

ISSN 0367-3057

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
ЖУРНАЛ

3 · 2004

## 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, професор (заступник головного редактора), В.П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, академік МІА (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. ДІХТАРЬОВ, д-р фармац. наук, С.М. ДРОГОВОЗ, д-р мед. наук, В.А. ЗАГОРІЙ, д-р фармац. наук, професор, Б.С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, академік АТК України, Р.С. КОРІТНЮК, 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, академік НАН України, Н.П. МАКСЮТИНА, д-р хім. наук, Н.Ф. МАСЛОВА, д-р біол. наук, І.І. МАТИЙЧИН, І.Ф. МЕШИШЕН, 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. ЧЕРНІХ, 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. ВЕТЮТНЄВА, 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, М.О. ЛЯПУНОВ, д-р фармац. наук, І.А. МАЗУР, д-р фармац. наук, О.Ю. МАКОВЕЦЬКА, д-р фармац. 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, В.П. СОБОЛЕВСЬКИЙ, А.Л. СЯТИНЯ, В.В. ТРОХИМЧУК, д-р фармац. наук, професор, 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



## Хроніка та інформація

### КОМПАНІЯ «БАЛКАНФАРМА» ЗМІНЮЄ НАЗВУ НА «АКТАВІС»

17 травня 2004 р. керівництвом компанії «Балканфарма» була проведена пресконференція з нагоди зміни назви компанії та її логотипу і символіки.

«Балканфарма» зарекомендувала себе однією з провідних компаній на ринку лікарських засобів України, на який вона вийшла 1999 року. З 2000 року і до сьогодні обіг компанії зріс більше як удвое і за продажами наблизився до 13 млн. євро на рік.

У рамках стратегії ісландської компанії-засновника «Фармако» компанія «Балканфарма» змінила свою назву на «Актавіс» («акта» — дія, «віс» — сила). Під цією назвою будуть об'єднані понад 20 компаній, які до цього часу входили в ісландську групу «Фармако». Мета об'єднання — побудувати одну з найбільших у світі фармацевтичних компаній, що виробляють дженерики.

Голова Українського відділення «Балканфарми» Валя Калчева запевнила представників преси, що цей захід дасть можливість забезпечити насамперед населення України широким спектром сучасних та доступних за ціною високоякісних препаратів-дженериків.

Учасники прес-конференції поздоровили керівництво компанії «Балканфарма» з цією важливою подією і побажали подальших успіхів в її діяльності.

Міністерство охорони здоров'я України • Державна служба лікарських засобів та виробів  
 медичного призначення • Національний фармацевтичний університет •  
 Державний науковий центр лікарських засобів

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 3

Двомісячний  
науково-практичний журнал

ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.

ТРАВЕНЬ—ЧЕРВЕНЬ

2004 • Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

## ЗМІСТ

### ФАРМАЦЕВТИЧНА СПАДЩИНА

- Про професійну спадщину кращих працівників фармацевтичної галузі. .... 3

#### Пам'яті Федора Кириловича Доманюка

- Сястя М.Л. Значення професійної спадщини видатних організаторів аптечної справи для розвитку фармацевтичної галузі України. .... 5

- Борищук В.О. Федір Кирилович Доманюк у діалозі з сучасністю: особистість організатора аптечної справи Рівненщини. .... 9

- Синяк В.В. Використання професійної спадщини Ф.К.Доманюка, вчителя і керівника — важливий фактор подальшого розвитку аптечної служби Рівненщини. .... 15

### МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

- Громовик Б.П. Стандарти фармацевтичного управління. .... 18

- Мнушко З.М., Дорохова Л.П., Куценко С.А. Методика визначення тяжіння аптечних закладів до оптових фармацевтичних фірм із застосуванням композиції нечітких бінарних відношень. .... 28

### ФАРМАЦЕВТИЧНІ КАДРИ

- Пономаренко М.С., Огороднік В.В., Сабо Янош. Деякі аспекти удосконалення діяльності керівника. .... 33

### ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

- Блавацька О.Б. Правові проблеми запровадження фармацевтичної опіки в Україні. .... 38

- Шаповалов В.В., Вишар Г.М., Шаповалова В.О. Фармацевтичне право в організаційно-регуляторній системі адаптивного управління процедурою закупівлі лікарських засобів на регіональному рівні. .... 43

### ЮВІЛЕЙ

- До 65-річчя академіка Олександра Івановича Тихонова. .... 50

### ДО ПИТАННЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

- Сур С.В., Зволінська Н.М. Дослідження відтворюваності оптичної густини спектрофотометрів лабораторій — учасниць Програми професійного тестування лабораторій в системі Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ України. .... 52

### ОГЛЯДИ

- Могилюкова Л.А. Пошук нових біологічно активних речовин рослинного походження з антимікробною дією. .... 61

### ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

- Українець І.В., Прокопенко О.С., Сидоренко Л.В., Горохова О.В. Реакція 1R-3-бром-3-алкіл(карбетокси)-2,4-діоксохіналінів з гідразин-гідратом. .... 70

- Свєчнікова О.М., Баний І.П., Бондар В.Б. Реакційна здатність карбоксиметиламідів арен-сульфонілоксамінових кислот. .... 77

- Маміна О.О., Болотов В.В. Скринінг лікарських речовин кислотного та основного характеру у біологічному матеріалі. .... 81





Ковальчук Т.В., Середа О.В., Цуркан А.О. Шкляєв С.А., Юрченко В.В., Гудзенко А.В. Стандартизація сумарного фітопрепарату простатопротекторної дії. Повідомлення II. ....	86
Коритнюк Р.С., Давтян Л.Л., Коритнюк О.Я., Середа П.І. Визначення фармакокінетичних параметрів лікарських плівок «Віруплен» у тканинах парадонту щурів. ....	90
Оголобліна М.В., Лесик Р.Б., Лук'янчук В.Д., Зіменковський Б.С. Опрацювання оптимального режиму дозування потенційного церебропротектора 5-фенілпропеніліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-ацетату натрію на моделі гострої ішемії головного мозку. ....	94
Ковтун В.П., Шкроботько П.Ю., Фурса М.С. Фізико-хімічне дослідження топленого жиру та його фракцій з відходів переробки курей. ....	99
Марсов М.Г., Фурса М.С., Горохова Т.А., Соленнікова С.М., Белоногова В.Д. Макро- і мікроелементи брусниці, бухів, чорниці та мучниці. ....	102

---

## Do vіdoma autorів!

Адреса редакції: 04112, м. Київ-112,  
вул. Дорогожицька, 9, кімната 47.  
Тел./факс (044) 205-49-19.

---

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

Журнал включено до переліку видань, визнаних ВАК України

Засновники: Міністерство охорони здоров'я України, Державна служба лікарських засобів та виробів медичного призначення, Національний фармацевтичний університет, Державний науковий центр лікарських засобів

Розрахунковий рахунок журналу: Державне спеціалізоване видавництво «Здоров'я», ЗКПО 02473139 Печерське відділення Київської міської філії АКБ «Укрсоцбанк», р/р 26000026432131, МФО 322012. На видання журналу «Фармацевтичний журнал».

01054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б. Тел. 216-18-29.

Фармацевтичний журнал № 3, травень—червень, 2004. 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. Тел. 216-18-29.

---

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

Здано до набору 14.05.2004. Підписано до друку 07.06.2004. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1. Ум.-друк. арк. 9,1. Обл.-вид. арк. 10,7. Зам. 4-1209.

---

Адреса редакції: 04112, Київ-112, вул. Дорогожицька, 9, кім. 47. Тел./факс 205-49-19. ЗАТ «ВІПОЛ», ДК № 15, 03151, Київ-151, вул. Волинська, 60.

# ФАРМАЦЕВТИЧНА СПАДЩИНА

УДК 614.27

## ПРО ПРОФЕСІЙНУ СПАДЩИНУ КРАЩИХ ПРАЦІВНИКІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ

Як і інші галузі, сучасна фармація розвивається на основі здобутків наших попередників і традицій, які вироблялися протягом століть. Діалог з мирулим слід вести заради майбутнього, щоб оцінити значення професійної спадщини для нашого часу, домагатися її використання при вирішенні актуальних проблем сьогодення. Цей безцінний спадок ми одержали від попередніх поколінь і повинні зберігати і примножувати його для того, щоб передати тим, хто йде нам на зміну.

Сучасний розвиток аптечної служби засвідчує, що без використання досвіду попередніх поколінь фармацевтів, без впровадження надбань наукових та аптечних колективів, використання їх кращих традицій, без критичного аналізу сьогодення не може бути подальшого прогресивного розвитку служби.

З огляду на надзвичайну професійну, наукову та історичну важливість, а також на державне значення проблеми редколегія журналу прийняла рішення про відкриття нової рубрики «Фармацевтична спадщина», в якій висвітлюватиметься життєвий шлях і професійна діяльність кращих представників фармацевтичної галузі, які зробили вагомий внесок у практичну фармацію і у фармацевтичну науку.

Редакція буде щиро вдячна всім, хто надсилатиме в журнал відповідні матеріали як про людей, що створювали матеріально-технічну базу аптечної служби і формували професійну майстерність, так і про тих, хто сьогодні у важких умовах переходу до ринкових відносин, не шкодуючи сил та енергії, займається розвитком та становленням фармацевтичної галузі України на рівні світових стандартів. Наш обов'язок — не дати забути славні імена цих працівників, імена надзвичайно цінних для аптечної служби високих професіоналів, які самовіддано слугували і служать своєму народові в такій надзвичайно важливій для суспільства соціальній галузі, як охорона здоров'я.

Віддаючи шану корифеям фармацевтичної галузі, в Україні було проведено науково-практичні конференції, присвячені пам'яті та фармацевтичній спадщині таких видатних організаторів фармацевтичної справи, як Іван Максимович Губський та Віктор Олександрович Куделич, матеріали про які свого часу були опубліковані у журналі.

До речі, Підкомітет з питань законодавчого забезпечення розвитку фармації і здійснення фармацевтичної діяльності Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, материнства та дитинства (далі по тексту Підкомітет Верховної Ради України) підтримав проект доцента кафедри економіки та організації фармації Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика (далі по тексту КМАПО) кандидата фармацевтичних наук В.О.Борищку щодо проведення науково-практичних конференцій, присвячених пам'яті та професійній спадщині видатних організаторів аптечної служби новітньої історії нашої держави в усіх регіонах країни. Нині за активної участі зазначеного Підкомітету Верховної Ради України та вчених фармацевтичних факультетів КМАПО доц. В.О.Борищку та проф. М.С.Пономаренка і Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця проф. Д.С.Волоха цей проект успішно реалізується.

20 квітня 2004 р. в Рівному відбулася третя з цієї тематики обласна науково-практична конференція «Розбудова фармації Рівненщини та значення особистості у розбудові фармацевтичної справи», присвячена пам'яті видатного організатора аптечної справи Рівненщини Федора Кириловича Доманюка. Конференція була організована Відкритим акціонерним товариством «Рівнефармація» за участю Підкомітету Верховної Ради України, Рівненської обласної державної адміністрації, Рівненської обласної Ради народних депутатів, Управління охорони здоров'я Рівненської обласної державної адміністрації, Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів у Рівненській області, Рівненської обласної фармацевтичної асоціації. У роботі конференції взяли участь представники медичної та фармацевтичної громадськості Рівненщини та інших областей України, голова Підкомітету Верховної Ради України кандидат фармацевтичних наук М.Л.Сятина, завідувач кафедри організації та економіки фармації КМАПО проф. М.С.Пономаренко і доцент цієї ж кафедри В.О.Борищук, завідувач кафедри організації та економіки фармації Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця проф. Д.С.Волох, начальник управління охорони здоров'я Рівненської обласної державної адміністрації Я.О.Маслій, начальник державної інспекції з контролю якості лікарських засобів Рівненської області В.В.Стеців та ін.

Відкрив конференцію з нагоди 75-річчя багаторічного керівника аптечної служби Рівненщини Федора Кириловича Доманюка голова Рівненської обласної фармацевтичної асоціації, голова управління ВАТ «Рівнефармація» В.В.Синяк доповідю «Використання професійної спадщини Ф.К.Доманюка, вчителя і керівника — важливий фактор подальшого розвитку аптечної служби».

Від Рівненської обласної державної адміністрації та Рівненської обласної Ради народних депутатів учасників конференції привітав перший заступник голови обласної Ради народних депутатів В.І.Крока.

