ю. В. та ін. // Фармаком. — 1996. — № 7. — С. 2—11.

Надійшла до редакції 15.02.2001.

Н.И.Гудзь, Р.С.Коритнюк, И.В.Кучинская, В.С.Гульпа

ВЛИЯНИЕ РЕЖИМА СТЕРИЛИЗАЦИИ НА СТАБИЛЬНОСТЬ РАСТВОРА ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА

В результате исследования влияния режима стерилизации на химическую и микробиологическую стабильность раствора для перitoneального диализа, содержащего такие термолабильные компоненты, как глюкоза и натрия лактат, установлен оптимальный режим стерилизации исследуемого раствора, при котором последний имеет наилучшие физико-химические показатели и является стерильным, нетоксичным и апирогенным.

N.I.Gudz, R.S.Korytnuk, I.V.Kuchinska, V.S.Gulpa

INFLUENCE REGIMENS OF STERILIZATION ON STABILITY SOUTIOT FOR PERITONEAL DIALYSIS

SUMMARY

Examination influence regimens of sterilization on the chemical and microbiology stability soutio for peritoneal dialysis, which contain as thermolabile drugs as glucosa and sodium laktat. Establishment best optimale regimen sterilization soutio for examination when this solution have best physics and chemicals index and was sterile, atoxicity and apyretic.

УДК 615.31:(547.789+547.826.2).012.1

*Н.Є.ШТОЙКО, асистент, Б.С.ЗІМЕНКОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, проф.,
І.Г.ІЛЬНИЦЬКИЙ, д-р мед. наук, проф., Г.В.КАЗЬМИРЧУК, канд. фармац.
наук, доц., У.Д.ЧУЛОВСЬКА, канд. мед. наук, доц.*

АНТИТУБЕРКУЛЬОЗНА АКТИВНІСТЬ 4,5-ЗАМІЩЕНИХ 1,3-ТІАЗОЛІДОНУ-2 ТА КОРЕЛЯЦІЯ СТРУКТУРИ — ДІЇ

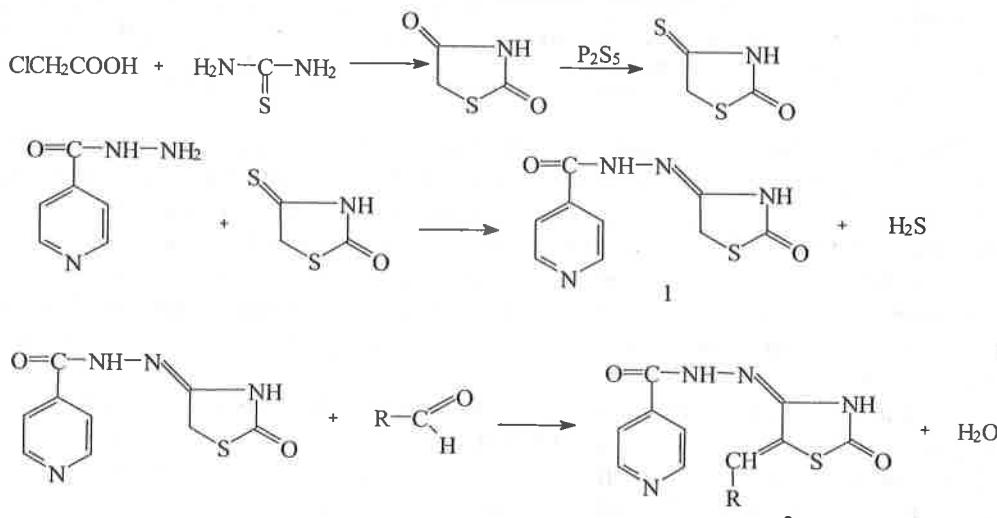
Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

ПОВІДОМЛЕННЯ 1

Останнім часом у світі і зокрема в Україні спостерігається суттєве зростання захворюваності на туберкульоз, яка для України набуває всіх ознак епідемії [3—5]. Проблема лікування ускладнюється появою хіміорезистентного туберкульозу та туберкульозу СНІД-інфікованих. За таких умов пошук нових туберкулостатиків стає одною з найактуальніших проблем сьогодення [2]. Однак накопичені, в основному, малоузагальнені емпіричні факти поки що не дозволяють повною мірою використати цілеспрямований синтез нових туберкулостатиків. Ми поставили собі за мету провести систематичне вивчення ряду ново- і ресинтезованих похідних 1,3-тіазолідону-2, заміщених різними субсти-

тентами в положеннях 2, 3, 4, 5. Ядро тіазолідину обране свідомо як таке, що міститься у багатьох лікарських препаратах з найрізноманітнішою фармакологічною дією від гепатозахисної (Hepalidine, Tidiacic та ін.), гіпотензивної (Fentiaprine, Dexetozoline), муколітичної (Zetos-teine), діуретичної (Tizolemid), гіпоглікемічної (Ciglitazone), снодійної (Gyk i 21622) до антигельмінтної (нітродан) та антимікробної і туберкулостатичної (Ditophen, Acidomycin), входить у молекули антибіотиків-пеніцилінів і кількох видів Streptomyces (Acidomycin) [6], що, безумовно, не є випадковим, і його можна розглядати як важливий фармакофор. З іншого боку, дотепер одним з найважливіших туберкулостатиків, що використовується в комплексній хіміотерапії туберкульозу, незважаючи на токсичність, залишається ізоніазид. Ураховуючи це, ми використали як один із субституентів у досліджуваних похідних тіазолідону-2 залишок ізоніазиду.

У запропонованій статті наведено результати кореляції туберкулостатичної дії і структури групи 5-заміщених 4-ізонікотиноїлгідразонів 1,3-тіазолідону-2, синтез яких здійснювали за нижче наведеною схемою



Будову всіх синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу (табл. 1), деяких з них ще й ІЧ-спектрами (табл. 2). Чистоту та індивідуальність сполук визначено на газорідинному хроматографі “Varian 3400”.

ІЧ-спектри характеризуються низкою смуг вбирання: $3432-3193 \text{ см}^{-1}$ ($\nu\text{-NH}$), $3034-2287 \text{ см}^{-1}$ ($\nu\text{-CH}$), $1714-1640 \text{ см}^{-1}$ ($\nu\text{-C=O}$), $689-670 \text{ см}^{-1}$ ($\nu\text{-C-S}$), $1415-1408 \text{ см}^{-1}$ ($\nu\text{-C-N}$) тощо.

Таблиця 1

4-Ізонікотиноїлгідразино-5-R-1,3-тіазолідони-2

Сполука	R	Вихід, %	T.топл.* °C	Знайдено, %		Емпірична формула	Вираховано, %	
				N	S		N	S
2.1	$4-\text{OCH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$	59	204-208	15,40	9,10	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_4\text{S}_1$	15,81	9,05
2.2	$4-(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4$	64	200-210	18,62	8,37	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_5\text{S}_1$	19,06	8,73
2.3	Флуореніліден	95	152-156	13,85	7,78	$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_4\text{S}_1$	14,06	8,05
2.4	5- NO_2 -фурфуріліден-2	71	140-151	19,20	8,53	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{O}_5\text{N}_5\text{S}_1$	19,49	8,92
2.5	$3,4-2(\text{OCH}_3)-\text{C}_6\text{H}_3$	43	208-213	15,02	7,99	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_4\text{S}_1$	14,58	8,34
2.6	5-Br-ізатиніліден	77	185-195	16,14	7,43	$\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_5\text{S}_1\text{Br}_1$	15,76	7,22
2.7	Анtranіліден	95	158-162	12,82	7,98	$\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_4\text{S}_1$	13,20	7,55
2.8	$4-\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	38	120-130	19,38	8,43	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}_5\text{S}_1$	18,96	8,68
2.9	$3-\text{OCH}_3-4-\text{OH}-\text{C}_6\text{H}_3$	41	196-204	15,21	,08	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_4\text{S}_1$	15,13	8,66
2.10	$3-\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	54	177-179	18,67	8,43	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}_5\text{S}_1$	18,96	8,68
2.11	C_6H_5	97	90-93	16,82	9,79	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_4\text{S}_1$	17,27	9,89

Таблиця 2

ІЧ-спектри 4-ізонікотиноїлгідразино-5-R-1,3-тiazолідонів-2

Сполука	Частота вибрання, см ⁻¹										
	v-NH	v-CH	v-CO	v-C=N	v-C—N	v-C—S	v-піридинові кільця	δ-піридинові кільця	δ-CH	v-C—S—C	v-C=C
1	3193*	3034*	1693	1527	1409	689	1048	961		644	
			1640	1209				760			
2.1	3432	3281	1706	1511	1410	675	1019	770↓		646	1547
2.2	3422	3168	1689		1408	670	1015	756↓		651	1526
2.3	3401	3202	1714		1415	686	1012	747↓		650	1523
2.8	3404	3242	1685		1412		1004	750		658	1518
2.9	3400	3159	1728		1410				1397	653	1517
			1685						1212		

* Значне пониження частоти вибрання пов'язано з сильним ВМЗ.

Примітка. Для сполуки 2.2 характерні також валентні коливання —N(CH₃)₂ при 2770 см⁻¹, для сполуки 2.3 — коливання шестичленних кілець (залишок флуоренону) при 1610, 1599, 1485 та 1450 см⁻¹, для сполуки 2.8 — коливання v_s-C=NO₂ при 1518 см⁻¹ і v_s-C=NO₂ при 1344 см⁻¹, для сполуки 2.9 — коливання v-OH при 3742 см⁻¹ (вільна фенольна OH-група).