Далі учасники конференції заслухали низку доповідей, присвячених Федору Кириловичу Доманюку, зокрема доповідь М.Л.Сятині «Значення професійної спадщини видатних організаторів аптечної справи для розвитку фармацевтичної галузі України», В.О.Борищука «Ф.К.Доманюк у діалозі із сучасністю: особистість організатора аптечної справи Рівненщини», М.С.Пономаренка «Вплив діяльності Ф.К.Доманюка на формування нових напрямків у фармації», Д.С.Волоха «Роль професійної спадщини відомих організаторів аптечної справи у підготовці висококваліфікованих спеціалістів-провізорів», Я.О.Маслія «Історія і перспективи розвитку медицини Рівненщини», В.В.Стеціва «Становлення та розвиток системи контролю якості лікарських засобів у Рівненській області». Із спогадами про чоловіка та батька виступили дружина Ф.К.Доманюка та його дочка.

На закінчення конференції з доповіддю «Спадковість поколінь та роль молоді у розвитку фармацевтичної справи» виступила представниця нового покоління фахівців провізор аптеки № 1 міста Рівного І.І.Попович.

Конференція, присвячена життю і професійній спадщині Ф.К.Доманюка, який багато років очолював фармацевтичну службу Рівненщини, — це даніна пам'яті колег та друзів видатному організатору аптечної справи, який присвятив себе служінню людям і зробив багато корисного на ниві охорони здоров'я населення Рівненщини.

Нижче публікуємо з деякими скороченнями доповіді М.Л.Сятині, В.О.Борищука та В.В.Синяка.

## *Пам'яті Федора Кириловича Доманюка*

20 квітня минуло 75 років від дня народження ФЕДОРА КИРИЛОВИЧА ДОМАНЮКА — видатного організатора фармацевтичної справи, який понад 20 років очолював аптечну службу Рівненської області. За цей період під його керівництвом на Рівненщині було створено міцну матеріально-технічну базу аптечної мережі, впроваджено оригінальну систему фармацевтичної інформації, згуртувався працездатний колектив аптечних працівників.

Фармацевтична громадськість Рівненської та інших областей України вшанувала пам'ять Ф.К.Доманюка проведенням обласної науково-практичної конференції «Розбудова фармації Рівненщини та значення особистості у розбудові аптечної справи».

Такі риси Ф.К.Доманюка, як скромність, чесність, порядність, людяність, професійна сумлінність, вимогливість та відповідальність за справу, завжди будуть прикладом для наслідування.



УДК 614.27

**М.Л.СЯТИНЯ,** канд. фармац. наук, голова Підкомітету з питань законодавчого забезпечення розвитку фармації і здійснення фармацевтичної діяльності Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, материнства та дитинства

### **ЗНАЧЕННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ СПАДЩИНИ ВІДАТНИХ ОРГАНІЗАТОРІВ АПТЕЧНОЇ СПРАВИ ДЛЯ РОЗВИТКУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ УКРАЇНИ**

Неоціненна роль у збереженні пам'яті про наших попередників, передачі професійної спадщини належить конференціям, присвяченим діяльності видатних представників фармацевтичної справи України, бо вони дають можливість розповісти сучасному поколінню провізорів та фармацевтів правдиву історію, тим більше, що в ній беруть участь учасники і свідки даного процесу.

Науково-практичні конференції, присвячені спадщині видатних представників фармацевтичної галузі, можна назвати берегинею колективної пам'яті. Такі конференції необхідно проводити, щоб не втрачався зв'язок поколінь і щоб, ідучи в майбутнє, не забувати уроки минулого, що дасть новим поколінням фармацевтичних працівників змогу використовувати накопичений досвід і професійну спадщину попередників. На жаль, принаїдно відмітити, що ми краще знаємо історію фармації стародавнього світу, часів Галена, ніж її новітню історію в незалежній Україні. Тому таку ситуацію, безумовно, необхідно виправляти.

Мені пощастило познайомитися з Федором Кириловичем Доманюком, коли він уже був досвідченим керівником аптечної служби області, а я лише розпочинав свою професійну кар'єру. Його особистість справляла дійсно велике враження на людей насамперед великим кругозором і доброзичливістю. Він був першим з керівників аптечної служби областей того часу, хто ідентифікував себе як організатор охорони здоров'я. І дійсно, він перший з аптечних керівників зумів, образно кажучи, вмонтувати, вписати аптечну службу в систему охорони здоров'я як її складову, що було надзвичайно важливо для взаємодії фармацевтів з лікарями за умов обмежених ресурсів лікарських засобів. Його енергія, талант керівника, його зусилля, спрямовані на визнання рівними провізорів з лікарями, сприяли підвищенню авторитету аптечних працівників та аптечної служби в цілому.

З огляду на те, що не так часто доводиться спілкуватися із спеціалістами з таким великим професійним досвідом, як у учасників даної конференції, хочу поділитися деякими думками щодо оцінки сучасного стану фармації та використання професійної спадщини попередників для її подальшого розвитку.

Не можна не підкреслити, що фармацевтична галузь, система забезпечення ліками населення має надзвичайне соціально важливе значення для суспільства і для кожного громадянина зокрема. Україна з її достатньо розвинutoю фармацевтичною промисловістю та аптечною мережею, рівнем підготовки кадрів, системою управління займала провідне місце в колишньому СРСР.

З отриманням незалежності України ми, на жаль, не суміли утримати і зберегти вже досягнутий рівень організації служби для його подальшого використання, і тим фактично була знищена організація та вибудована попередніми поколіннями організаційна структура, що дозволяла здійснювати оптимальне медикаментозне забезпечення на всіх рівнях надання медичної допомоги населенню, починаючи від первинної ланки — фельдшерсько-акушерського пункту і закінчуючи великими спеціалізованими медичними центрами. Отже, була втрачена спадкоємність у державному регулюванні фармацевтичної діяльності та розпорощений накопичений багатий професійний досвід.

Слід констатувати, що нині у фармацію прийшло багато професійно і за духом далеких від неї людей, які при відсутності достатньо чітко висписаних правил на фармацевтичному ринку та належних регулятивних державних органів нав'язують суспільству, свою не завжди цивілізовану, поведінку. Ряд заходів на державному рівні щодо регулювання у фармацевтичній галузі здійснюються непрофесійно, вони не приводять до зміни ситуації та до позитивних результатів. Торкаючись цього питання, особливо хочу відмітити, що я далекий від того, щоб критикувати працівників Міністерства охорони здоров'я, які взялися за таку нелегку роботу. Навпаки, я глибоко їм співчуваю, тому що таку специфічну роботу мають здійснювати тільки професіонали.

Але якщо ми не будемо правдиво висвітлювати стан справ у фармацевтичній галузі і хоч на хвильку не зупинимося в нашій повсякденній суєті і не запитаємо себе, а що і як було раніше, і що, можливо, треба запозичити з професійної спадщини попередніх поколінь, то не буде ніяких позитивних змін.

На жаль, сьогодні багато аптек уже завоювали в суспільстві імідж закладів, в яких працюють недостатньо чесні професіонали, де необґрунтовано завищують ціни на ліки, реалізують лікарські засоби, термін придатності яких мінув, та продають фальсифікати.

Не може не дивувати, як в аптечній мережі, такій, як наша, з традиціями, де надзвичайно цінувались професійна чесність та відповідальність перед хворим та в цілому перед суспільством, могла скластися така ситуація. На жаль, у новоутворених колективах і не знають про ці традиції, оскільки порушений природний зв'язок поколінь, а чесним професіоналам — рядовим провізорам

та фармацевтам — нав'язується ідеологія торгівлі: продавати все без будь-яких правил і дотримування нормативних вимог. Молодий випускник, що прийшов у новостворений колектив, не може підтримувати традиції та їх продовжувати, бо вони там ще не створені, йому немає де черпати професійну підтримку, додержуватися професійної честі, бо вони там не існують. Тому надзвичайно важливо повернутися до надбань попередніх поколінь фармацевтичних працівників, до професійної спадщини видатних особистостей, якою, безумовно, був Федір Кирилович Доманюк. З цих позицій доцільно зупинитися на окремих важливих аспектах його професійної спадщини та її значенні для подальшого розвитку фармацевтичної галузі.

Ф.К. Доманюк надзвичайно багато зробив щодо розвитку аптечної мережі. Кількість аптек була приведена у відповідність з науково обґрунтованими нормативами з урахуванням пішохідно-транспортної доступності, за адаптованими до конкретних умов проектами, що розроблялися та виготовлялися спеціалізованими проектними інституціями. Крім технологічного набору приміщень, передбачалось приміщення для відпочинку, додержання умов праці і техніки безпеки, санітарного режиму.

Натомість нині маємо агресивний наступ фармацевтичного бізнесу на суспільство, його громадян шляхом відкриття у багатьох випадках аптек там, де вже їх достатня кількість. Найбільш характерно це для центральних частин міст України, у т.ч. і для Рівного. Зрозуміло, що така кількість аптек на шляху простого жителя не потрібна: це, образно кажучи, лавина фармакологічно, біологічно та хімічно активно діючих речовин під назвою «медикаменти», яка «висипається» і «виливається» на хворих та здорових членів суспільства і споживається в багатьох випадках без призначення лікарів. Така широка доступність до ліків, які до того ж відпускаються без рецептів, формує можливості необґрунтованого самолікування, що не може не завдавати шкоди здоров'ю громадян.

Безумовно, позитивної оцінки заслуговує те, що новостворена Державна служба лікарських засобів вживає заходів стосовно наведення порядку в отриманні ліцензій на роздрібну та оптову торгівлю медикаментами. Це важливо. Але це зовсім незначний процент у багатоаспектній проблемі. Виникає питання: якщо попередні союзні та республіканські нормативи розміщення аптек діють, то чому вони не виконуються?

Є очевидним, що у суспільстві немає гострої потреби відкриття аптеки в підвальних та інших пристосованих приміщеннях. А найголовніше це те, що Міністерством охорони здоров'я видаються ліцензії на право роздрібної торгівлі медикаментами в цих умовах. І хоч ніхто не може бути проти розвитку фармацевтичного бізнесу, але цей бізнес повинен здійснюватися в рамках нормативно затверджених і професійно сформованих правил.

Федір Кирилович дуже багато уваги приділяв створенню служби інформації про лікарські засоби для лікарів та населення.

Мушу констатувати, що нині цілісної служби інформації в Україні не існує. Попри те, що асортимент ліків в аптеках збільшився майже вдвічі, часто хворий не може знайти необхідні йому препарати, втрачаючи на це дорогоцінний час, внаслідок чого лікування розпочинається несвоєчасно.

Очевидно, було б доцільно з використанням сучасних інформаційних технологій створити і сучасну довідкову службу про ліки для медичних працівників та населення, залучивши до цього кошти аптек різних форм власності.

Нині сталося так, що медичні представники іноземних фармацевтичних фірм та вітчизняних виробників лікарських засобів методично використовують сучасні технології, фактично нав'язують лікарям свої препарати і, безумовно, при цьому надається інформація, що препарат даної фірми нібито

найефективніший. Зрозуміло, що в цій ситуації лікарі не завжди можуть одержати об'єктивну інформацію. Наприклад, хвора С. у листі, що надійшов у Підкомітет Верховної Ради України, пише, що з приводу ячменя на очі вона звернулася до окуліста в поліклініці за місцем проживання, який одразу ж визначив, що в неї понижений імунітет, і запропонував купити за 150 грн. в такий-то аптекі вітаміни, які їй допоможуть. Проте ячмінь ніби законсервувався і не проходив, хоч вона і вживала призначені вітаміни. Хворій довелось звернутись уже до іншого лікаря у платній поліклініці. Лікар цієї поліклініки також розпочав лікування з таблеток, при цьому запевнив, що ті, які хвора приймала, неефективні. А ось ті, які будуть куплені в такій-то аптекі за такою-то адресою, дадуть чудовий результат. І тільки у профільному інституті в Києві, куди хвора звернулась, її почали лікувати згідно з діагнозом.

І це, не поодинокий випадок. Сьогодні з різних причин це типова ситуація. А аптеки відстежують продажі для того, щоб виробники могли стимулювати лікаря за призначення саме їх ліків.

Очевидно, фармацевтичні фірми будуть і надалі придумувати різні шляхи просування своєї продукції до лікаря, а згодом і до хворого. Проте не можна не бачити, що при цьому втрачаються основні принципи інформації про ліки, вона не завжди є об'єктивною, створюються умови, при яких лікар не вільний приймати правильне рішення відносно призначення ліків. Тому необхідні нові підходи щодо організації служби фармацевтичної інформації з використанням тих принципів, на яких вона була започаткована в Україні та зокрема в Рівному.