Туберкулостатичну активність сполук 1; 2.2—2.11 вивчали на мікобактеріях туберкульозу людського типу штаму H₃₇R_V. Досліди проводили *in vitro* з зависюють культури методом серійних розведення на твердому середовищі Левенштейна-Єнсена. Розведенням кожної речовини починали від концентрації 200,0 мкг/мл розчину. В кожну пробірку вносили по 0,1 мл розчину з різними розведеннями досліджуваної сполуки та 0,2 мл суспензії культури. Мікробну суспензію готували за стандартом помутніння. Її густина становила 0,4675 · 10⁹ клітин в 1 мл.

Як контроль використовували суспензію із середовищем без досліджуваних сполук. Паралельно для порівняння туберкулостатичної дії нових речовин було виконано аналогічні дослідження, в яких за еталон порівняння використали один з основних протитуберкульозних засобів — ізоніазид.

Результати досліджень оцінювали, коли в контрольних пробірках спостерігався ріст колоній мікобактерій туберкульозу, а також через 30, 60 та 90 днів від дати проведення посівів.

Туберкулостатичною вважали найменшу концентрацію сполуки, при якій немає росту мікобактерій туберкульозу (табл. 3).

Таблиця 3

Активність препаратів щодо мікобактерій туберкульозу

Препарати	Розведення речовин, мкг/мл										
	200,0	100,0	40,0	20,0	10,0	5,0	2,5	1,25	0,625	0,312	0,156
Штам H ₃₇ R _V (12-ий день від дати проведення посівів)											
1	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
2.1	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2.2	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
2.3	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
2.4	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
2.5	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2.6	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2.7	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
2.8	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
2.9	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2.10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Препарати	Розведення речовин, мкг/мл											
	200,0	100,0	40,0	20,0	10,0	5,0	2,5	1,25	0,625	0,312	0,156	0,078
2.11	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
Ізоніазид	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Штам H_37R_v (30-ий день від дати проведення посівів)												
1	-	-	-	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2.1	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2.2	-	-	-	+	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2.3	-	-	-	+	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
2.4	-	-	-	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2.5	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2.6	-	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2.7	-	-	-	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2.8	-	-	-	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2.9	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2.10	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2.11	-	-	-	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Ізоніазид	-	-	-	-	-	-	-	+	+++	+++	+++	+++
Штам H_37R_v (60-ий день від дати проведення посівів)												
1	-	-	+	+	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2.1	+	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2.2	-	+	+	+	+	++	++	++	+++	+++	+++	+++
2.3	-	+	+	++	++	++	++	++	++	+++	+++	+++
2.4	-	-	+	+	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++
2.5	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+++	+++	+++
2.6	-	++	++	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++
2.7	-	+	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2.8	-	-	+	+	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++
2.9	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2.10	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2.11	-	-	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Ізоніазид	-	-	-	-	+	+	+	++	+++	+++	+++	+++
Штам H_37R_v (90-ий день від дати проведення посівів)												
1	-	-	+	+	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2.1	+	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2.2	-	+	+	+	+	++	++	++	+++	+++	+++	+++
2.3	-	+	+	++	++	++	++	++	++	+++	+++	+++
2.4	-	-	+	+	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++
2.5	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+++	+++	+++
2.6	+	++	++	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++
2.7	-	+	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2.8	-	-	+	+	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++
2.9	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2.10	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2.11	-	-	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Іzonіазид	-	-	-	-	-	+	+	++	+++	+++	+++	+++

Примітка. - — немає росту мікобактерій туберкульозу, + — наявність 1-20 колоній, ++ — наявність 21-100 колоній, +++ — наявність більше 100 колоній.

Як видно з даних, наведених в таблицях, вже сам 4-ізонікотиноїлгідрозон 1,3-тіазолідону-2, як і слід було очікувати, має слабку туберкулостатичну активність (меншу від ізоніазиду), проте введення у положення 5 тіазолідинового циклу залишків оксосполук у речовин 2.2—2.4, 2.7, 2.8, 2.11 практично не змінює рівня туберкулостатичної активності, а для сполук 2.5, 2.9, 2.10 вона ще і значно зменшується. Незважаючи на наявність двох туберкулостатичних фармакофорів у сполуці 1, вона не є активнішою від ізоніазиду, а водночас введення залишків оксосполук в положення 5 сполуки 1 практично суттєво не впливає на зростання активності.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі Nicolet фірми “Avatar-320 RT-IR”.

4-Ізонікотиноїлгідрозон 1,3-тіазолідону-2 (1) [1]. 0,01 мол гідразиду ізонікотинової кислоти (ізоніазиду), 0,01 мол ізороданіну і 6 мл метанолу нагрівали зі зворотним холодильником на водяному огрівнику 45 хв і залишали на ніч. Осад, який випав, відфільтровували і промивали метанолом. Вихід становив 1,18 г (50 %). З етанолу або бутанолу одержували безбарвні кристали з т. топл. 171—174 °C, при нагріванні розчинні у воді та спиртах.

Знайдено, %: N 23,45; S 13,52. $C_9H_8N_4O_2S$.

Вираховано, %: N 23,72; S 13,57.

5-R-4-Ізонікотиноїлгідрозон-1,3-тіазолідони-2 (2.1—2.11). 0,005 мол 4-ізонікотиноїлгідрозону 1,3-тіазолідону-2, 0,005 мол ароматичного альдегіду або кетону, 40 мл метанолу, 4 краплі 2-аміноетанолу кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3,5 год. Продукти конденсації виділяли з реакційної суміші після охолодження (сполуки 2.5, 2.9, 2.10), шляхом випаровування розчинника (2.1, 2.3, 2.4, 2.6—2.8, 2.11), або випаровуванням розчинника з наступним відтиранням водою (2.2). Речовини висушували та очищали перекристалізацією з оцтової кислоти (2.1, 2.10), з бутанолу (2.8, 2.9), з метанолу (2.11), з пропанолу-2 (сполука 2.4), а також осадженням водою з диметилформаміду (2.2), з оцтової кислоти (2.3, 2.5, 2.7) та з етанолу (2.6). Усі сполуки розчинні в диметилформаміді, в оцтовій кислоті (2.1, 2.2, 2.11), метанолі (2.3, 2.4, 2.6, 2.8), при нагріванні — у спиртах (2.3, 2.4, 2.6, 2.8).

Висновок

На підставі вивчення туберкулостатичної активності ряду синтезованих 5-R-4-ізонікотиноїлгідрозонів-1,3-тіазолідону-2 встановлено, що більшість з них виявляє слабку активність, проте введення залишків оксосполук у положення 5 суттєво не впливає на їх туберкулостатичну активність, а залишки п-метооксибензальдегіду, 3,4-диметоксибензальдегіду, ваніліну, м-нітробензальдегіду до того ж її зменшують.

1. Комарица И.Д., Грищук А.П. // Химия гетероцикл. соединений. — 1968. — № 4. — С. 706—708.
2. Пат. № 23046 Україна. Протимікробний засіб / Л.І.Петрух, Б.С.Зіменковський, Г.М.Колеснікова та ін. (Україна). — Опубл. 30.06.98; Бюл. № 3.
3. Пухлик Б.М. // Ліки України. — 1999. — № 7—8. — С. 10—11; — № 9. — С. 10—12.
4. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. // Укр. пульмонол. журн. — 1997. — № 3. — С. 5—8.
5. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. // Матеріали ІІ з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. — (Київ, 20—23 жовтня 1998 р.). — С. 19—22.
6. Negwer M. Organic-Chemical drugs and their synonyms. — Academicverlag Berlin, 1987.

Надійшла до редакції 07.12.2000.

*Н.Е.Штойко, Б.С.Зименковский, И.Г.Ильницкий,
Г.В.Казьмірчук, У.Б.Чуловская*

АНТИТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ 4,5-ЗАМЕЩЕННЫХ 1,3-ТИАЗОЛИДОНА-2 И КОРРЕЛЯЦИЯ СТРУКТУРЫ – ДЕЙСТВИЯ

Сообщение I

Исследован ряд 5-R-4-изоникотиноилгидразон-1,3-тиазолидонов-2 на наличие туберкулостатической активности. Показано, что введение остатков оксосоединений в положение 5 4-изоникотиноилгидразон-1,3-тиазолидона-2 практически не влияет на её уровень.

N.E.Shtoyko, B.S.Zimenkovsky, I.G.Ilnyzyk, G.V.Kazmirchuk, U.B.Chulovska

ANTITUBERCULOSIS ACTIVITY OF 4,5-DERIVATIVES OF 1,3-TIAZOLIDONE-2 AND CORRELATION BETWEEN THEIR STRUCTURE AND ACTION

Report I

SUMMARY

The series of 5-R-4-isonicotinoylhydrazone-1,3-thiazolidones-2 is explored on tuberculostatic acitivity presence. It is shown that the introduction of the oxy-compounds' traces in position 5 of 4-isonicotinoylhydrazone-1,3-thiazolidone-2 does not influence its level practically.

УДК 615.322:635+656+633.35

*А.М.КОВАЛЬОВА, канд. фармац. наук, доц., С.М.КОМИСАРЕНКО,
науковий співробітник, А.М.КОМИСАРЕНКО, д-р фармац. наук, доц.*

ДОСЛІДЖЕННЯ ІНГІБУЮЧОЇ ДІЇ НА ЛІПАЗУ ФУРОКУМАРИНІВ ТА ФУРОХРОМОНІВ І ПОРІВНЯННЯ ЇЇ З ІНШИМИ ВИДАМИ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ

*Національна фармацевтична академія України,
Державний науковий центр лікарських засобів*

Продовжуючи вивчення пошуку біологічно активних речовин (БАР) рослинного походження, які чинять інгібуючу дію на ферменти групи ліпази, ми провели дослідження фурокумаринів та фурохромонів, виділених з рослин родини селерові (Apiaceae). В результаті було виявлено, що фурокумарини — псорален, ангеліцин та імператорин і фурохромони — келін та 5-гідроксикелін мають інгібуючу ліпазотропну дію. Фурокумарин ксантолоксол виявився індиферентним до ліпази (табл. 1). Кінетика інгібуючої дії БАР на ліпазу показана на рис. 1.

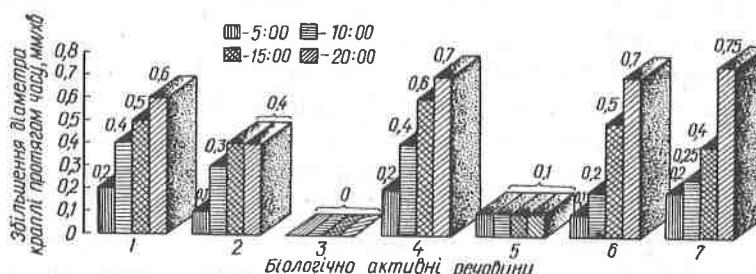


Рис. 1. Діаграма кінетики інгібування ліпази під впливом фурокумаринів та фурохромонів:

1 — псорален, 2 — ангеліцин, 3 — імператорин, 4 — ксантолоксол, 5 — келін, 6 — гідроксикелін, 7 — ліпаза

Таблиця 1

Інгібування ліпази під впливом фурокумаринів та фурохромонів*

Речовина	Збільшення діаметра краплі (мм) протягом часу, хв				Відносна активність ліпази		Інгібуюча активність БАР порівняно з ліпазою, %
	5	10	15	20	під впливом БАР, мм / хв	в контрольному досліді, мм / хв	
Фурокумарини							
псорален	0,2	0,4	0,5	0,6	0,03	0,035	14,29
ангеліцин	0,1	0,3	0,4	0,4	0,02	0,0375	46,67
імператорин	0	0	0	0	0	0,0375	100
ксантотоксол	0,2	0,4	0,6	0,7	0,035	0,035	0
Фурохромони							
келін	0,1	0,1	0,1	0,1	0,005	0,05	90
5-гідрокси-8-метокси-фуренохромон (5-гідроксикелін)	0,1	0,2	0,5	0,7	0,035	0,0375	6,67

* Тут і в табл. 2 наведені результати є середніми з шістьох визначень.

Раніше повідомлялось про виявлення інгібіторів ліпази серед ефірних олій, флавоноїдів, гідроксикумаринів, кардіотонічних глікозидів, антрахіонів тощо [1–3]. В результаті порівняння показників інгібуючої ліпазної активності досліджуваних БАР з показниками інших видів іх біологічної дії, вивчених раніше [4], було простежено залежність ступеня активності речовин від просторової структури псоралену й ангеліцину та від замісників досліджуваних речовин (табл. 2).

Таблиця 2

Біологічна активність фурокумаринів та фурохромонів

Речовина	Ліпазотропна активність БАР, %	Фармакологічна активність БАР <i>in vivo</i> , %			
		антиоксидантна	мембрano-стабілізуюча	протизапальна	анаболічна
Фурокумарини					
псорален	14,29	65,9 ± 3,67	94,8 ± 1,82	50,6 ± 5,54	35,0 ± 1,72
ангеліцин	46,67	60,1 ± 2,89	88,1 ± 5,23	25,3 ± 2,16	80,8 ± 4,69
імператорин	100	0	13,3 ± 1,60	40,0 ± 5,55	0
ксантотоксол	0	0	0	46,6 ± 7,86	0
Фурохромони					
келін	90	25,7 ± 0,83	0	10,5 ± 1,33	66,0 ± 3,72
5-гідрокси-8-метокси-фуренохромон (5-гідроксикелін)	6,67	65,6 ± 2,37	94,4 ± 6,67	34,7 ± 2,11	47,2 ± 3,15

Фурокумарини псорален і ангеліцин інгібують ліпазну активність по-різному. Ступінь інгібування залежить від положення фуранового циклу в бензо- α -піроновому ядрі. Псорален (фуро- $2^1,3^1:6,7$ -кумарин) пригнічує активність ліпази меншою мірою, ніж ангеліцин (фуро- $2^1,3^1:7,8$ -кумарин), — на 14,29 і 46,67 % відповідно, і виявляє більші за ангеліцин активності — антиоксидантну (на 5 %), мембрano-стабілізуючу (на 2–5 %) та протизапальну (на 25 %), а також значно меншу (на 45 %) анаболізуючу дію. Інгібуючі властивості фурокумаринів псоралену і ангеліцину позитивно кореляють з анаболічною активністю і знаходяться в негативній кореляції з іншими досліджуваними видами активностей (рис. 2).

Імператорин, який відрізняється від псоралену наявністю ізопентильного замісника в положенні C-8, інактивує ліпазну активність і не виявляє антиоксидантної та анаболізуючої дії. Мембрano-стабілізуюча його дія зменшується порівняно з псораленом на 80 %, протизапальна дія майже не змінюється.

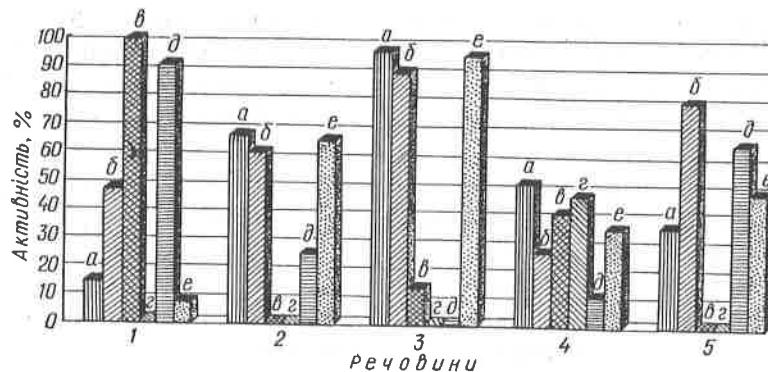


Рис. 2. Діограма біологічної дії фурокумаринів та фурухромонів, %. Речовини: а — псорален, б — ангеліцин, в — імператорин, г — ксантотоксин, д — келін, е — 5-гідроксипсорален.

Біологічна активність: 1 — ліпазотропна, 2 — антиоксидантна, 3 — мембраностабілізуюча, 4 — протизапальна, 5 — анаболізуюча біологічна активність

Ксантотоксол (8-гідроксипсорален) не впливає на активність ліпази, не пригнічує і не активізує її. Поява гідроксильної групи в молекулі псоралену призводить до зникнення антиоксидантної, мембраностабілізуючої та анаболізуючої активності. Протизапальна активність ксантотоксолу і псоралену знаходитьться практично на одному рівні.

У випадку фурохромонів — келіну і 5-гідроксипсоралену — заміна метоксильної групи в положенні С-5 келіну на гідроксильну призводить до різкого зниження інгібуючої дії на ліпазу — від 90 до 6,67 %. З'являється значна мембраностабілізуюча дія на рівні $94,4 \pm 6,67 \%$, яка відсутня у псоралену. Антиоксидантна дія збільшується на 40 %, незначно збільшується протизапальна та знижується анаболізуюча активність. Для інгібуючої активності фурохромонів властива позитивна кореляція з анаболізуючою і негативна кореляція з іншими видами дій.

Для досліджуваних речовин (крім імператорину та ксантотоксолу) виявлено кореляцію ліпазотропної активності з анаболізуючою та з іншими видами дій. Таким чином, біологічна активність БАР залежить від просторової структури молекули і природи замісників. Біологічна активність речовин, що вивчалися, корелює з їх ліпазотропними властивостями.

Експериментальна частина

Для біохімічних досліджень псорален і ангеліцин було виділено з різних рослин родини Apiaceae: зі стебел *Angelica palustris* Hoffm. (*Ostericum palustre* Bess.), *Angelica archangelica* L., плодів і стебел *Hedera helix* L. та плодів *Silaum alpestre* (L.) Thell. і *Pimpinella titanophilla* Woronow. [5, 8]. Оскільки псорален міститься в рослинах у вигляді самого псоралену та псораленою кислоти, то після ферментизації сировини кількість виділеного фурокумарину зростала в 1,5 разу [6]. Для збільшення виходу фурокумаринів подрібнену сировину попередньо ферментували, потім екстрагували 10-кратною кількістю 80 % спирту. Витяжку випарювали до водного залишку, з якого псорален і ангеліцин вилучають 4-кратною обробкою хлористим метиленом. Після упарювання органічного розчинника залишок розчиняли в суміші петролейного ефіру та хлористого метилену (8:2) і наносили на колонку з алюмінію оксидом. Елюювали бензолом, сумішшю бензолу з хлороформом у різних співвідношеннях і хлороформом. Елюати випарювали, залишки кристалізували з етанолу, одержували псорален і ангеліцин.

Імператорин виділяли з плодів *Hedera helix* L. [5], ксантотоксол — зі стебел *Angelica archangelica* L., а також одержували в результаті кислотного гідролізу імператорину [7].

Келін використовували промислового виробництва. 5-гідроксикелін одержували методом вибіркового дезметилування келіну калію йодидом в седровищі оцтової кислоти при нагріванні реакційної суміші до 100 °C протягом 6 год [4]. Усі речовини ідентифікували за фізико-хімічними властивостями з вірогідними зразками.

Вплив досліджуваних речовин на активність ліпази вивчали за допомогою раніше описаного методу [1–3], що ґрунтуються на характерній особливості ліпаз функціонувати на поверхні олійної краплі: ферментна взаємодія відбувається на поверхні розподілу олія — вода.

Кореляцію ліпазотропної дії з іншими видами біологічної активності досліджуваних речовин розраховували за формулою

$$r = \text{cov}(X, Y) / \sigma_x \cdot \sigma_y,$$

де $\sigma_x^2 = 1/n \sum (X_j - \mu_x)^2$ і $\sigma_y^2 = 1/n \sum (Y_j - \mu_y)^2$.