У своїй діяльності Федір Кирилович надзвичайно багато уваги приділяв раціональному використанню асортименту лікарських засобів, що було, насамперед, зумовлено недостатністю ресурсів та асортименту ліків, які тоді надходили в аптечну мережу. Цей аспект його діяльності актуальний і для сьогодення, безумовно, з урахуванням деяких особливостей нашого часу.

В Україні, як уже відмічалося, безсистемно відкриваються все нові і нові аптеки, в них завозяться лікарські засоби без урахування потреб населення і заходів, які здійснюються органами і закладами охорони здоров'я щодо профілактики і лікування хворих, тобто завозиться те, що купують і що можна продати. Дійсно, медикаменти — це товар, але з особливими специфічними властивостями, який повинен відпускатися за рецептами лікарів. А нині у багатьох аптеках порушуються правила відпуску ліків: фактично йде торгівля медикаментами без рецептів.

На підсумковій Колегії Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ України наводилися факти відпуску з аптек лікарських препаратів, термін придатності яких закінчився. Особливо значні порушення правил зберігання медикаментів та використання прострочених ліків мають місце у відділеннях лікувально-профілактичних закладів. Отже, затрачені бюджетні кошти використовуються нерационально. Відмічається зростання кількості фальсифікованих препаратів, що реалізуються з аптек. Цим завдається шкода здоров'ю громадян, наносяться матеріальні та моральні збитки. Безумовно, що з такими явищами треба рішуче боротися, використовуючи для цього всі узаконені методи. Необхідно, щоб в аптечних колективах була створена атмосфера високої професійної відповідальності, нетерпимості до подібних фактів. У навчальному закладі провізор і фармацевт повинні бути професійно підготовлені так, щоб ніякий тиск з боку керівників або власників аптек не зміг примусити спеціаліста відпускати з аптеки неякісні препарати.

Зрозуміло, що останні повинні бути захищені відповідними законами.

Федір Кирилович надавав надзвичайно великого значення вихованню і підготовці фармацевтичних кадрів. Він сам особисто приїздив у вищі навчальні заклади на розподіл провізорів, відбирав з них найкращих і це було важливим

фактором і мотивацією для студентів учитися і мати високі знання і добре оцінки, що давало їм підставу одержати роботу в кращих фармацевтичних закладах. Але нині досвід наших видатних попередників, на жаль, не використовується належним чином. Не можна оцінювати позитивно те, що сьогодні в нашій країні за 2—3 роки можна стати провізором, одержати заочно другу вищу освіту, фактично не бувши в аптекі, адже в підготовці та формуванні провізора важливу роль відіграє саме аптечний колектив, де здійснюється передача знань, традицій та досвіду роботи. Отже, необхідно глибше вивчити питання про доцільність заочної підготовки провізорів з числа осіб, що не мають середньої фармацевтичної освіти. Також потребує підвищення рівень професійної підготовки кадрів, особливо на новостворених факультетах, де працює по одному доктору та 1—2 кандидати фармацевтичних наук.

Велику увагу Федір Кирилович приділяв бережливому ставленню до своїх колег та їх підтримці. На жаль, нині чимало колишніх працівників, сьогоднішніх пенсіонерів, знаходиться у скрутному матеріальному становищі. Чому ж їх не підтримає, скажімо, Фармацевтична асоціація? Висновок простий — необхідно робити все, щоб підтримувати своїх колег морально і матеріально в разі, якщо це їм потрібно.

Хочу звернути увагу на те, що мій виступ — це роздуми, це мої думки вголос, які я можу собі дозволити серед близьких і шанованих мною колег з великим досвідом роботи, які мене зрозуміють і перед ким я схиляю голову.

Важливо, щоб все те дорогое для нас, що мало місце в роботі аптечної служби України, було продовжено сучасним поколінням фармацевтів та провізорів і щоб спадщина наших попередників, у т.ч. Федора Кириловича Доманюка, жила не тільки в наших серцях, а і в практичних ділах.

Надійшла до редакції 26.04.2004.

УДК 614.27

*В.О.БОРИЩУК, канд. фармац. наук, доц.*

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

## **ФЕДІР КИРИЛОВИЧ ДОМАНЮК У ДІАЛОЗІ З СУЧASNІСТЮ: ОСОБИСТІТЬ ОРГАНІЗATORA АПТЕЧНОЇ СПРАВИ РІВНЕНЩИНИ**

Як велику честь я сприйняв надану мені можливість виступити перед Вами, моїми земляками, організаторами і рядовими провізорами та фармацевтами Рівненщини — учасниками науково-практичної конференції, присвяченої непересічній, талановитій особистості — Федору Кириловичу Доманюку. Мій виступ побудований на основі дослідження документів, аналізу стану і розвитку аптечної мережі новітньої історії нашої країни, власних спогадів, спогадів колег і близьких Федора Кириловича.

Поняття зв'язку поколінья, використання професійної спадщини попередників повинно стати моральним обов'язком кожного перед нашими вчителями, конкретними наставниками, перед тими, хто після вузу вчив нас працювати, хто допоміг піднятися і стати на ноги, професійно сформуватись, усвідомити своє місце і значення спеціаліста-провізора в системі охорони здоров'я, стати свідомим громадянином нашої держави і зайняти гідне місце в суспільстві.

Є всі підстави сподіватися, що, крім прагматичних аспектів усвідомлення необхідності використання професійної спадщини Ф.К.Доманюка, його стилю керівництва, дана конференція та аналогічні конференції, присвячені іншим заслуженим фахівцям нашої галузі, у т.ч. і тим, хто знаходиться поруч з нами, стануть святом професійного єднання, де кожен зможе знайти професійну, духовну і моральну підтримку, щоб втриматися сьогодні у бурхливо-му морі фармацевтичного бізнесу та і просто в житті.

Життєвий шлях Федора Кириловича Доманюка, як іожної особистості, безумовно, свій, особливий, і, разом з тим, у ньому, ніби в дзеркалі, бачимо відображення діяльності кращих синів і дочок українського народу, що вірою і правою служили йому на благородній ниві охорони здоров'я.

Федір Кирилович Доманюк був типовим представником золотої плеяди талановитих, освічених, ерудованих керівників аптечної служби обласного рівня, під керівництвом яких в Україні було створено розгалужену аптечну мережу, сильну аптечну службу, яка за рівнем організації була одна з найкращих у колишньому Радянському Союзі.

Як і Федір Кирилович, вони були за своєю природою людьми шляхетними і щирими, широкої душі, утверджували в аптечних колективах атмосферу високої професійної честі і людської гідності, багатьом молодим випускникам допомогли стати повноцінними фахівцями. Як і Федір Кирилович Доманюк, такої ж світлої пам'яті заслуговують його сучасники — тодішні керівники аптечної служби інших областей України. Ми всі пам'ятаємо їх імена. Це — керівник аптечної служби Вінницької області Володимир Петрович Шершун, Луганської області — Ната Семенівна Московець, Дніпропетровської — Любов Олександровна Семикіна, Запорізької — Григорій Олександрович Сюр, Львівської — Григорій Якович Крот та Михайло Миколайович Федусів, Полтавської — Микола Павлович Сало, Сумської — Владислав Анатолійович Касяnenko, Тернопільської — Василь Федорович Полуйчак та Михайло Іванович Перегінець, Харківської — Олександр Григорович Омельченко, Херсонської — Віктор Миколайович Філенко, Чернівецької — Петро Іванович Заєрко, міста Києва — Борис Павлович Єгоров.

В рамках наукової конференції, звичайно, неможливо назвати інших відомих керівників аптечної служби різних рівнів новітньої історії України та рядових аптечних працівників, які були символом конкретних аптечних колективів і які, безумовно, заслуговують на добре слова та пам'ять. Наприклад, хіба не заслуговує на вшанування пам'яті Людмила Варсісовна Апенікова, яка протягом багатьох років була заступником завідуючого Рокитнянської центральної районної аптеки і на професіоналізмі якої тривалий час фактично трималася вся організація роботи колективу. Ця аптека — одна з найвіддаленіших від обласного центру, і хоча тут часто мінялися завідуючі, робота була налагоджена на належному рівні без перебоїв. І таких, достойних фахівців фармації в області було чимало. Це, зокрема, завідуючий аптечним складом Микола Данилович Гулюк, завідуючий Млинівською центральною районною аптекою Петро Кимович Бесараб та багато інших.

Відомо, що пам'ять — це єдина цінність, яка не під владна девальвації. Але і вона, не будучи зафікована у слові, з часом тъмяніє. І якщо її не поновлювати у свідомості людей, то пам'ять згасне. Минуле, сьогодення та майбутнє — це єдине ціле. Без минулого не було б сьогодення, без сьогодення не може бути майбутнього. Тому сучасне і наступні покоління повинні знати про попередників, усвідомлювати, що вони є спадкоємцями високих професійних чеснот і традицій, традицій відданості справі, безкорисливості, високопрофесійного і морального обов'язку, тому що без цього не може бути подальшого розвитку фармації.

Разом з тим, і це надзвичайно важливо, ми повинні з повагою ставитися до своїх колег і при їх житті, віддавати їм належну шану, приділяти увагу, допомагати матеріально у складний економічний час, підтримувати морально, створювати атмосферу пошани в колективі та в суспільному житті.

Слова вдячності та поваги заслуговують і інші керівники аптечної мережі, які живуть і працюють поряд з нами, тобто наші сучасники. Серед них В.А.Ткачук, який тривалий час працював начальником Рівненського аптечного управління, після чого 13 років був начальником Головного аптечного управління МОЗ України, Д.С.Волох, який багато зробив на посаді керівника аптечної служби України, а згодом завдяки високому професіоналізму і своїй наполегливості організував фармацевтичний факультет у Національному медичному університеті і сьогодні повний сил та енергії завідує кафедрою організації та економіки фармації.

Професійна спадщина, що залишив нам Ф.К.Доманюк, безумовно, стала можливою завдяки самовідданій праці його колег — працівників апарату аптечного управління та завідуючих аптеками, людей високопрофесійних та ініціативних. Тому буде справедливо висловити їм подяку та глибоку шану. Це Володимир Петрович Чикатович, багаторічний завідуючий Здолбунівською центральною районною аптекою, Микола Андрійович Ярош, завідуючий Березнівською центральною районною аптекою, Микола Іванович Рідкокаша, донедавна завідуючий Зарічанською центральною районною аптекою, Василь Степанович Олексійчук, завідуючий Костопільською центральною районною аптекою, Адріана Аркадіївна Соболєва, завідуюча Дубнівською центральною районною аптекою, Ганна Романівна Подоляка, завідуюча міжлікарняною аптекою № 121, Романа Петрівна Хорхолюк, завідуюча аптекою № 1, Євген Маркович Смик, завідуючий аптекою № 122 міста Рівного.

Федір Кирилович Доманюк, використанню професійної спадщини якого присвячена дана конференція, понад 20 років був керівником аптечної служби Рівненської області. Життєва стежка чи, може, доля привела його в 1961 р. в Рівне. До останніх днів він вважав Поліський край своєю другою батьківчиною. Сільському хлопчику з села Мовчанів, Амурської області, що на Далекому Сході, який пройшов жорстку школу життя, судилося стати патріотом України, знайти тут, в Україні, своє сімейне щастя, багато вірних та надійних друзів, стати визнаним організатором аптечної служби Рівненщини, для населення якої він так багато зробив.

У 1968 р. Ф.К.Доманюка за поданням керівництва області було призначено на посаду начальника управління охорони здоров'я Рівненського облвиконкому, яке згодом було реорганізовано в аптекоуправління облвиконкому, а потім — у Рівненське обласне об'єднання «Фармація». Саме на цій посаді проявилися його кращі якості як керівника: відчуття нового, потреби часу і бачення перспективи.

Особливо яскраво ці його якості виявилися при створенні високопрофесійної команди в апараті аптечного управління і в об'єднанні всіх аптечних колективів в єдиний злагоджений колектив аптечних працівників області з різними завданнями у кожного, але з однією метою: своєчасно забезпечити хворого необхідними ліками. Федір Кирилович вмів сформувати і поставити ці завдання для кожного колективу і, головне, організувати їх виконання.

У зв'язку з тим, що в ті часи практично будь-яке матеріально-технічне забезпечення здійснювалося централізовано через Москву, а далі через Київ, гостро стояло питання пошукув збільшення ресурсів лікарських засобів. Для вирішення цієї проблеми в Рівненській області було здійснено ряд заходів. Насамперед обґрутовано, на професійній основі налагоджено організацію заточівлі дикорослої лікарської рослинної сировини та її наступну переробку, зокрема сушіння, що надзвичайно важливо для збереження її якості. З цією ме-

тою на обласному аптечному складі було створено спеціальну сушарню, що дало змогу приймати від населення свіжозібрану лікарську рослинну сировину і своєчасно переробляти її. Стационарні сушарні лікарських рослин були створені і при центральних районних аптеках, зокрема в Костополі, Заріччі, Березно та ін. Це дозволило збільшити заготівлю дикорослой лікарської рослинної сировини майже вдвічі та значно поліпшити забезпечення нею населення області.

Якщо темою нашої конференції є діалог Федора Кириловича з сучасністю, то, закономірно, постає питання, чи використовують нині аптечні працівники цей досвід?

За ініціативою Ф.К.Доманюка вперше в Україні в Рівному була створена спеціальна система інформації населення і медичних працівників про наявність лікарських засобів в аптечній мережі міста, для чого були використані радіостанції середнього радіуса дії. В умовах тотального контролю всіх технічних засобів зв'язку дуже складно було отримати дозвіл на використання таких радіостанцій, але завдяки надзвичайно високому авторитету Федора Кириловича як керівника обласного рівня такий дозвіл було одержано і система запрацювала. Вона доповнила роботу провізорів-інформаторів, які працювали в кабінетах інформації безпосередньо у поліклініках і пройшли відповідну підготовку.

Створення комплексної системи інформації про ліки дозволило налагодити належні ділові зв'язки аптечних та медичних працівників у питаннях раціонального використання лікарських засобів, особливо тих, що надходили в обмежених кількостях і вважалися дефіцитними.

Для розширення номенклатури лікарських засобів Федір Кирилович доручив досвідченому організатору аптечної справи М.Ф.Готлевському відкрити гомеопатичну аптеку. В найкоротший термін у центрі Рівного почала працювати гомеопатична аптека, яка швидко набула популярності у населення міста та області й успішно функціонує донині.

У той час, час гострого дефіциту лікарських засобів, надзвичайно важливою проблемою було забезпечення медикаментами та інфузійними лікарськими розчинами стаціонарів лікувальних закладів. Саме тому Головним аптечним управлінням МОЗ України був взятий курс на будівництво великих сучасно обладнаних аптек. Федір Кирилович підтримав це починання і домігся прийняття керівництвом охорони здоров'я та владними органами області рішення щодо будівництва в Рівному на території обласної лікарні міжлікарняної аптеки.

Проте від прийняття рішення, від початку і до закінчення будівництва шлях був надзвичайно складним, особливо в ті часи. Всі питання стратегічного значення: фінансування будівництва, виділення підрядної організації та ін. — безпосередньо вирішувалися Ф.К.Доманюком, його заступником В.В.Синяком та інженером Ю.С.Логвисом. А всю чи не найважчу роботу щодо погодження проекту, повсякденного спілкування з будівельниками, обладнання аптеки до виробничого запуску випало виконувати надзвичайно енергійному, відданому справі, авторитетному і визнаному в області провізору-організатору Ганні Романівні Подоляці. Дійсно, в надзвичайно короткий термін за індивідуальним проектом була побудована найбільша в Західному регіоні міжлікарняна аптека, обладнана найсучаснішим на той час технологічним обладнанням. Завдяки цьому було вирішено питання забезпечення лікувальних закладів обласного центру, а отже, і стаціонарних хворих, ін'єкційними та інфузійними лікарськими розчинами. Разом з тим, поліпшилось їх забезпечення готовими лікарськими засобами, особливо препаратами так званої дефіцитної групи.

Через деякий час були відкриті міжлікарняні аптеки у Здолбунові, Костополі, Дубно.

Час показав, що міжлікарняні аптеки мають право на існування. Проте сьогодні вони потребують модернізації, переоснащення більш сучасним технологічним обладнанням.

Велику увагу Федір Кирилович приділяв розширенню мережі нових аптек, зміцненню матеріально-технічної бази, модернізації залів обслуговування населення. Особлива увага приділялась будівництву центральних районних аптек і аптек у сільській місцевості. Саме тому його робочим місцем було не тільки аптечне управління, але і районні центри та найвіддаленіші села, особливо села Полісся, куди він постійно виїжджав у відрядження, щоб організувати нові аптеки і забезпечити належну медикаментозну допомогу сільському населенню.

За роки керівництва Ф.К.Доманюка аптечною службою Рівненської області у 13 із 16 районів області було побудовано центральні районні аптеки у т.ч. у Млинові, Березному, Корці, Заріччі, Острозі, Сарнах, Костополі, Рокитному та ін. Також було побудовано і відкрито понад 20 сільських аптек. За ініціативою Федора Кириловича, у прекрасній курортній місцевості Рівненщини для аптечних працівників області було побудовано базу відпочинку.

У Рівному було модернізовано фактично всі приміщення аптек. Разом з тим, було реорганізовано роботу в аптечних колективах з тим, щоб у кожній аптеці працівники вважали свою метою зробити все необхідне, аби тільки хворий не пішов з аптеки, не одержавши медикаментозної допомоги.

Переважна більшість аптек за формою і змістом роботи стала по суті центрами здоров'я, а за архітектурним оформленням — окрасою міста і сільських населених пунктів. Це формувало в суспільстві позитивний імідж аптек як закладів охорони здоров'я. Працювати в аптеках стало престижним, в аптечних колективах панувала особлива атмосфера поєднання творчої роботи і трудової напруги, творчих пошукув, усвідомлення кожним працівником свого професійного обов'язку і відчуття морального задоволення від своєї праці. Фактично це був розквіт аптечної служби на Рівненщині, її «зірковий» час у новітній історії нашої країни.

«Лебединою піснею» Федора Кириловича як керівника — будівничого аптечних закладів — стало будівництво унікального п'ятиповерхового будинку у центрі Рівного (на Площі Незалежності). Нині у приміщенні на першому поверсі функціонує одна з найбільших в Рівненській області аптек, на п'ятому — обласна інспекція з контролю якості лікарських засобів та контрольно-аналітична лабораторія, а весь будинок перейшов у власність АТ «Рівнєфармація».

Добитися рішення про будівництво приміщення у центрі міста і про виділення державних капіталовкладень на це будівництво та матеріалізувати дані рішення у вигляді чудової будівлі міг дійсно неординарний керівник зі своєю командою однодумців.

Керівники області та міста надзвичайно цінували Ф.К.Доманюка як талановитого, відповідального організатора, вони добре знали про його безкорисливість, його чесність, знали, що справа, за яку він береться, буде доведена до логічного кінця.

Торкаючись сьогодні складного питання будівництва аптечних закладів, було б несправедливо не відмітити, що великую допомогу у цій роботі Ф.К.Доманюку та його команді надавали тодішній завідувач Обласного управління охорони здоров'я А.Й.Щербатий та керівництво області. А реалізація поставлених завдань не могла здійснитися без активної участі його заступника В.В.Синяка.

Надзвичайно великий науковий та практичний інтерес для сьогоднішніх керівників аптечної служби становлять методи управління та стиль керівництва Федора Кириловича, його високі професійні та особисті чудові людські якості.

Кожний, кому пощастило працювати поряд з Федором Кириловичем Доманюком, знов, що може розраховувати на його підтримку. Багато провізорів та фармацевтів, що нині працюють на Рівненщині, вважають його своїм учителем,

керівником та наставником. Такі риси його характеру, як скромність і порядність, чесність, людяність, вимогливість та відповідальність за справу, завжди будуть прикладом для наслідування. Результати його діяльності на посаді керівника аптечної служби Рівненщини увійшли в історію фармації України.

Слід зазначити, що Федір Кирилович перед тим, як почав працювати начальником аптекоуправління, вже мав значний досвід керівника обласного рівня, який він набув на посаді голови Товариства Червоного Хреста області і завідуючого обласним аптечним складом. Та посада керівника обласного аптечного управління вимагала нового професійного досвіду. Складність нової посади полягала і в тому, що його попередника Віталія Арсентійовича Ткачука було призначено на посаду начальника Головного аптечного управління МОЗ України. Отже, Федору Кириловичу потрібно було рівнятися на попередника.

З притаманною йому відповідальністю Федір Кирилович взявся за самосвіту з усіх напрямків нелегкої посади начальника обласного аптечного управління. Він вчився у фахівців апарату аптекоуправління; у керівників, у рядових працівників аптек та у колег з сусідніх областей і з великою зацікавленістю осягав усі професійні особливості нової посади.

Час показав, що Доманюк був гідний високої посади, яку займав: він не тільки зумів зберегти і підтримати кращі професійні традиції фармацевтичної спільноти Рівненщини, а і започаткував нові та примножив їх.

Здатність усвідомлювати все нове, утримувати багато інформації, швидко вникати в суть проблеми, вміння виділяти головне, вести розмову, переконувати, передбачати можливість розвитку подій, логічно мислити, дипломатичність — ось неповний перелік його особистих рис як керівника та людини.

Особливістю діяльності і суті Федора Кириловича як людини була його безкорисливість у дружбі, надзвичайна відповідальність і надійність. Він з великою повагою ставився до своїх к'ялег — обласних керівників, завідуючих аптек, рядових працівників, і вони платили йому тим же, зокрема до керівника Вінницького аптечного управління В.П.Шершуна, з яким Федора Кириловича єднала велика особиста дружба, заступника начальника Тернопільського аптекоуправління М.І.Перегінця, сусідів з Волині та Хмельниччини, які ділилися з ним своїм уже чималим досвідом роботи.

Стиль його роботи характеризувався демократичністю, доступністю як для працівників апарату аптекоуправління, так і для працівників аптечної мережі, бажанням вникати і негайно підключатися до вирішення проблем. Постійна аура привабливості, доброзичливості, що йшла від нього, чарівна посмішка створювали особливу атмосферу довіри і приємності спілкування.

Завжди підтягнутий, стрункий, спортивної статури, в елегантному костюмі з краваткою, підіраною з великим смаком, з доброзичливим і уважним поглядом розумних очей — таким він живе в моєму серці і серцях багатьох його колег та друзів. Він був окрасою кадрового складу керівників аптечної служби обласного рівня та фармацевтичної спільноти Рівненщини.

Попри своєму волелюбному характеру сім'я для нього була надійною опорою та наснагою. Він був турботливим і дбайливим чоловіком та батьком для дружини і двох дочок, самовіддано і ніжно любив онуків і пишався ними, по-особливому, з великою повагою ставився до матері своєї дружини.

Про шляхетність Федора Кириловича, його дбайливе ставлення до колег по роботі свідчить хоча би те, що він по досягненню 60-и років, на піку слави та авторитету написав заяву про добровільне звільнення з тим, щоб вивільнити посаду для представника нового покоління свого заступника В.В.Синяка. Робота колективу аптечних працівників Рівненщини, на чолі якого стояв Ф.К.Доманюк, завжди високо оцінювалась. Так, за результатами роботи серед аптечних управлінь колишнього Союзу, колективу аптечного управління Рівненської

області тричі присуджувалися перші місця з врученням Переходного прапора, а серед аптечних управлінь України — п'ять разів.

За плідну діяльність на ниві охорони здоров'я Ф.К.Доманюка нагороджено рядом урядових нагород.

Велика і прекрасна наша Україна, вона по справедливості повинна вільно користуватися спадщиною всіх своїх синів та дочок, пам'ятати про них, шанувати їх. Тож нехай найкращим чином буде використана професійна спадщина Федора Кириловича Доманюка для розвитку фармації Рівненщини, для блага її прекрасних людей, для розбудови нашої держави. І це буде йому найкраща пам'ять як про керівника, непересічну особистість, надійного друга, справжнього громадянина України.

Надійшла до редакції 26.04.2004.

УДК 614.27

*В.В.СИНЯК, заслужений працівник охорони здоров'я,  
голова правління ВАТ «Рівненфармація»*

## **ВИКОРИСТАННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ СПАДЩИНИ Ф.К.ДОМАНЮКА, ВЧИТЕЛЯ І КЕРІВНИКА — ВАЖЛИВИЙ ФАКТОР ПОДАЛЬШОГО РОЗВИТКУ АПТЕЧНОЇ СЛУЖБИ РІВНЕНЩИНИ**

Фармація — вірна і невід'ємна супутниця медицини — стоїть поруч з нею на варті людського життя та здоров'я. Ще з давніх-давен, а нерідко і в наш час люди ототожнюють фармацевта, аптекаря з лікарем, шукаючи в нього поради і допомоги.