Висновки

1. Виявлено інгібуючу дію на ліпазну активність фурокумаринів — псоралену, ангеліцину, імператорину, та фурохромонів — келіну і 5-гідроксикеліну; індиферентним відносно ліпази виявився фурокумарин ксантолоксол.

2. Вивчено залежність біологічної активності фурокумаринів від місця приєднання фуранового циклу до кумаринового ядра і від замісників у молекулі фурокумаринів та фурохромонів.

3. Ліпазотропна дія фурокумаринів та фурохромонів негативно корелює з антиоксидантною, мембрanoстабілізуючою, протизапальною і позитивно корелює з анаболізуючою активністю.

4. Результати дослідження можуть бути використані для створення препаратів — інгібіторів ліпази на основі вивчених речовин, які знайдуть застосування при порушенні обміну речовин, захворюваннях підшлункової залози та печінки.

1. Ковалева А.М. // Провизор. — 1999. — № 5. — С. 47—48.
2. Ковальова А.М. // Вісн. фармації. — 1999. — № 1. — С. 25—28.
3. Коміссаренко А.Н., Ковалева А.М., Ковалев С.В. // Провизор. — 1999. — № 6. — С. 46—47.
4. Коміссаренко Н.Ф., Сальникова С.И., Коміссаренко А.Н. и др. // Раst. ресурсы. — 1993. — Т. 29, Вып. 3. — С. 1—7.
5. Коміссаренко С.М., Коміссаренко А.М., Сациперова I.Ф. // Вісн. фармації. — 1995. — № 3—4. — С. 99—103.
6. Коміссаренко А.М., Ковальова А.М., Журавльов М.С. та ін. // Там же. — 1999. — № 1. — С. 29.
7. Коміссаренко Н.Ф., Чернобай В.Т. // Химия природ. соединений. — 1966. — № 6. — С. 375.
8. Федорин Г.Ф., Георгієвский В.П., Коміссаренко Н.Ф. и др. // Раst. ресурсы. — 1975. — Т. 11, Вып. 3. — С. 372—373.

Надійшла до редакції 14.03.2001.

A.M.Ковалева, С.Н.Коміссаренко, А.Н.Коміссаренко

ИССЛЕДОВАНИЕ ИНГИБИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НА ЛИПАЗУ ФУРОКУМАРИНОВ И ФУРОХРОМОНОВ И СРАВНЕНИЕ ЕГО С ДРУГИМИ ВИДАМИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Изучено липазотропное действие некоторых фурокумаринов и фурохромонов, выделенных из растительного сырья, а также кинетика ингибирования липазы. Выявлено влияние пространственной структуры и природы заместителей веществ на степень их ингибирующей активности. Установлена корреляция между липазотропной и другими видами биологической активности веществ. Результаты исследования могут быть использованы для создания препаратов — ингибиторов липазы на основе изученных веществ, которые найдут применение при нарушении обмена веществ, заболеваниях поджелудочной железы и печени.

**INVESTIGATION OF THE INHIBITOR ACTIVITY OF FUROKUMARINS
AND FUROCHROMONS TO LIPASA COMPARISON WITH OTHER KINDS
OF BIOLOGIC ACTIVITY**

SUMMARY

Lipasotropic activity of some fuocumarins and furochromons separated from vegetable raw materials was investigated. Influence of space structure and nature of substitutes to the inhibitor activity was revealed. Correlation between lipasotropic and other kinds of biologic activity was determined. Obtained results of the investigation can be used for creation preparations that are inhibitors of lipasa-at the base of studied substances. These preparations could be used for treatment of the metabolism disturbances, pancreatitis and hepatitis.

УДК 615:582.772.3:636.087.21

Л.В.ЯКОВЛЕВА, д-р фармац. наук, проф., Н.А.ЦУБАНОВА, магістр фармації

**ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТА СПЕЦИФІЧНОЇ ТОКСИЧНОСТІ
ГРАНУЛ ВЕНОТРОПІНУ**

*Національна фармацевтична академія України,
Центральна науково-дослідна лабораторія*

Незважаючи на значні досягнення сучасної фармацевтичної науки в галузі синтезу нових фармакологічно активних речовин, рослинні та мінеральні продукти, як і раніше, залишаються невичерпним джерелом отримання нових лікарських засобів. Однією з переваг препаратів, вироблених з рослинної сировини, є менш виражені побічні реакції. Це зумовлено близькістю хімічної структури біологічно-активних речовин, які входять до складу рослинних засобів і до клітин організму людини, та їх здатністю легко вступати в метаболічні процеси [2, 7, 16].

На сучасному фармацевтичному ринку України не представлений в достатньому асортименті фітопрепарати вітчизняного виробництва, які проявляють венотонічну дію. Беручи до уваги наведені переваги рослинних засобів, а також недостатність виробництва вітчизняних препаратів цієї групи, співробітники Національної фармацевтичної академії України розробили гранули венотропіну на основі порошку плодів гіркокаштана звичайного зі стандартизованою кількістю тритерпенового сапоніну есцину та пшеничних висівок. Основними діючими речовинами гранул є есцин, комплекс флавоноїдів, дубильні речовини, каротиноїди, пектинові речовини, які входять до складу порошку плодів гіркокаштана; рослинні волокна, полісахариди, пектини, вітаміни групи В та мікроелементи, що містяться у пшеничних висівках. Есцин має венотонічну, антикоагулянтну та протизапальну дію, рослинні волокна висівок пшеници позитивно впливають на стан шлунково-кишкового тракту, проявляють сорбційні властивості та посилюють дію біологічно активних речовин гіркокаштана. Попередні фармакологічні дослідження дозволили встановити нетоксичність препарату та широкий спектр фармакологічної дії: мемброностабілізуючі, антиекспандивні, судинозміцнюючі властивості. Вищезазначені дані та оригінальність складу есцину зумовили доцільність створення на його основі венотонічного засобу — гранул венотропіну. Відомі в народній та науковій медицині венотонічні, протизапальні, антиекспандивні властивості гіркокаштана та сорбційна, загальнозміцнююча дія пшеничних висівок дозволили

передбачити фармакологічну активність отриманих гранул для лікування патологічних станів венозної системи [3, 8, 19, 21, 22], що і було доведено нашими дослідженнями.

При доклінічному дослідженні поряд з фармакологічною активністю гранул венотропіну визначено і токсичні властивості препарату [9].

Метою даної роботи стало вивчення можливих токсичних впливів гранул венотропіну на імунну та репродуктивну системи і дослідження алергізуючої, місцевоподразнюючої, мутагенної, кумулятивної дії, а також гострої токсичності.

Матеріали та методи

Фармакологічні дослідження проводили на базі ЦНДЛ НФАУ. В дослідах використовували щурів, мишей, морських свинок і кролів, вирощених у розпліднику ЦНДЛ та утримуваних на стандартному раціоні [4].

Вивчення гострої токсичності та визначення показника LD_{50} здійснювали за методом Т.В.Пастушенко і співавторів [13] та за методом найменших квадратів для пробіт-аналізу кривих летальностей за В.В.Прозоровським [14] на щурах, мишах і морських свинках при одноразовому пероральному введенні гранул венотропіну. Оцінку проводили за такими ознаками, як активність, загальний вигляд, відношення до їжі, кількість загиблих тварин.

Вивчення ембріотоксичної, тератогенної, алергізуючої та імуностимулюючої дії гранул венотропіну проводили згідно з “Методическими рекомендациями по представлению документации на лекарственные средства в Фармакологический комитет Министерства здравоохранения Украины” в умовнотерапевтичній дозі — 1,7 мг/кг (за есцином) [11].

Алергізуючу дію вивчали в реакції непрямої дегрануляції тучних клітин *in vitro* [7] і в тестах *in vivo*: “кон’юнктивальна проба” [1] й “активна шкірна анафілаксія” (АША) [7].

Дослідження імуностимулюючої дії гранул включало оцінку впливу на Т-клітинну ланку імунної системи в реакції гіперчувствливості сповільненого типу за методом Kitamura [7] та на показники функціональної активності гуморальної імунної системи: кількість антитілоутворюючих клітин селезінки мишей лінії BALB/c [20] і титр антитіл сироватки крові [5].

Мутагенну активність гранул венотропіну вивчали згідно з методичними рекомендаціями [12] за допомогою методу генних мутацій з урахуванням пов’язаних із статтю тварин рецесивних летальних мутацій, індукованих у X-хромосомі мух-самців і дрозофілі лінії Oregon-R. Було використано дві лінії *Drosophila melanogaster*: Oregon-R — піддослідну та Міллера-5 (Basc) — тестерну. Гранули венотропіну вводили перорально в дозі 150 мг на 1 мл середовища. Результати оцінювали із застосуванням критерію Стьюдента [15].

Дослідження місцевоподразнюючої дії гранул венотропіну проводили відповідно до методичних вказівок [10] шляхом внесення краплині водного розчину препарату в кон’юнктивальний міхур ока кроля. Досліджували можливу подразнюючу дію 0,5, 1 і 5 % розчинів гранул.

Кумулятивну здатність гранул венотропіну визначали за методом Lim i співавторів.

Усі отримані цифрові дані обробляли статистично, використовуючи критерій Стьюдента (*t*) [6].

Результати та їх обговорення

Однією з токсикологічних характеристик фармакологічного засобу є показник LD_{50} , який визначається при вивчені гострої токсичності. Згідно з дослідженнями, проведеними за методами Т.В.Пастушенко та В.Б.Прозоровського [13, 14] одноразове пероральне введення гранул венотропіну в максимальну дозу 1,7 мг/кг викликає летальну дію у 50% миш, що відповідає LD_{50} 1,7 мг/кг.