Витоки фармацевтичної галузі Рівненщини — у далекому XVI столітті. Саме тоді, у 70-ті роки, при дворі князя Острозького було створено першу аптеку під керівництвом Симона Балашковича. Відтоді розвиток фармацевтичної справи з кожним роком поступово набирає обертів. Так, у 1836 р. на території Рівненської області діяло 12 аптек, а до 1939 р. їх кількість зросла до 42: 22 з них працювали в Рівному, а 20 — у районах. У 1940 р. на Рівненщині було організовано 30 аптечних пунктів, кількість яких до червня 1941 р. збільшилася до 50. Крім цього, на початку 1940 р. в Рівному була відкрита галено-фасувальна і контрольно-аналітична лабораторія.

Робота з організації фармацевтичної справи велася швидкими темпами. Попереду чекали втілення в життя багато задумів, нових ідей, планів. Та перешкодою на шляху до цього стала Велика Вітчизняна війна. Саме вона спричинила те, що обласне аптечне управління, створене згідно з постановою Ради Народних комісарів УРСР ще у 1939 р. і очолюване Єфимом Мойсеєвичем Радовильським, розпочало свою роботу лише у 1944 р., після звільнення Рівненщини від фашистських загарбників.

У неймовірно складних умовах аптечну мережу довелося заново відроджувати. Та незважаючи на труднощі, галузь фармації Рівненської області почновлювалася і зростала. До кінця 1945 р. обласну аптечну мережу було майже цілком відновлено. На той час тут працювало 32 аптеки і 144 аптечних пункти. Під керівництвом цілеспрямованого, наполегливого керівника — Юлії Іванівни Євтушенко фармацевтична галузь області неухильно крокувала шляхом розвитку та вдосконалення.

З 1958 р. аптечним управлінням впевнено керував Віталій Арсентійович Ткачук, а фармацевтична мережа Рівненщини охоплювала вже 68 аптек, 622 аптечних пункти і 2 аптечних магазини.

Згодом, у 1963 р. для забезпечення медикаментами стаціонарних хворих було відкрито аптеку при Рівненській обласній клінічній лікарні, яку з 1979 р. реорганізовано в міжлікарняну аптеку № 121. У 1982 р. ця аптека ввійшла до складу шести республіканських шкіл передового досвіду і стала навчальним центром фармацевтичних кадрів Рівненщини.

Нову сторінку в книгу історії фармацевтичної галузі Рівненщини вписав 1988 рік. У листопаді цього року Рівненське обласне аптечне управління було перейменоване у Рівненське обласне виробниче об'єднання «Фармація», яке з 1995 р. згідно із Законом України «Про приватизацію» одним із перших в Україні здійснило приватизацію аптечної мережі. В ході реалізації даних заходів на базі центральних районних аптек області були створені відкриті акціонерні товариства, а на базі Рівненського обласного виробничого об'єднання «Фармація» — ВАТ «Рівнєфармація».

З кінця червня 1998 р. розпочала діяльність Рівненська обласна фармацевтична асоціація, членами якої стали 31 юридична особа. Основні її завдання полягають у вирішенні професійних, соціальних, правових, економічних питань діяльності працівників аптечних закладів області, вдосконаленні системи управління аптечними закладами та їх підрозділами, юридичному захисті прав, винаходів та інтересів фармацевтичних фахівців, вдосконаленні їх кваліфікації.

Статистика свідчить, що на Рівненщині функціонує досить розгалужена мережа аптечних закладів різних форм власності. Станом на 1 квітня 2004 р. вона включає 190 аптек, 103 аптечних пункти, 117 аптечних кіосків та 12 аптечних складів. В області зареєстровано 94 суб'єкти підприємницької діяльності. У 2003 р. на 10 тис. населення області припадало по три аптечних заклади. Дешо вищий цей показник у місті Острозі — 6 закладів, у містах Рівному, Кузнецовську, а також у Рівненському районі — по 4 заклади, а найнижчий — по одному закладу — в Дубнівському та Костопільському районах. Більшість аптечних закладів розташована в містах та селищах міського типу. В сільській місцевості функціонують кожна третя аптека, четвертий аптечний пункт і десятий аптечний кіоск. В усіх районах Рівненщини створені і діють ветеранські аптеки і відділи в аптеках різних форм власності, де пільговики мають змогу придбати необхідні ліки за оптовими цінами.

Досить широка аптечна мережа та асортимент наявних у ній лікарських засобів задовольняє будь-які потреби споживачів.

Та, звичайно ж, успішна, плідна та ефективна робота обласної аптечної мережі залежить, насамперед, від фахівців, які в ній працюють. На Рівненщині є потужний потенціал фармацевтичних кадрів, завдяки якому галузь невпинно вдосконалюється та розвивається. Сьогодні в аптеках області працюють кваліфіковані фахівці — 383 провізори та 553 фармацевти. 130 з них мають вищу, 138 — першу, а 146 — другу кваліфікаційні категорії. Фармацевтична спільнота Рівненщини пишеться тим, що в її складі 38 відмінників охорони здоров'я та 5 спеціалістів, яким присвоєно звання заслуженого працівника охорони здоров'я. Це — Г.Р.Подоляка, О.В.Лісовик, М.К.Дубінська, Л.В.Сасько та інші, які є справжніми вчителями і прикладом для наслідування молодим фахівцям.

Справжньою гордістю фармацевтичної галузі області є її славне минуле, створене людьми, що стояли біля витоків і були авторами багатьох добрих починань. З глибокою шаною, любов'ю та вдячністю ми згадуємо сьогодні їх імена.

Почесне місце серед найталановитіших фармацевтів, які зробили вагомий внесок у фармацевтичну науку і практику, по праву належить Федору Кириловичу Доманюку. Він народився 20 квітня 1929 року в селі Молчаново Сєришевського району Амурської області і був шостою найменшою дитиною в сім'ї. Рано втративши батька, хлопчик виховувався в родині старшого брата. Коли почалася війна, 12-річний Федір намагався втекти на фронт та його зняли з ешелону і залишили в льотній військовій частині.

Закінчивши 7 класів школи, Федір Доманюк вступив до залізничного технікуму. Та швидко зрозумівши, що потяги — не його покликання, обрав інший шлях у житті. Навчаючись в Омському віськово- медичному училищі, Федір Кирилович здобув фах військового фельдшера і за направленим виїхав працювати у військову частину, що знаходилась у Німеччині.

У кінці 50-х років Ф.К.Доманюка перевели служити в Ленінградський військовий округ. Тоді він і вступив на вечірнє відділення Ленінградського хіміко-фармацевтичного інституту.

Після демобілізації в 1961 р. сім'я Доманюків переїхала на Рівненщину, де Федір Кирилович і розпочав свою трудову діяльність на фармацевтичній ниві. Спочатку він працював завідующим відділом на обласному аптечному складі. Дешо згодом, з березня 1962 р., Ф.К.Доманюк переходить працювати у Товариство Червоного Хреста і понад чотири роки очолює його обласний комітет. Та все ж у січні 1967 р. він повертається до фармацевтичної роботи. Близько року Федір Кирилович керував обласним аптечним складом, а з січня 1968 р. зайняв посаду начальника аптечного управління Рівненського облвиконкому.

У 1989 р. Федір Кирилович Доманюк став генеральним директором Рівненського обласного виробничого об'єднання «Фармація» і понад 20 років керував фармацевтичною галуззю області. Своєю невтомною працею він зробив значний внесок у розвиток аптечної справи на Рівненщині. За його сприяння було побудовано близько 80 аптечних закладів, у т.ч. найбільший в Україні аптечний комплекс, в якому розмістилися контрольно-аналітична лабораторія з найсучаснішим технологічним обладнанням, аптека, актовий зал та навчальні кімнати, де аптечні працівники області мали можливість працювати над підвищенням кваліфікації. Також за часів Федора Кириловича були споруджені корпуси обласного аптечного складу, дві міжлікарняні аптеки в Рівному та 13 нових центральних районних аптек. Ф.К.Доманюк турбувався і про дозвілля фармацевтичних працівників. За його ініціативою була споруджена база відпочинку аптекоуправління в селі Решуцьк.

Велику увагу Федір Кирилович приділяв впровадженню в роботу аптечної мережі електронно-обчислювальної техніки, створенню довідково-інформаційної служби тощо. Ряд його новацій та ідей щодо вдосконалення медикаментозної допомоги стали надбанням всієї фармацевтичної спільноти України. За багаторічну і самовіддану працю Федір Кирилович Доманюк нагороджений орденами Трудового Червоного Прапора і «Знак пошани», медалями «За доблестний труд», «За безупречну службу», «Ветеран труда». Йому присвоєні почесні звання «Заслужений працівник охорони здоров'я» та «Відмінник охорони здоров'я».

Характерно, що вийшовши на пенсію у жовтні 1989 р., Федір Кирилович не полишив роботу на ниві охорони здоров'я.

Ф.К.Доманюк був принциповим і справедливим керівником, людиною з добрим серцем і відкритою душою. Притаманні йому скромність та порядність, доброзичливість та людяність, вимогливість та відповідальність, вірність своєму слову завжди будуть прикладом для наслідування.

Особисто я з великою шаною згадую Федора Кириловича як людину, що відіграла важливу роль у моєму житті, та дякую долі за те, що подарувала мені можливість працювати поруч із такою видатною людиною та кваліфікованим фахівцем. Федір Кирилович був моїм вчителем, порадником, товарищем і я повсякчас прагну бути гідним звання його учня та наступника.

Надійшла до редакції 06.05.2004.

# **МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ**

УДК 615:614.2

**Б.П.ГРОМОВИК, канд. фармац. наук, доц.**

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького*

## **СТАНДАРТИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО УПРАВЛІННЯ**

На сьогодні інформація стосовно теорій фармацевтичного управління надходить до фахівців у вигляді перекладів різних зарубіжних наукових видань, їх компіляцій, опису вітчизняними авторами нових і старих концепцій одночасно. Значною мірою це призводить до спрощеного й обмеженого, а нерідко і до спотвореного сприйняття сутності теорій фармацевтичного управління. В ряді випадків має місце формалізація інтуїтивного їх розуміння у вигляді «суцільного наукового туману».

Так, у фармацевтичній періоді зустрічається підміна мерчандайзингу (комплексу маркетингових комунікаційних заходів, спрямованих на забезпечення збільшення обсягу продажу аптечними закладами лікарських засобів насамперед безрецептурного відпуску) питаннями формування асортименту і запасу ліків, що є об'єктами маркетингової товарної політики і фармацевтичної логістики [15]. Замість загальноприйнятого поняття «виробничі та оптові фармацевтичні фірми» або «суб'єкти фармацевтичного ринку», «аптеки та їх відокремлені структурні підрозділи» активно пропагуються терміни «оператори фармацевтичного ринку», «оператори роздрібної торгівлі», «роздрібні оператори» [16]. Відбувається спрощене трактування бенчмаркінгу як порівняльних, а не стратегічно орієнтованих маркетингових досліджень. Стандарти і моделі управління якістю необґрунтовано інтерпретуються в окрему концепцію «якісного управління» [14]. Тому без систематизації накопиченого за останні десятиліття великого обсягу розгалужених знань щодо теорій фармацевтичного управління неможливе адекватне сприйняття їх особливостей.

Питання становлення і співіснування сучасних управлінських теорій щодо фармацевтичної галузі були розглянуті раніше [6, 7, 9]. Проте у зазначеніх публікаціях не висвітлено питання про комплексне відображення ролі і місця стандартів управління. Відповідно до окресленої проблеми метою нашого дослідження була спроба критично проаналізувати основні характеристики сучасних стандартів фармацевтичного управління.

Результати проведеного аналізу (за матеріалами наукових публікацій) уможливили класифікацію сучасних стандартів фармацевтичного управління на п'ять основних груп. Порядковість груп стандартів була зумовлена етапністю їх впровадження у фармацевтичну галузь.

До однієї з груп ми віднесли комплекс належних практик, а саме: належну виробничу практику (GMP), належну лабораторну практику (GLP), належну клінічну практику (GCP), належну практику дистрибуції (GDP), належну фармацевтичну (аптечну) практику (GPP) і належну практику зберігання (GSP).

Першими з належних практик у 1963 р. у США були прийняті правила GMP [5]. У даний час національні правила належних практик є більше як у 40 країнах. Крім того, існують регіональні правила: правила країн-учасниць «Угоди щодо фармацевтичного контролю» (наприклад, GMP PIC), правила країн Європейського Союзу (наприклад, GMP EU), правила членів Асоціації країн Південно-Східної Азії (наприклад, GMP ASEAN), а також міжнародні правила ВООЗ (наприклад GMP WHO).