мально можливій дозі 15 000 мг/кг щурам, мишам і морським свинкам не призводило до загибелі тварин, що згідно з класифікацією К.К.Сидорова [17] дозволяє віднести гранули венотропіну до класу відносно нешкідливих речовин ($ЛД_{50} > 15 000$ мг/кг).

У ході вивчення алергізуючої дії досліджуваних гранул встановлено, що вони не виявляють сенсибілізуючої дії в тесті “активна шкірна анафілаксія”. Дослідження реакції непрямої дегрануляції тучних клітин в умовах парентеральної сенсибілізації показали відсутність у гранул алергізуючих властивостей. Кон'юнктивальна проба була також негативною. Таким чином, результати дослідження свідчать, що гранули венотропіну не викликають алергічних реакцій при пероральному введенні [8].

Імунотоксичні властивості гранул венотропіну оцінювали при їх парентеральному та пероральному введенні. На підставі результатів досліджень можна зробити висновок, що препарат не чинить впливу на Т-клітинний та на гуморальний ланцюг імунітету. Отримані результати підтверджуються даними літератури про відсутність імуностимулюючої та алергізуючої активності гранул венотропіну [8].

Відповідно до вимог, які регламентують фармакологічне вивчення нових лікарських засобів, було проведено вивчення можливої ембріотоксичної і тератогенної дії гранул венотропіну (табл. 1).

Ембріотоксичну дію вивчали на безпородних білих щурах-самицях масою 180—240 г відповідно до методичних вказівок щодо вивчення ембріотоксичної дії фармакологічних речовин та їх впливу на репродуктивну функцію з використанням комплексної схеми, запропонованої В.А.Гофмеклером і співавторами [11]. Розрахунок доз проводили за вмістом есцину. Гранули венотропіну вводили внутрішньошлунково в середньотерапевтичній дозі 1,7 мг/кг (за есцином). З огляду на те, що чутливість ембріона до дії хімічних сполук залежить від стадії його розвитку, введення препарату тваринам різних груп проводили в різні триместри вагітності, а саме: в 1—6 дні — період запліднення і плацентації (I група тварин); в 6—16 дні — період органогенезу (II група); в 16—19 дні — період закостеніння скелета і росту ембріона (III група). Самицям IV (контрольної) групи упродовж усієї вагітності вводили еквівалентну кількість води.

Таблиця 1

Результати вивчення ембріолетальної дії гранул венотропіну, які вводили тваринам в дозі 1,7 мг/кг в різні строки вагітності

Показники	Ембріотоксична дія гранул венотропіну на тварин			
	I група	II група	III група	IV група (контрольна)
Кількість вагітних самиць	10	11	11	12
Кількість на одну самицю:				
животих тіл	10,20 ± 0,47	10,73 ± 0,45	10,27 ± 0,43	10,00 ± 0,52
місць імплантації	9,50 ± 0,48	10,18 ± 0,48	9,45 ± 0,49	8,70 ± 0,54
місць резорбції	0,45 ± 0,15	0,55 ± 0,21	0,55 ± 0,21	0,73 ± 0,36
живих плодів	9,00 ± 0,45	9,64 ± 0,58	9,00 ± 0,59	7,90 ± 0,67
загиблих яйцеклітин	0,30 ± 0,11	0,29 ± 0,13	0,29 ± 0,11	0,34 ± 0,17
Маса плода, г	2,44 ± 0,12	2,62 ± 0,10	2,58 ± 0,20	2,30 ± 0,15
Маса плаценти, г	0,55 ± 0,02	0,56 ± 0,03	0,56 ± 0,03	0,57 ± 0,02
Плодовоплацентарний індекс	0,23 ± 0,01	0,22 ± 0,02	0,23 ± 0,02	0,29 ± 0,05
Передімплантаційна летальність, %	7,15 ± 2,18	5,05 ± 1,85	8,36 ± 1,71	12,70 ± 3,27
Післяімплантацийна летальність, %	4,96 ± 2,18	6,33 ± 2,69	6,95 ± 3,35	8,20 ± 3,64
Загальна ембріональна летальність, %	11,81 ± 3,52	10,37 ± 3,13	9,62 ± 4,46	21,10 ± 5,38

Примітка. Гранули венотропіну вводили I групі тварин в 1—6 дні, II — у 6—16 дні, III — у 16—19 дні вагітності.

Аналіз отриманих даних свідчить про наявність тенденції до збільшення місць імплантації, маси плода та зменшення місць резорбції, зниження передта післяімплантатійної і загальної ембріональної смертності самиць I—III груп, які одержували гранули венотропіну в дозі 1,7 мг/кг порівняно з контрольною групою (табл. 1).

Результати вивчення внутрішніх органів ембріонів показали достовірне ($P \leq 0,05$) зменшення повнокрів'я судин (I група — $19,00 \pm 5,23$, II — $19,00 \pm 5,23$, IV (контроль) — $41,40 \pm 7,89$) та патології печінки: збільшення, сплющення, зміна консистенції і кольору (I група — $0,0 \pm 0,0$, II — $6,82 \pm 2,52$, III — $5,27 \pm 2,58$, IV (контроль) — $24,80 \pm 8,97$).

Необхідно також відзначити тенденцію до зменшення під впливом препарату таких патологій внутрішніх органів, як набряк підшкірної клітковини, гідронефроз, шлунково-кишкові крововиливи в ембріонів щурів трьох досліджуваних груп, які отримували гранули венотропіну в різні терміни вагітності, порівняно з контрольною групою. Результати морфоанатомічного дослідження внутрішніх органів ембріонів щурів свідчать про відсутність токсичного впливу препарату на всіх стадіях розвитку внутрішніх органів ембріона (табл. 2).

Таблиця 2

Результати морфоанатомічного дослідження внутрішніх органів ембріонів щурів, які отримували гранули венотропіну в дозі 1,7 мг/кг в різні строки вагітності

Показники, %	Стан внутрішніх органів ембріонів тварин			
	I група	II група	III група	IV група (контрольна)
Кількість ембріонів	30	35	33	26
Повнокрів'я судин	$19,00 \pm 5,23^*$	$14,36 \pm 5,39^*$	$23,36 \pm 6,01$	$41,40 \pm 7,89$
Набряк підшкірної клітковини	$14,10 \pm 6,07$	$15,82 \pm 5,57$	$18,09 \pm 6,51$	$31,40 \pm 7,96$
Гідронефроз	$12,40 \pm 5,11$	$9,09 \pm 4,08$	$11,27 \pm 4,76$	$18,20 \pm 6,27$
Патологія печінки	$0,0 \pm 0,0^*$	$6,82 \pm 2,52^*$	$5,27 \pm 2,58^*$	$24,80 \pm 8,97$
Шлунково-кишкові крововиливи	$14,10 \pm 6,07^*$	$15,82 \pm 5,75^*$	$9,82 \pm 3,35^*$	$31,50 \pm 11,73$
Краніо-каудальний розмір	$3,02 \pm 0,02$	$2,94 \pm 0,05$	$3,04 \pm 0,11$	$2,84 \pm 0,09$
Самиці	16	20	16	12
Самці	14	15	17	14

Примітка. Гранули венотропіну вводили I групі тварин у 1—6 дні, II — у 6—16 дні, III — у 16—19 дні вагітності.

* Різниця достовірна відносно контролю ($P \leq 0,05$).

При вивченні кісткової системи ембріонів було отримано такі результати: процес осифікації осьового скелета і черепа в ембріонів не був порушений і як за термінами, так і за інтенсивністю відповідав, а по деяких параметрах вірогідно перевищував цей процес у ембріонів контрольної групи (осифікація метакарпальних кісток перевищувала показники контрольної групи для I групи тварин — у 4,6 разу, для II — у 3,4 разу, для III — у 7,5 разу; метатарзальних кісток — в 4,8 разу, 3,4, 6,7 відповідно; потиличної кістки — в 2,1 разу для I групи, в 1,8 — для III групи; тім'яної кістки — в 3,9 разу для I групи, у 3,2 — для III групи) (табл. 3). Це свідчить про позитивний вплив гранул на формування кісткової системи ембріонів.

Результати досліджень дозволили встановити відсутність ембріолетальної, ембріотоксичної і тератогенної дії гранул венотропіну в умовнотерапевтичній дозі 1,7 мг/кг, а також визначити позитивний вплив гранул на формування і розвиток ембріона. Зазначена позитивна дія виявляється у всіх груп досліджуваних тварин незалежно від періоду введення гранул венотропіну і є наслідком капілярозміцнюючої, спазмолітичної, протизапальної, вітамінної та загально-зміцнюючої активності пшеничних висівок та гіркокаштана [17, 22].

Таблиця 3

Результати вивчення осифікації скелета плодів щурів, які отримували гранули венотропіну в дозі 1,7 мг/кг в різні строки вагітності

Показники, %	Стан внутрішніх органів ембріонів тварин			
	I група	II група	III група	IV група (контрольна)
Кількість ембріонів	72	72	68	64
Зниження числа кісткових закладок:				
в метакарпальних кістках	9,20 ± 4,99*	12,73 ± 6,89*	5,73 ± 2,41*	42,80 ± 13,80
в метатарзальних кістках	9,20 ± 4,99*	13,18 ± 7,01*	6,64 ± 3,17*	44,90 ± 14,25
Відсутність осифікації у під'язи- ковій кістці	17,90 ± 5,39	22,00 ± 5,58	10,77 ± 3,44	39,10 ± 11,69
Затримка осифікації				
у потиличній кістці	18,80 ± 6,17*	25,09 ± 6,86	21,18 ± 4,81*	38,70 ± 9,58
у тим'яній кістці	4,80 ± 1,50*	5,82 ± 2,48*	19,03 ± 2,01	18,70 ± 7,66
Зниження кількості кісткових закладок у тазових кістках:				
відсутність лобкової кістки	19,30 ± 5,59*	20,27 ± 6,42*	16,05 ± 3,64*	38,20 ± 9,32

Примітка. Гранули венотропіну вводили I групі тварин у 1–6 дні, II – у 6–16 дні, III – у 16–19 дні вагітності.