Стандарти комплексу належних практик містять сукупність правил з організації виробництва, зберігання і контролю якості лікарських засобів, їх оптової та роздрібної реалізації, а також з планування, виконання, контролю, оцінки і документування лабораторних досліджень та клінічних випробувань лікарських засобів.

Друга група стандартів — це моделі (принципи) тотального управління якості (TQM). Основний постулат TQM: для того щоб організація могла успішно існувати на ринку, їй необхідно домогтися задоволення вимог усіх зацікавлених в існуванні організації сторін — клієнтів, постачальників, співробітників, власників, держави і суспільства в цілому.

В основі сучасної концепції управління якістю лежать роботи В.Шехарта, який у 30-і роки минулого століття у США ввів поняття циклу безупинних технологічних змін на підставі статистичного контролю якості — так званий цикл Шехарта, тобто цикл PDCA — Plan—Do—Check—Act: планувати—виконувати—контролювати—діяти [13].

Найбільш інтенсивний період розвитку теорії управління якістю припав на кінець 40-х—50-х років ХХ ст. У цей час А.Фідженбаумом було введене поняття тотального контролю якості (Total Quality Control), що складається з етапів розробки, підтримки і поліпшення якості, а також поняття вартості якості.

У 1951 р. Дуглас Макгрегор сформулював теорію X і теорію Y — два методи адміністративного контролю, а Маслоу висунув теорію ієархії потреб [4].

Розширив галузь застосування циклу Шехарта на сферу продажу і надання послуг В.Е.Демінг, який надав перевагу такій його версії, як PDSA (Plan—Do—Study—Act, планувати—виконувати—вивчити—діяти) [24]. Крім того, він сформулював знамениті 14 принципів управління якістю, що містять нижче наведені положення, а саме:

- постійно удосконалюйте товари і послуги;
- прийміть нову філософію: відмовтеся від низької якості в усьому;
- відмовтеся від масового контролю;
- відмовтеся від партнерських відносин, заснованих тільки на ціні продукції: установіть довгострокові партнерські відносини, зменшіть кількість постачальників;
- постійно удосконалюйте систему виробництва й обслуговування;
- встановіть на підприємстві сучасне навчання;
- впроваджуйте сучасні методи керівництва: функції керівництва повинні бути зміщені від контролю кількісних показників до якісних;
- усуньте страх: сприяйте тому, щоб співробітники висловлювалися відкрито;
- усуньте бар'єри між підрозділами підприємства;
- відмовтеся від гасел, транспарантів і наставлянь для працівників;
- відмовтеся від кількісних оцінок роботи;
- підтримуйте почуття професійної гордості у співробітників;
- впроваджуйте на підприємстві систему освіти і самовдосконалення співробітників;
- приймайте будь-яку роботу, корисну для здійснення змін.

Уже у 50-і роки минулого століття Демінг почав упроваджувати свої принципи на японських підприємствах, що і сприяло появі недорогих і високоякісних японських товарів («японське диво»), які потіснили товари конкурентів на світовому ринку.

У цей же час побачила світ робота Дж. Юрана «Настанови з управління якістю», в якій була викладена тріада ідеї якості: планування якості, поліпшення якості, управління якістю.

Пізніше з'явилися роботи Каорі Ішікава (1962 р.), згідно з теорією якого якість — це не тільки якість продукту, але також післяпродажне обслуговування, якість управління, сама компанія і людське життя.

У 1964 р. П.Кросбі поклав початок поширенню концепції нульових дефектів, суть якої полягає в тому, що за якість не платять. Гроші доводиться платити за відсутність і нестачу якості, що і повинно бути предметом контролю [21].

За останній період у галузі управління якістю було чимало як практичних, так і теоретичних розробок, в яких можна виділити два ключових моменти:

- усе повинно робитися в інтересах клієнта, потреби якого Вам відомі;
- дешевше робити добре з першого разу.

У 1988 р. з ініціативи 14 провідних європейських підприємств був заснований Європейський фонд управління якістю (European Foundation for Quality Management — EFQM). Підприємства визнали можливість досягнення переваги в конкуренції на основі застосування TQM. У співробітництві з комісією Європейського співтовариства і Європейською організацією з якості (European Organization for Quality — EOQ) була розроблена Європейська модель. На основі цієї моделі з 1992 р. підприємства щорічно нагороджуються Європейською премією з якості, відомою сьогодні як модель досконалості EFQM [10].

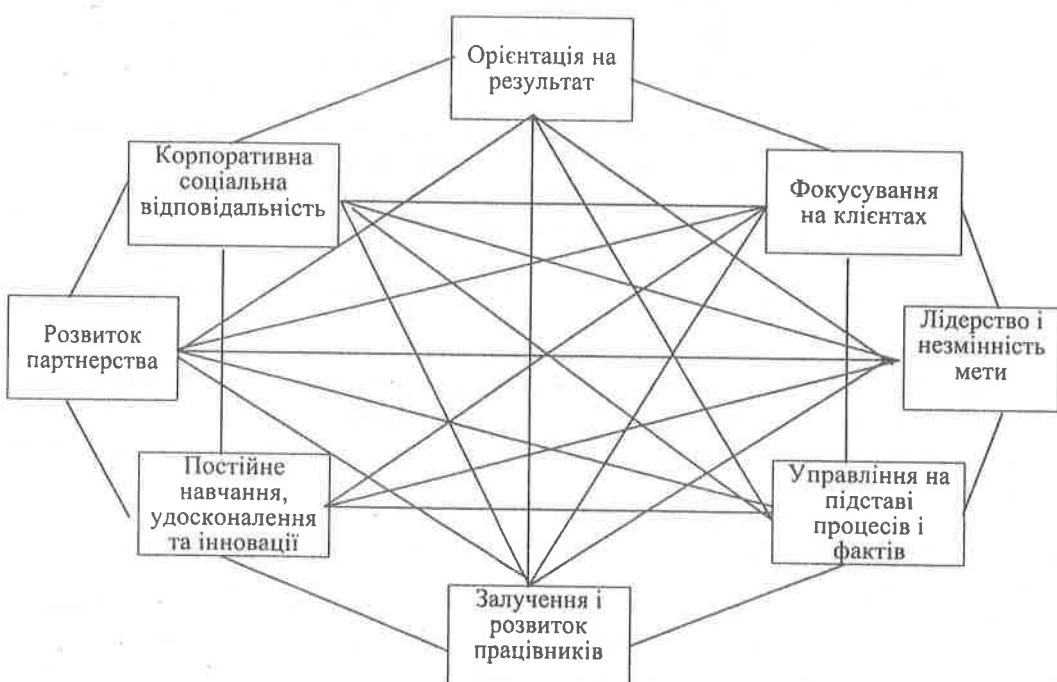
Основні принципи менеджменту моделі EFQM близькі до принципів TQM. Як видно зі схеми 1, вони формулюються у такий спосіб: орієнтація на результат, фокусування на клієнтах, лідерство і незмінність мети, управління на підставі процесів та фактів, залучення і розвиток працівників, безперервне навчання, удосконалення та інновації, розвиток партнерства, корпоративна соціальна відповідальність.

Остання версія моделі EFQM побачила світ у 2003 р. Як видно зі схеми 2, вона базується на дев'яти критеріях: перевага за ключовими результатами для клієнтів, співробітників та суспільства досягається через лідерство, що керує політикою і стратегією, які втілюються при посередництві людей, партнерстві, ресурсів та процесів [17]. Стрілки вказують на динамічний характер моделі і на те, що інновації та навчання допомагають поліпшувати джерела, які, у свою чергу, ведуть до поліпшених результатів. Терміни «джерела» і «результати»

Схема 1

Принципи концепцій TQM i EFQM

Джерело: власне опрацювання на підставі [12, 17]



використовуються для поділу критеріїв на дві категорії: «джерела» — це те, як функціонує організація, «результати» — які задачі вирішенні.

Під лідерством розуміється опрацювання місії, візії (ідеї щодо образу майбутнього фірми) та системи цінностей і загальної культури ділової досконалості. Це означає, що лідери персонально беруть участь у розробці, впровадженні та постійному вдосконаленні системи управління фармацевтичним підприємством, співробітничають зі споживачами, партнерами та суспільством, заохочують, підтримують та відзначають працівників підприємства.

Політика та стратегія базуються на сьогоднішніх і майбутніх потребах та очікуваннях зацікавлених сторін, на інформації, отриманій внаслідок оцінки ефективності, досліджень, навчання і творчої діяльності. Політика та стратегія постійно переглядаються й оновлюються, розповсюджуються і впроваджуються.

Людські ресурси плануються, управляються і вдосконалюються. Знання та компетенція персоналу визначаються, розвиваються і постійно підвищуються шляхом:

- залучення і надання йому повноважень;
- наявності діалогу між фармацевтичним підприємством та його працівниками;
- заохочення, визнання та піклування про персонал.

Партнерство і ресурси включають управління зовнішніми партнерськими стосунками, фінансами, нерухомістю, обладнанням та матеріалами, технологіями, інформаційними та інтелектуальними ресурсами.

У свою чергу, процеси систематично розробляються та управляються, вдосконалюються з використанням інновацій для повного задоволення споживачів та інших зацікавлених сторін шляхом проектування та розробки продуктів і послуг (у нашому випадку — лікарських засобів та виробів медичного призначення) на основі потреб та очікувань споживачів, виробництва, продажу й обслуговування продукції та послуг, управління зв'язками зі споживачами та їх розширення.

Результати, що стосуються працівників, споживачів і суспільства,ґрунтуються на показниках рівня сприйняття та ефективності основних результатів діяльності.

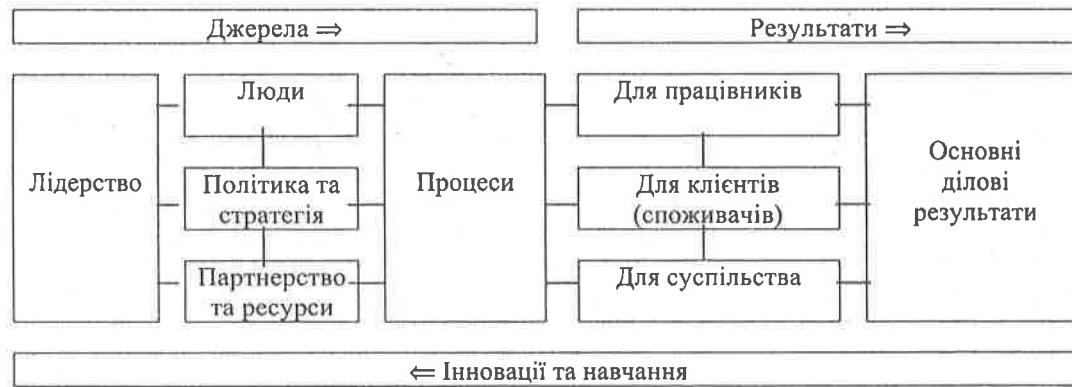
В основу моделі EFQM закладена логіка RADAR (Results — результати, Approach — підхід, Deployment — застосування, Assessment — оцінка, Review — перегляд) [12]. Згідно з цією логікою фармацевтичне підприємство в рамках процесу реалізації своєї політики та стратегії повинно:

- визначити результати, яких потрібно досягти;

Схема 2

Структура моделі EFQM

Джерело: [17]



- запланувати та розробити комплексний набір *підходів* для досягнення необхідних результатів як тепер, так і в майбутньому;
- систематично застосовувати підходи для забезпечення їх повного впровадження;
- *оцінювати* та *переглядати* наслідки реалізації підходів, ґрунтуючись на спостереженні та аналізі досягнутих результатів і накопиченому досвіді. Там, де це необхідно, — визначати, надавати пріоритети, планувати та впроваджувати вдосконалення.

До третьої групи нами віднесені стандарти міжнародної організації по стандартизації (International Standardizing Organization — ISO), яка існує з 1948 р. Відповідно до статуту метою ISO є сприяння розвитку стандартизації у світовому масштабі для полегшення міжнародного товарообміну і взаємодопомоги, а також для розширення співробітництва в галузі інтелектуальної, наукової, технічної та економічної діяльності [22].

Стандарти ISO серії 9000, створення яких було зумовлено, в основному, необхідністю зняття технічних бар'єрів, що перешкоджають формуванню світового ринку, вступили в дію у 1987 р. Основна їх концепція полягає у визначені набору вимог і рекомендацій до системи управління якістю організацій, причому одна з головних особливостей моделі ISO полягає в універсальності вимог. Таким чином, вимоги стандартів ISO можна застосовувати для будь-якої організації незалежно від її сфери діяльності, ринку, кількості працівників тощо. Найважливішими з нової версії стандартів ISO серії 9000, які побачили світ у 2000 р., є ISO 9000:2000 «Системи управління якістю. Основні положення та словник», ISO 9001:2001 «Системи управління якістю. Вимоги» і ISO 9004:2000 «Системи управління якістю. Настанови щодо поліпшення діяльності». Аналогічні стандарти прийняті в Україні.

Моделі TQM і стандарти ISO серії 9000 являють собою взаємодоповнюючі частини системного управління якістю. Але все-таки між стандартами ISO серії 9000 і концепцією TQM можна виділити ряд відмінностей, що наведені в таблиці.

#### *Відмінності стандартів серії ISO 9000 і TQM*

Джерело: [23]

ISO 9000	TQM
Немає необхідності фокусу на певного споживача	Фокус на певного споживача
Не інтегровано в корпоративну стратегію	Інтегрована стратегія компанії
Фокус на технічні системи і процедури	Фокус на філософію, концепції, інструменти і методологію
Залучення всіх співробітників не обов'язкове	Залучення всіх співробітників обов'язкове

І дійсно, при використанні стандартів ISO серії 9000 особлива увага приділяється забезпеченням відповідності систем менеджменту якості вимогам цих стандартів, що сприяє раціоналізації контрактних відносин і встановленню ряду технічних передумов щодо глобалізації ринку. При використанні ж моделей TQM увага концентрується на забезпечені задоволення споживачів і постійного поліпшення як менеджменту якості, так і його результатів [1].

Четверта група стандартів ґрунтуються на концепції моделювання чи реінжинірингу ділових або бізнес-процесів (BPR). Перша публікація про зазначену концепцію «Реінжиніринг роботи: не автоматизувати, а усувати» (Reengineering Work: Don't Automate, Obliterate) була опублікована в 1990 р. М.Хаммером у Harvard Business Review. Потім у 1993 р. ним у співавторстві з Дж.Чампі [3] була написана класична робота «Реінжиніринг корпорації».

## Маніфест революції у бізнесі» (Reengineering the Corporation: A Manifesto for Business Revolution).

До стандартів розв'язку задач моделювання складних систем відноситься родина методологій IDEF (Integrated Definition — об'єднане визначення), яка розроблена у США [2, 18]. За їх допомогою можна ефективно відображати й аналізувати моделі діяльності широкого спектра складних систем у різних розрізах. При цьому ширина і глибина обстеження процесів у системі визначається самим розроблювачем, що дозволяє не перевантажувати створювану модель залежими даними. На сьогодні до родини IDEF можна віднести такі стандарти:

IDEF0 — методологія функціонального моделювання;

IDEF1 — методологія моделювання інформаційних потоків усередині системи;

IDEF1X (IDEF1 Extended) — методологія побудови реляційних структур;

IDEF2 — методологія динамічного моделювання розвитку систем;

IDEF3 — методологія документування процесів, що відбуваються в системі;

IDEF4 — методологія побудови об'єктно-орієнтованих систем;

IDEF5 — методологія онтологічного дослідження складних систем;

IDEF6 — методологія використання раціонального досвіду проектування;

IDEF8 — методологія взаємодії користувача і системи;

IDEF9 — методологія урахування умов і обмежень;

IDEF14 — методологія моделювання обчислювальних мереж.

Особливістю розглянутої родини методологій є, по-перше, унікальна здатність «ставити питання» у процесі моделювання і, по-друге, нерозривний зв'язок графічних засобів (нотації), методології та, нарешті, технології. З цього погляду, родина IDEF є, мабуть, єдиною системою, що надає не тільки засіб відображення ділових процесів, але і методологію взаємодії «аналітик—фахівець», і, крім того, технологію створення проектів, що охоплює всі стадії «життєвого циклу» — від первинного аналізу до форми представлення остаточного проекту через поетапний процес створення діаграм і збереження версій.

Заключна, п'ята група стандартів управління — це корпоративні (інтегровані) системи (CSM), які ґрунтуються на інформаційних технологіях як невід'ємних частинах загального процесу управління підприємствами. Перші з них були розроблені у 70-х роках минулого століття. Найпоширенішими світовими стандартами серед них є на наш час такі моделі [7, 11, 19, 20]:

MRPI (Manufacturing Requirements Planning) — планування матеріальних потреб;

MRPII (Manufacturing Resource Planning) — планування ресурсів виробництва;

ERP (Enterprise Resource Planning) — планування ресурсів підприємства;

CSRP (Consumer Synchronized Resource Planning) — планування ресурсів, синхронізоване зі споживачем;

CRM (Customer Relationship Management) — управління взаєминами із клієнтами;

SCM (Supply Chain Management) — управління ланцюгами постачань;

CPM (Corporate Performance Management) — управління ефективністю бізнесу. Будується на основі даних, наданих системами ERP, CRM і SCM;

MES (Manufacturing Execution System) — управління виробничою діяльністю;

XRM (eXtended Relationship Management) — розширене управління взаєминами;

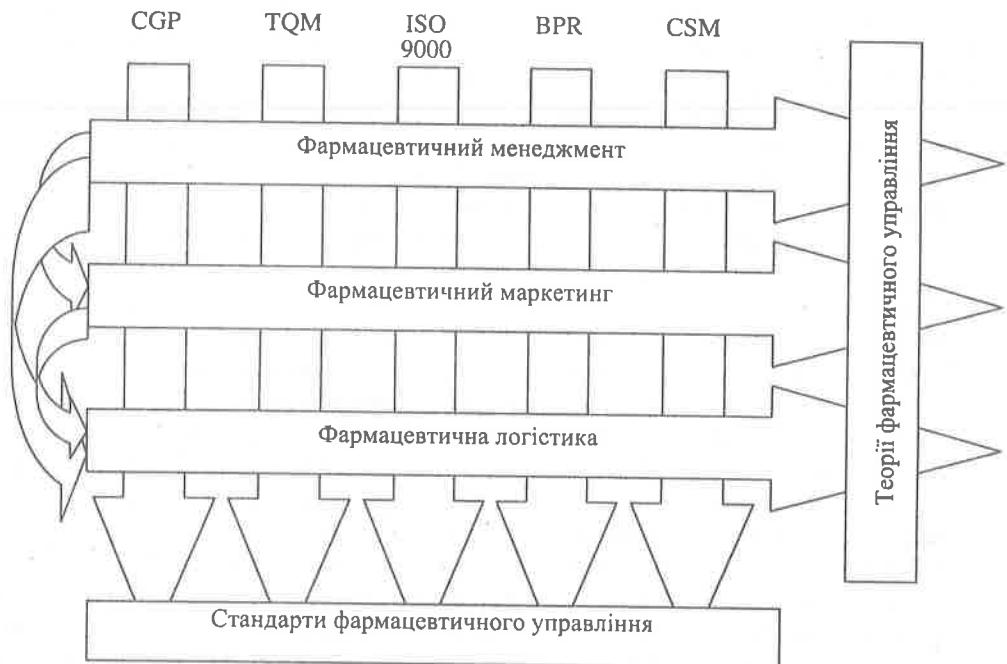
BSC (Balanced Scorecard) — збалансована система показників.

Взаємозв'язок п'яти груп стандартів і сучасних теорій управління промисловості нами у вигляді матриці (схема 3).

Схема 3

Матриця «теорії — стандарти фармацевтичного управління»\*

Джерело: власна розробка



\*CGP — Complex of Good Practices (комплекс належних практик), TQM — Total Quality Management (тотальне управління якістю), ISO 9000 — International Organization for Standardization (стандарти Міжнародної організації стандартизації серії 9000), BPR — Business Process Reengineering (реструктуризація ділових процесів), CSM — Corporative System of Management (корпоративні (інтегровані) системи управління).

Слід зазначити, що всі групи стандартів управління тією або іншою мірою пов’язані з діловими процесами підприємств. У випадку сертифікації за стандартами серії ISO 9000, а також впровадження систем TQM і BPR описання ділових процесів для фармацевтичного підприємства є обов’язковим атрибутом. У свою чергу, стандарти BPR і CSM потребують описання ділових процесів за допомогою спеціальних комп’ютерних програм (CASE засобів) за участю спеціально підготовлених фахівців, найчастіше з залученням консалтингових фірм. З позиції не разового, а безперервного удосконалення систем управління більшість вітчизняних фармацевтичних підприємств сьогодні фінансово та організаційно не в змозі впроваджувати ці стандарти.

Ураховуючи вищевикладене, нами була опрацьована зручна для сприйняття та аналізу методика моделювання ділових процесів фармацевтичних підприємств на основі функціонально-структурного і процесно-орієнтованого підходів [8].

Процес моделювання починається з підготовчого етапу, на якому проводиться збирання інформації, формулюється мета, точка зору подання майбутньої моделі та її передбачуване використання. Вибір мети здійснюється з урахуванням питань, на які повинна відповісти модель, а вибір точки зору — відповідно до обраної позиції, з якою буде описуватися система.

При збиранні інформації можуть використовуватися різні види опитування або анкетування експертів, спостереження за реальними процесами і власні знання.

Як видно з даних схеми 4, запропонована методика передбачає побудову моделі «як є» (as-is) на основі аналізу тих функцій, що характерні для фарма-

цевтичного підприємства, потім опрацювання моделі «як буде» (to-be), що показує, які функції варто здійснювати на даному підприємстві. Цей цикл повторюється раз за разом і являє собою безперервне удосконалення системи управління.

Побудова моделі управління фармацевтичним підприємством «як є» складається з двох взаємопов'язаних етапів: з опрацювання дерева функцій і на його основі — IDEF0-моделі фармацевтичного підприємства.

Формування дерева функцій забезпечується функціонально-структурним підходом і являє декомпозицію головної функції фармацевтичного підприємства, основної мети, чітко вираженої причини його існування. У процесі багаторівневої декомпозиції формують основні і додаткові функції, що реалізуються окремими підсистемами, а також макро- і мікрофункції окремих елементів, що знаходяться на різних рівнях функціонально-структурної організації підприємства.

Характерною особливістю цього етапу є використання вербальних чинників, що дає можливість спеціалістам різних структурних підрозділів фармацевтичного підприємства вільно описувати функціонування кожного підрозділу, користуючись зрозумілою і зручною термінологією. У процесі формування дерева функцій спеціалісти повинні дати також відповідь на такі питання:

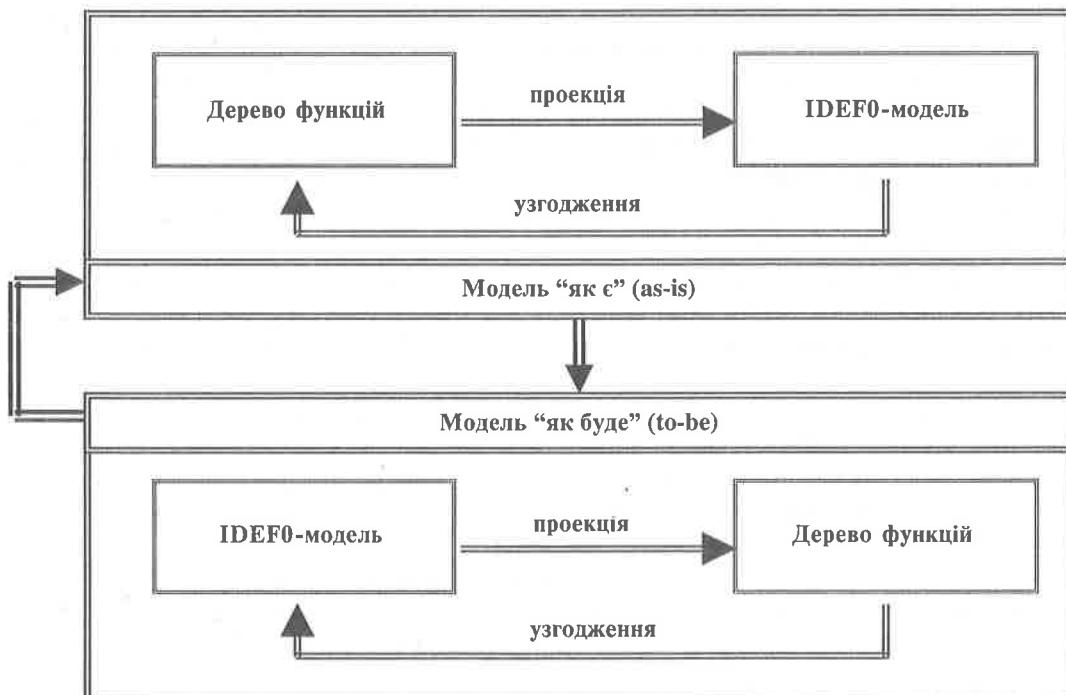
- Які ресурси (логістичні потоки) надходять у підрозділ?
- Хто є відповідальним за виконанняожної з функцій?
- Чим керується виконавець при реалізаціїожної з функцій?
- У чому полягають результати роботи підрозділу?