* Різниця достовірна відносно контролю ($P \leq 0,05$).

Результати вивчення місцевоподразнюючої дії на слизову оболонку ока кролів показали відсутність іритативної дії 0,5, 1 і 5 % водних розчинів гранул венотропіну при контакті із слизовою оболонкою ока.

Дослідження можливого кумулятивного ефекту свідчить про відсутність кумулюючих властивостей у гранул венотропіну при пероральному введенні.

Висновки

1. Результати вивчення гострої токсичності гранул венотропіну, отриманих з порошка гіркокаштана та пшеничних висівок, дозволяють віднести дану лікарську форму до класу відносно нешкідливих речовин при пероральному введенні.

2. Гранули венотропіну не проявляють місцевоподразнюючої, кумулятивної та мутагенної дії.

3. При введенні вагітним щурам-самицям гранул венотропіну в умовно-терапевтичній дозі 1,7 мг/кг (за есцином) останні позитивно впливають на формування внутрішніх органів та кісткової системи ембріонів.

4. В дозі 1,7 і 340 мг/кг гранули венотропіну не викликають алергічної реакції при пероральному та парентеральному введенні і не виявляють імуностимулюючих властивостей.

5. Наведені результати по вивченю гострої та специфічної токсичності гранул венотропіну дають підставу рекомендувати подальше вивчення фармакологічних властивостей препарату з метою впровадження його у виробництво та медичну практику.

1. Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии. – Ташкент, 1978. – С. 79–83.
2. Барабой В.А. Растительные фенолы и здоровье человека. – М.: Наука, 1984. – 160 с.
3. Дудкин М.С., Черно Н.К., Казанская И.С. и др. Пищевые волокна. – К.: Урожай, 1988. – 152 с.
4. Западнюк М.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. Использование в эксперименте. – К.: Вищ. шк., 1983. – 878 с.
5. Зигель Э. // Иммунологические методы. – М.: Мир, 1987. – С. 348–353.
6. Иванов Ю.И., Погорелюк Р.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. – М.: Медицина, 1990. – 224 с.
7. Иммунологические методы / Под ред. Х. Фримеля. – М.: Медицина, 1987. – 472 с.
8. Киселева Т.Л. // Мед. помощь. – 1995. – № 1. – С. 54–57.
9. Методические рекомендации по представлению документации на лекарственные средства в Фармакологический комитет Министерства здравоохранения Украины. – К., 1993. – 36 с.
10. Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны / Сост. М.В. Саноцкий, Н.Г. Иванов. – М.: МЗ СССР, 1980.

11. Методические указания по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияния их на репродуктивную функцию. — М.: Медицина, 1986. — 24 с.
12. Методические указания к большому практикуму по генетическому анализу. — Х.: ХГУ, 1985. — 31 с.
13. Пастушенко Т.В., Марущий Л.Б., Жуков А.А. // Гигиена и санитария. — 1985. — № 6. — С. 46—49.
14. Прозоровский В.В. // Фармакология и токсикология. — 1962. — № 1. — С. 115—119.
15. Рокицкий П.Ф. Введение в статистическую генетику. — Минск, 1973. — 320 с.
16. Стефанов О.В. // Современ. пробл. токсикологии. — 1998. — № 1.— С. 12—14.
17. Токмакова С.Г., Быченкова М.В. Лечебные травы в акушерстве и гинекологии. — М., 1992. — 31 с.
18. Токсикология новых промышленных химических веществ. — М.: Медицина, 1973. — Вып. 13. — С. 47—57.
19. Bartel W., Glusa E. and Koth W. // Intern. J. Clin. Pharmacol. — 1987. — Vol. 25(2). — P. 63—69.
20. Ierne K.N., Nordin A.A. // Science. — 1963. — Vol. 140. — P. 405—406.
21. Rehn D., Hennings G. and Nocker W. // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1991. — Vol. 40(6). — P. 625—627.
22. Tuley Liz // Food Manuf. — 1989. — Vol. 64, № 6. — P. 59—60.

Надійшла до редакції 12.09.2000.

Л.В.Яковлева, Н.А.Цубанова

ІЗУЧЕННЯ ОСТРОЇ І СПЕЦИФІЧЕСКОЇ ТОКСИЧНОСТІ ГРАНУЛ ВЕНОТРОПІНА

Представлены результаты фармакологического изучения токсических свойств гранул венотропина. Установлено, что гранулы относятся к классу относительно безвредных веществ. Гранулы венотропина не проявляют местнораздражающего, мутагенного, кумулятивного, гонадотоксичного, эмбриотоксичного и тератогенного действия. Установлено, что препарат позитивно влияет на морфоанатомическое развитие эмбрионов. Аллергизирующие и иммуномодулирующие свойства гранул венотропина не выявлены.

L. V. Yakovleva, N.A. Tsubanova

INVESTIGATION ACUTE AND SPECIFICAL TOXICITY OF THE GRANULES VENOTROPINE

SUMMARY

This article represents the pharmacological research results of the toxicity properties granules Venotropine. The granules were ascertained to belong to the class of the relatively harmless substances. The Venotropin granules hasn't local irritation, cumulating, honadotoxicity, embriotoxicity and teratogenic actions. The preparation was ascertained to have a positive impact on the morfoanatomy development of embrions. Allergically and immunomodulation properties of granules were not revealed.

УДК 577.156.6:577.157.2:612.115

Д.В.СЕМЕНІВ, канд. мед. наук

ВІВЧЕННЯ ГЕПАТОЗАХИСНОЇ ДІЇ ВОДОРОЗЧИННОЇ СУБСТАНЦІЇ АРОНІЇ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ ТА ГЕПАТИТУ ЗА ПОКАЗНИКАМИ БРОМСУЛЬФАЛЕЇНОВОЇ ПРОБИ

Івано-Франківська державна медична академія

Атеросклероз є поширеним захворюванням, при якому значною мірою порушується функціональність печінкових клітин. Тому пошуки природних лікарських засобів, які б мали гепатозахисну дію при атеросклерозі, — актуальна проблема. До рослин, які мають позитивний вплив на серцево-судинну систему, і можуть бути потенційними гепатопротекторами, належить аронія (горобина чорноплідна) [4, 10].

Матеріали та методи

Експериментальний атеросклероз викликали шляхом згодовування кролям щодобово протягом 12 тижнів холестерину в рослинній соняшниковій олії з розрахунку 0,3 г/кг маси тіла тварин [5]. Піддослідні тварини знаходились на звичайному віварному раціоні. До контрольної групи входило 12 кролів, які знаходились на тому ж раціоні і в тих же самих умовах утримання (інтактні тварини). Упродовж експерименту щотижня у кролів брали кров з маргінальної вени вушка і визначали вміст у сироватці крові холестерину, тригліциридів, вільних жирних кислот та гідроперекисів ліпідів. Тварини, сприйнятливі до введення холестерину, так звані “нулери”, вилучались з експерименту через тиждень. Проведені морфологічні дослідження показали, що в аортах кролів через 12 тижнів від початку прийому холестерину макроскопічно відмічались початкові зміни і перша стадія атеросклеротичного процесу, який супроводжувався наявністю на інтимі ліпідних плям, площа яких займала від 1/6 до 1/8 загальної площині інтими судин і які в ряді випадків перетворювались в атеросклеротичні бляшки, виступаючі над рівнем інтими аорти. Аналіз одержаних результатів морфологічних досліджень, а також даних інших авторів [5] свідчив про те, що у піддослідних тварин виникали суттєві зміни у судинному апараті кардіоміоцитів на рівні артеріальних та венозних відділів, регулюючих кровоток. В артеріальному ланцюзі це проявлялося у змінах ендотеліального пласта, потовщені стінки судин, гіпертрофії гладком'язових клітин з проявами атеросклерозу. У венулярному сегменті судинного русла порушення виражалися у набряці і периваскулярному склерозі, потовщенні контурів судин, підвищенні їх ригідності. Добре відомо, що при експериментальному атеросклерозі в умовах гіперхолестеринемії холестерин надходить в інтиму артерій за рахунок везикулярного транспорту в значно більших кількостях, ніж у фізіологічних умовах.

Кролям, у яких вже виникали описані атеросклеротичні зміни, вводили тетрахлорметан (ТХМ) в дозі 0,5 мл/кг маси тіла одноразово. Стандартизований препарат водорозчинної субстанції аронії вводили перорально в дозі 0,2 мл/кг маси тіла з першої доби після введення ТХМ. Для оцінки функції печінки застосовували бромсульфалеїнову пробу (БП). Остання широко застосовується поряд з іншими тестами з навантаженням азорубіном, червоним стрептоцидом, бенгальською трояндою, ізотопно міченого бенгальською трояндою для характеристики екскреторної функції печінки [1, 2]. Останнім часом клініцисти продовжують рекомендувати цю пробу для оцінки функції печінки як у дітей [6], так і у дорослих, зокрема при хворобах серцево-судинної системи [1]. Печінка вибірково поглинає бромсульфалеїн (Б), введений внутрішньовенно, та виділяє барвник у жовч. При ураженнях печінки швидкість очищення крові від Б знижується. За гальмуванням виведення Б можна уявити ступінь ураження органа. Лише менше одного відсотка Б може виділятися в сечу, а решта — в жовч. У дослідах використовували кролів породи шиншила масою 2,0—3,1 кг, які знаходились на стандартному віварному раціоні. БП проводили за методом, запропонованим при уніфікації методів клінічних лабораторних досліджень [7] на інтактних кролях і в умовах введення тетрахлорметану. За даними багатьох наукових дослідників БП добре відображає функціональний стан печінки [3, 11]. У першій серії дослідів проводили БП у нормальних кролів. Барвник вводили в дозі 5 мг/кг маси тіла. У 6 кролів відсоток затримки Б коливався від 8,9 до 21,0 %, а в середньому дорівнював $15,3 \pm 1,9$ %, у здорових людей він не повинен перевищувати 6 % [9]. Вихідна концентрація Б через 3 хв після введення фарби була незначною, тому виникла необхідність збільшити її дозу до 10 мг/кг, що привело до значного підвищення вихідної концентрації фарби у крові через 3 хв після введення і до зниження відсотку затримки Б. У 10 нормальних

кролів цей показник коливався від 4,3 до 14,2 %, а в середньому дорівнював $9,3 \pm 0,6$ %. Таким чином, в дослідах на кролях необхідно вдвічі підвищувати концентрацію Б порівняно з дозами, запропонованими в уніфікованому методі. При цьому відсоток затримки фарби у кролів приблизно у півтора рази більший, ніж у людей зі здоровою печінкою. Встановивши умови для проведення проби, ми визначали цей показник при токсичному гепатиті, який викликали введенням тетрахлорметану, але замість 5 вводили 10 мг барвника. В усьому іншому пробу проводили дуже ретельно, не порушуючи послідовності етапів та уникаючи лабораторних похибок. Кроля зважували, натхесерце брали з маргінальної вени вушка 2 мл крові (проба 1). Відразу ж вводили протягом 30 с 5 % розчин Б з розрахунку 10 мг/кг (0,2 мл 5 % розчину/кг маси кроля). Точно через 3 та 45 хв після ін'екції з маргінальної вени іншого вушка тварини брали різними голками по 1 мл крові (проби 2 та 3). Проби ставили в термостат на 10—15 хв для одержання сироватки. Згусток обводили тонкою скляною паличкою і центрифугували 10 хв при 3000 об/хв. Одержану сироватку відсмоктували пастерівськими піпетками в окремі пробірки. З кожної проби переносили по 0,25 мг негемолізованої сироватки в три пробірки. В четверту пробірку наливали 0,5 мл сироватки з 1 проби (контроль). В дослідні пробірки приливали по 2,75 мл 0,1 н розчину їдкого лугу, в контрольну — 5,5 мл 0,1 н розчину соляної кислоти. Через 10 хв проби фотометрували при довжині хвилі 535 нм (зелений світлофільтр), кювета 5 см, проти контролю. Відсоток затримки Б у крові розраховували через 45 хв після введення фарби за формулою

$$\text{Відсоток затримки } B = [(E_3 - E_1) : (E_2 - E_1)] \cdot 100,$$

де E_1 — екстинкція проби до введення фарби (проба 1);

E_2 — екстинкція проби 2 — похідна концентрація, яку приймали за 100 %;

E_3 — екстинкція проби 3 — концентрація Б через 45 хв.

За початкову концентрацію приймали максимальну концентрацію фарби у крові, яка, за даними більшості авторів, виникає вже через 3 хв після введення Б. БП ставили на 1, 2, 3, 5, 7 та 10 добу після затравки. В попередніх дослідах у контрольній групі без введення водорозчинної субстанції аронії через 10 днів після отруєння ТХМ наставала практично повна нормалізація проби. Найбільш значні зміни проби були в перші три доби після отруєння. Через сім діб після отруєння затримка виділення Б була вдвічі більшою порівняно із здоровими нормальними кролями до затравки ($P < 0,05$). Результати попередніх дослідів з визначенням БП у отруєних тварин і стали основою для вибору терміну досліджень. Одержані дані оброблені методом варіаційної статистики [8].

Результати та їх обговорення

Як видно з даних, наведених в табл. 1, при експериментальному атеросклерозі з великим ступенем вірогідності ($P < 0,001$) підвищуються всі досліджувані біохімічні показники. Кількість загального холестерину у крові збільшилась у 5 разів; вміст триацилгліциридів — у 2,3 разу; концентрація вільних жирних

Таблиця 1

Біохімічні показники, які характеризують вираженість експериментального атеросклерозу у піддослідних кролів (n = 6)

Статистичні показники	Холестерин, ммоль/л	Триацилгліцириди, ммоль/л	Вільні жирні кислоти, мкг/мл	Гідроперекиси ліпідів, Е/мл
Контроль (інтактні кролі)				
M ± m	1,97 ± 0,19	0,58 ± 0,06	0,38 ± 0,04	0,119 ± 0,029
Атеросклероз				
M ± m	9,78 ± 0,81	1,33 ± 0,13	0,853 ± 0,092	0,395 ± 0,045
P	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

кислот — у 2,2; вміст гідроперекисів ліпідів — у 3,3 разу. Ці показники вказують на розвиток порушень ліпідного обміну, характерних для атеросклерозу. Після визначення вираженості атеросклерозу проводили отруєння ТХМ.

Одержані дані наведено в табл. 2. На фоні вираженого атеросклерозу і підвищення показників ліпідного обміну, а також отруєння тетрахлорметаном при введенні бромсульфалеїну в період його максимального накопичення (через 3 хв після введення) концентрація барвника підвищувалась через три доби у 5,6 разу, а через п'ять діб після отруєння — в 4,6 разу. Введення після затравки на цьому фоні водорозчинної субстанції аронії приводило до вірогідного зниження концентрації Б у ті ж терміни, що свідчило про поліпшення функціональної активності печінки, причому позитивний ефект відмічався не тільки через п'ять діб, але і через три доби після затравки і введення субстанції аронії. Таким чином, вже при короткому тридобовому курсі лікування відмічався вірогідний лікувальний ефект. Якщо відсоток затримки Б через 3 доби (51,9 %) прийняти за 100 %, то при тридобовому лікуванні аронієвою субстанцією затримка Б у крові знижувалась на 33,7 %, а через п'ять діб — на 37,4 % (якщо відсоток затримки Б через п'ять діб у отруєних кролів — 45,7, прийняти за 100 %). Описані дані відображають гепатопротекторну фармакологічну дію водорозчинної субстанції аронії.

Таблиця 2

Показники БП кролів з експериментальним атеросклерозом, отруєних ТХМ при лікуванні водорозчинною субстанцією аронії (n = 6)

Статистичні показники	Затримка Б, після отруєння тварин, %			
	третя доба після отруєння		п'ята доба після отруєння	
	четирихлористий вуглець	четирихлористий вуглець + водорозчинна субстанція аронії	четирихлористий вуглець	четирихлористий вуглець + водорозчинна субстанція аронії
M ± m	51,9 ± 1,3	34,4 ± 2,2	45,7 ± 1,2	28,6 ± 2,1
P		< 0,05		< 0,05

Висновки

1. В умовах експериментального атеросклерозу та отруєння специфічною гепатотропною отрутою — ТХМ, БП є чутливим показникомсаногенезу та відновлення екскреторної функції печінки.

2. Водорозчинна субстанція аронії в умовах експериментального ТХМ гепатиту проявляє вірогідну та виражену гепатозахисну дію.

1. Амосова К.М. Клінічна кардіологія: У 2 т. — К.: Здоров'я, 1998. — Т. 1. — С. 666.
2. Барейшене М. и др. // Материалы XXV межвуз. науч. конф. Каунас. мед. ин-та. — Вильнюс, 1977. — С. 34—35.
3. Липкан Г.Н. // Гематология и переливание крови. — К., 1980. — Вып. 21. — С. 100—104.
4. Липкан Г.Н. Применение плодовоядных растений в медицине. — К.: Здоров'я, 1988. — 152 с.
5. Мадоян М.В. // Укр. кардіол. журн. — 1997. — Вип. II, № 5. — С. 98—101.
6. Медицина дитинства: У 4 т. / За ред. акад. АНВШ України, проф. П.С.Мощича. — К.: Здоров'я, 1994. — Т. 2. — С. 533.
7. Меньшиков В.В. Унифицированные методы клинических лабораторных исследований. — 1971. — Вып. III, Ч. 1. — С. 185—190.
8. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации. — К.: Вищ. шк., 1991. — 271 с.
9. Хазанов А.И. Функциональные пробы в диагностике заболеваний печени. — М.: Медицина, 1968. — 404 с.
10. Чекман И.С., Липкан Г.Н. Растительные лекарственные средства. — К.: ИТЭМ, Колос. — 1993. — 384 с.
11. Elsalo A. // Hormons steroids Proc. 3 rd. Int. Congress. — Amsterdam, 1971. — Р. 953—957.

Надійшла до редакції 07.02.2001.

Д.В. Семенив

ИЗУЧЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ВОДОРАСТВОРIMОЙ СУБСТАНЦИИ АРОНИИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И ГЕПАТИТА ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ БРОМСУЛЬФАЛЕИНОВОЙ ПРОБЫ

Изучено гепатотропное действие водорастворимой субстанции аронии в условиях экспериментального гепатита. Для оценки экспертной функции печени в эксперименте использована бромсульфалеиновая проба (БП), применяющаяся с этой целью и в условиях клиники у взрослых и детей.

D.V. Semenyv

THE STUDY OF HEPATOPROTECTIVE EFFECTS OF ARONIA WATER-SOLUBLE SUBSTANCE IN THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS AND HEPATITIS BY BROMSULPHALEIN TEST INDEXES

SUMMARY

Hepatotropic effect of aronia water-soluble substance in the conditions of experimental hepatitis has been studied. To evaluate the excretory liver function in the experiment the bromsulphalein test (BT) has been used which is also employed for this purpose in grown-ups and children in clinical conditions.



УДК 518.14-006.36

В.Н. Данильченко, аспірант

БІПОЛЯРНА АБЛЯЦІЯ ЕНДОМЕТРІЯ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ АНТАГОНІСТІВ ГОНАДОТРОПІН РЕЛІЗИНГ ГОРМОНІВ

Науковий центр акушерства, гінекології та перинатології РАМН, Москва

Розширення можливостей гістероскопічної хірургії відбулося завдяки впровадженню у практику гінекології у 70—80 рр. ХХ ст. високоенергетичних технологій деструкції тканин — монополярного електрохірургічного впливу, а також постійно-промивного розширення порожнини матки рідинами-діелектриками з контролем рівня інтратавазації [1, 2]. З'явилася можливість абляції ендометрія (деструкції базального шару) з метою лікування маткових кровотеч у перименопаузі як альтернатива гістеректомії у разі відсутності ефекту від гормонального лікування.

Клінічні та експериментальні дані підтверджують високу ефективність шарикової коагуляції ендометрія після переведення його у стан атрофії та гіпоплазії комбінованими прогестинами, антигонадотропними препаратами, аналогами гонадотропін релізинг гормонів (ГРГ) тривалістю 2—3 місяці [3, 6].

Найбільш тяжкими ускладненнями монополярної гістерорезектоскопічної технології є перфорація матки, надлишкова інтратавазація рідинами-діелектриками з розвитком ТУР-синдрому, прорив електричним струмом порожнинного органа, опік поверхні тіла в зоні пасивного електрода [4, 5].

При монополярних гістерорезектоскопічних втручаннях з використанням рідин-діелектриків (сорбітолу, гліцину, глюкози) та їх інтратавазації в надлишковій кількості розвивається електролітний дисбаланс (гіпонатріемія). Як наслідок зниження осмолярності неклітинної рідини вода переходить у клітини [3—5].

У пошуку можливостей удосконалення методики аблляції ендометрія останнім часом запропоновано використання біполярних електродів, але стосовно переваг цього методу інформації недостатньо.

Метою даної роботи було визначення ефективності застосування біполярної аблляції в лікуванні маткових кровотеч у перименопаузі після обробки ендометрія антагоністами ГРГ.

Матеріали та методи дослідження

Для діагностики причин маткової кровотечі, контролю глибини деструкції ендометрія та ефективності лікування ми застосовували комплексну методику — офісну гістероскопію, транспіхлове УЗД, соногістерографію.

Біполярну деструкцію було виконано у 75 хворих віком від 55 до 73 років (основна група) з матковими кровотечами на фоні залозистої гіперплазії (15 хворих), залозисто-кістозною (12 хворих) та вогнищевою гіперплазією на фоні атрофії (7 хворих). Атрофію ендометрія діагностовано у 14 осіб. Жінки основної групи вживали декапептил-депо (Ферінг) по 3,75 мг кожних 28 днів протягом двох місяців.

Групу порівняння становили 60 жінок віком від 48 до 75 років, у яких аблляцію виконували згідно з монополярною методикою.

За даними анамнезу та за результатами обстеження основна група та група порівняння статистично не відрізнялися.

Аблляцію ендометрія проводили прототипом біполярного гістерорезектоскопа фірми "OLYMPUS" з оригінальними електродами.

Як розширюючий розчин використовували 0,9 % розчин натрію хлориду в умовах постійно-протокової гістероскопії з контролюванням втраченої рідини. Швидкість подачі рідини — 400 мл/хв, внутрішньоматковий тиск — до 150 мм рт.ст. Деструкцію ендометрія викликали в режимі коагуляції струмом із змінною напругою 40–60 Вт.

Результати та їх обговорення

За даними УЗД, гістероскопії та соногістерографії у всіх хворих основної групи дослідження, що вживали декапептил-депо протягом двох місяців, було досягнуто атрофію ендометрія. Побічної дії препарату та проривних кровотеч не виявлено.

Протягом 24 місяців проводилися спостереження за жінками обох груп: УЗ контроль здійснювали один раз на місяць, у середньому двічі кожній жінці робили контрольну гістероскопію. Аменорею відмічено у всіх 75 жінок.

Середня товщина М-ехо в основній групі становила в перші чотири місяці $4,8 \pm 0,9$ мм за рахунок коагуляційного некрозу тканин, до кінця півріччя — $2,4 \pm 1,1$ мм, а до кінця першого року М-ехо було ниткоподібним або не визначалося зовсім. Розміри тіла матки зменшилися порівняно з вихідними на 27,5 % у жінок основної групи і на 28,1 % — у групі порівняння ($P > 0,05$). Середня тривалість біполярної деструкції у жінок основної групи становила $20 \pm 2,4$ хв на відміну від $25 \pm 3,1$ хв у групі порівняння ($P < 0,05$), мінімальна інтрозвазація дорівнювала 200 мл, максимальна — 1200 мл в обох групах, але середній показник був достовірно нижчий у жінок основної групи ($549 \pm 23,4$ мл) на відміну від $843 \pm 48,2$ мл у групі порівняння ($P < 0,05$).

Отримані результати відображають відсутність значних змін в електролітному балансі крові після оперативного лікування із застосуванням біполярної технології.

Нами відмічено, що застосування цієї методики дозволяє отримати бажаного рівня деструкції атрофічного ендометрія за більш короткий час завдяки присутності електропровідного середовища між контактами електродів і малій відстані між ними.

У світовій науковій літературі не багато робіт з питань застосування внутрішньоматкової біполярної хірургії з використанням як розширюючого середовища рідини, що містить електроліти. Принцип цієї технології (використання біполярного струму та ізотонічного розчину натрію хлориду) відповідає вимогам безпеки виконання хірургічного втручання. Однак методика, що запропонована, потребує подальшого вивчення глибини деструкції ендометрія і тривалості втручання.

Біполярна абляція ендометрія в електролітному середовищі є методом вибору для жінок у перименопаузі, особливо при поєднанні з важкою соматичною патологією.

Висновки

1. На підставі проведених досліджень встановлена ефективність застосування біполярної електрохірургічної гістерорезектоскопічної методики для лікування перименопаузних маткових кровотеч і доцільності подальшого її удосконалення, про що свідчать відсутність рецидивів маткових кровотеч, а також інволюція тіла матки.

2. Застосування для передопераційної підготовки ендометрія декапептилу-депо дозволяє зменшити час виконання абляції та підвищити ефективність лікування.

1. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Оперативная гинекология. Хирургические энергии / Под ред. В.И. Кулакова. — М.: Медицина, 2000. — 860 с.
2. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Гистерорезектоскопия. — М.: Медицина, 1997. — 236 с.
3. Саркисов С.Э. Гистероскопическая эндохирургия матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999. — 50 с.
4. Choban M.J., Kalhan S.B., Anderson R.S. et al. // J. Clin. Anaesth. — 1991. — Vol. 3. — P. 317—319.
5. Erian J. //British J. of Obstetrics and Gynaecology. — 1994. — Vol. 101. — P. 19—22.
6. Romer T. //Geburtshilfe-Frauenheilkd. — 1994. — Vol. 54. — P. 213—215.

Надійшла до редакції 06.02.2001.

B.N.Данильченко

БИПОЛЯРНА АБЛЯЦІЯ ЭНДОМЕТРИЯ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПИН РЕЛИЗИНГ ГОРМОНОВ

Выполнено 76 трансцервикальных абляций эндометрия биполярным методом для лечения патологического кровотечения в перименопаузе. Предоперационное использование antagonистов гонадотропина релизинг гормонов и применение биполярных электродов позволит повысить эффективность лечения этого нарушения в климактерическом периоде.

V.N. Danilchenko

TRANSCERVICAL ROLLER-BALL ENDOMETRIUM ABLATION WITH PRETREATMENT USE OF A-HTRH

SUMMARY

It was made 76 transcervical endometrium ablation with the Roller-ball method for abnormal uterine bleeding during perimenopause. Pretreatment use of a-HtRH and bipolar electrodes will improve efficacy of the treatment this disorder of the menopause.

ЦИННАРИЗИН-КМП ФОРТЕ

Улучшает мозговое (в т.ч. при остаточных явлениях после инсульта), коронарное, периферическое кровообращение. Уменьшает возбудимость вестибулярного аппарата

...и мысль
свободна...



ОАО "КИЕВМЕДПРЕПАРАТ"

Украина, 01032, г.Киев, ул.Саксаганского, 139,

тел.: (044) 246-8863;

тел./факс: 216-1474, 216-3184,

E-mail: sales@kievmedpreparat.kiev.ua,

market@kievmedpreparat.kiev.ua.



ПРЕПАРАТИ ВІД “КИЇВМЕДПРЕПАРАТ”

“КИЇВМЕДПРЕПАРАТ” — це півторавікові традиції виробництва медикаментів

А тепер ми друзі...



Лоратадин-КМП

Ефективний препарат
для лікування алергій,
викликаних:

- шерстю та пухом
тварин і птахів;
- ліками та засобами
побутової хімії;
- побутовим пилом;
- харчовими продуктами;
- квітковим пилком.



Це зручно — лише 1 таблетка на добу

Це вигідно — ціна доступна всім

Це ефективно — вже через 30 хв
після прийому таблетки
Ви відчуєте полегшення

За додатковою інформацією
звертайтесь за адресою:

БАТ “Київмедпрепарат”, Україна, 01032,
м. Київ, вул Саксаганського, 139.
Тел.: (044) 216-3184, 246-8863, 221-1924
Тел./факс: (044) 245-7049, 216-1474
Аптечний кіоск: тел.: 221-1958

Звертайтесь в аптеки міста