Після цього консультантом (експертом) фармацевтичного підприємства здійснюється побудова IDEF0-моделі, яка ґрунтуються на процесноорієнтованому підході. В його основу покладено графічні засоби, за допомогою яких досліджуване підприємство представляється у вигляді взаємопов'язаних функ-

Схема 4

*Алгоритм безперервного удосконалення управління фармацевтичним підприємством на основі запропонованої методики*

Джерело: власна розробка



ціональних (ділових) процесів. Іншими словами, IDEF0-модель являє собою сукупність діаграм, які, у свою чергу, складаються з взаємопов'язаних функціональних блоків, причому виходи одного блоку, як правило, є входами (механізмами, управлінням) іншого і навпаки.

Після узгодження чорнових варіантів дерева функцій та IDEF0-моделі усередині кожного конкретного підрозділу вони агрегуються консультантом у проект моделі «як є» фармацевтичного підприємства, в якій погоджуються всі вхідні та вихідні елементи. На цьому етапі фіксуються існуючі неузгодження між окремими структурними підрозділами. Далі робоча версія моделі «як є» знову проходить через ці підрозділи для подальшого узгодження і внесення необхідних коректив. У результаті отримують адекватну модель підприємства за принципом «як є». При цьому вона представляє фармацевтичне підприємство з позиції співробітників, що у ньому працюють і досконально знають усі нюанси, зокрема неформальні. Все це дозволяє одержати цілісне уявлення про те, як працює підприємство, починаючи від структурного підрозділу і закінчуючи фармацевтичним підприємством у цілому.

У подальшому цю модель повинні проаналізувати менеджери-аналітики з метою:

- пошуку «вузьких місць» в управлінні фармацевтичним підприємством;
- внесення змін у ділові процеси та оцінювання ступеня впливу пропонованих змін на існуючу функції;
- чіткого визначення розподілу потоків між операціями ділових процесів, що уможливить ефективність їх використання.

Шляхом бенчмаркінгу, тобто аналізу функціональної моделі «як є» порівняно з вимогами фармацевтичного ринку і кращою практикою успішних фармацевтичних підприємств, оцінюють існуючі процеси, виявляють відсутні процеси і ті, що вимагають оновлення, визначають джерела проблем (внутрішні та/або зовнішні), опрацьовують рекомендації стосовно запровадження нових та оновлення чинних бізнес-функцій.

Після побудови і верифікації моделі «як є» менеджери-аналітики повинні провести її якісне дослідження, оптимізацію, необхідну для побудови моделі «як бути». Для того, щоб визначити якість створеної моделі з погляду ефективності ділових процесів, її варто оцінити кількісно. Як критерії оцінки виступають вартісні показники робіт, так званий механізм обчислення витрат на основі виконуваних дій, тобто Activity-Based Costing (ABC) або функціонально-вартісний аналіз (ФВА). ABC — це метод, що застосовується для оцінки витрат і використовуваних ресурсів. Він допомагає розпізнати і виділити найдорожчі операції для подальшого аналізу.

Зазвичай ФВА застосовується для того, щоб зрозуміти походження вихідних витрат і полегшити вибір потрібної моделі процесів при реорганізації діяльності фармацевтичного підприємства. За допомогою вартісного аналізу можна розв'язати такі задачі, як визначення дійсної вартості виробництва лікарського засобу або посередницької послуги, визначення дійсної вартості підтримки клієнта, ідентифікацію найдорожчих процесів (тих, що повинні бути поліпшені в першу чергу). ABC дозволяє визначити витрати на виконання функцій і операцій будь-якого рівня деталізації і, на відміну від традиційних підходів оцінки витрат, він дає можливість точно оцінити, як виникають і розподіляються витрати всередині ділового процесу.

Підсумком оптимізації ділових процесів фармацевтичного підприємства є трансформування моделі «як є» у модель «як бути». При цьому процес трансформації відбувається у зворотному порядку: IDEF0-опис та його проекція на дерево функцій за узгодженням суперечливих місць.

Варто зазначити, що модель «як бути» є не дією, реалізованою у даний момент часу, а лише представленням таких дій. Вона може бути реалізована або ні. При тому модель оцінюється адекватністю, а не ефективністю, яка може бути лише у способі її реалізації. У кожен період часу можна говорити лише про очікувану корисність реалізації моделі «як бути». При цьому для перетворення діяльності фармацевтичного підприємства зі сценарію «як є» у сценарій «як бути» необхідно виявити розходження між ними. Спочатку ці розходження перераховуються у вигляді списку, а потім ранжируються у послідовності їх усунення.

Розглянутий алгоритм безупинного удосконалення управління фармацевтичним підприємством застосовується в разі поліпшення існуючої діяльності, оскільки запровадження нової діяльності, наприклад, відкриття оптовим фармацевтичним підприємством регіонального відділення, передбачає лише один етап, тобто формування дерева функції цього відділення з наступною побудовою IDEF0-моделі.

Таким чином, при опрацюванні складних проектів реструктуризації запропонована методика дозволяє наочно й ефективно відображати весь процес функціонування конкретного фармацевтичного підприємства у необхідному ракурсі.

## Висновки

1. Шляхом аналізу наукових публікацій зі стандартизації систем управління підприємствами обґрунтована їх класифікація і промодельований у вигляді матриці взаємозв'язок стандартів з теоріями фармацевтичного управління.

2. На підставі функціонально-структурного і процесноорієнтованого підходів запропонована зручна для сприйняття та аналізу методика моделювання ділових процесів фармацевтичного підприємства.

1. Альперин Л. /[http://www.big.spb.ru/publications/other/qm/ms\\_iso\\_proc\\_na\\_os\\_bussin.shtml](http://www.big.spb.ru/publications/other/qm/ms_iso_proc_na_os_bussin.shtml).
2. Верников Г. /<http://www.interface.ru/ca/idefo.htm>.
3. Все о реинжиниринге бизнес-процессов /<http://www.management.com.ua/bpr/bpr010.html>.
4. Всеобщее управление качеством: зачем оно нужно? /<http://standard.ru/articles/article02.phtml>.
5. Громова Л.И., Буракова М.А. /[http://www.farosplus.ru/index.htm?fp/fp\\_2\\_16/fp\\_2\\_16.htm](http://www.farosplus.ru/index.htm?fp/fp_2_16/fp_2_16.htm).
6. Громовик Б.П. // Еженедельник «Аптека». — 2003. — № 21 (392). — С. 85—86.
7. Громовик Б.П. // Фармац. журн. — 2002. — № 1. — С. 8—19.
8. Громовик Б.П. // Там же. — 2003. — № 5. — С. 7—17.
9. Громовик Б.П., Калинук Т.Г., Парновський Б.Л. та ін. // Там же. — 2003. — № 4. — С. 9—14.
10. Европейские премии /<http://www.tqm.spb.ru/europr.htm>.
11. Жданов Б. // Корпоративные системы. — 2003. — № 3. — С. 25—34.
12. Загальне управління якістю — шлях до досягнення високого рівня досконалості <http://www.management.com.ua/qm/qm004.html>.
13. КИСа: шаг десятый — качество и менеджмент /<http://quality.eup.ru/DOCUM/kisa10.html>.
14. Коваленко С.М., Лебединець В.О., Коваленко Св.М. Концептуальні основи систем управління якістю. Основоположні принципи міжнародного стандарту ISO 9000:2000. Навч. посібник. — Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2003. — Ч. I. — С. 22, 63.
15. Мерчандайзинг в аптечном учреждении. Заочная школа. Урок № 3 // Еженедельник «Аптека». — 2004. — № 3 (424). — С. 86.
16. Мерчандайзинг в аптечном учреждении. Урок № 1 // Там же. — 2003. — № 44 (415). — С. 86.
17. Модель Превосходства от Европейского Фонда Управления Качеством /<http://www.itsmportal.ru/articles/quality/2003/11/06-23printable.html>.
18. Норенков И.П. // Информационные технологии. — 1998. — № 2. — С. 6.
19. Окландер М.А., Халаміренко І.В. // Економіка: проблеми теорії та практики: Зб. наук. праць. — Вип. 145. — Дніпропетровськ: ДНУ, 2002. — С. 79—85.
20. Пилищук В. // Корпоративные системы. — 2003. — № 2. — С. 5—12.
21. Стадии развития философии качества /[http://ateh.by.ru/articles/a8\\_5.html](http://ateh.by.ru/articles/a8_5.html).
22. Стандарты ISO серии 9000 /[http://profif-club.kiev.ua/management/adm\\_qs9k.htm](http://profif-club.kiev.ua/management/adm_qs9k.htm).
23. Традиционный взгляд на TQM /<http://udc.com.ua/modules.php?op=modload&name=News&file=article&sid=136>.
24. Цикл Деминга (цикл PDCA) <http://deming.nm.ru/Theory/PonimanieObshego/PDSA.htm>.

*Б.П.Громовик*

## СТАНДАРТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО УПРАВЛЕНИЯ

Путем анализа научных публикаций по стандартизации систем управления предприятиями обоснована их классификация и промоделирована в виде матрицы взаимосвязь стандартов с теориями фармацевтического управления.

На основании функционально-структурного и процессноориентированного подходов предложена удобная для восприятия и анализа методика моделирования деловых процессов фармацевтического предприятия.

*B.P.Hromovuk*

## THE STANDARDS OF PHARMACEUTICAL MANAGEMENT

### SUMMARY

The classification of the standards of management systems of the pharmaceutical firms are offered. The model of interrelation of the standards and theories of pharmaceutical management is developed. Convenient for perception and analysis the method of modeling of business processes of the pharmaceutical firms are worked out.



УДК 615.1:339.138(07):658.8

*З.М.МНУШКО, д-р фармац. наук, проф.,  
Л.П.ДОРОХОВА, канд. фармац. наук, доц., С.А.КУЦЕНКО*

*Національний фармацевтичний університет*

## МЕТОДИКА ВИЗНАЧЕННЯ ТЯЖІННЯ АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДІВ ДО ОПТОВИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФІРМ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ КОМПОЗИЦІЇ НЕЧІТКИХ БІНАРНИХ ВІДНОШЕНЬ

При розробці логістичної стратегії оптової фармацевтичної фірми необхідно дослідити потенційних клієнтів (аптеки), вивчити їх вимоги та переважні критерії співпраці, з'ясувати, як вони можуть розподілятися в межах сегменту, району (полігону) обслуговування.

Для визначення оптовою фармацевтичною фірмою свого місця на ринку пропозиції, її позиціонування серед конкурентів-оптовиків слід проводити аналіз ринкового середовища, вимог учасників логістичного ланцюга.

Логістичне управління, ґрунтуючись на засадах системного підходу, вимагає скоординованої взаємодії усіх учасників (суб'єктів) логістичного ланцюга в єдиному технологічному процесі проходження потоків (матеріальних, фінансових, інформаційних тощо) з метою мінімізації сукупних витрат [5, 6].

Повна взаємодія, що є чітко скоординованою, можлива, якщо увесь логістичний ланцюг (ешелонований або гнучкий) разом працює як одна ціла система [4].

У реальних умовах фармацевтичного ринку устрій логістичних ланцюгів ґрунтуються, як правило, на засадах часткової або повної незалежності учасників (що є більш традиційним, еволюційно сталим явищем). У такому разі існує проблема, пов'язана з дослідженнями, які необхідно проводити оптовій фірмі для визначення схильності потенційних покупців-клієнтів до певного постачальника, з одного боку, та власної позиції оптової фірми серед інших постачальників-оптовиків, з другого [2, 3].

Методологія маркетингових досліджень передбачає комплексне застосування статистичних та експертних методів [1]. Однак використання статистич-

них методів, які потребують достовірної, достатньої, повної інформації, ускладнено відсутністю такої інформації або утрудненим доступом до корпоративних статистичних відомостей, звітів тощо.

При використанні опитувань виникає суб'єктивізм. Відповіді опитуваних потенційних клієнтів щодо схильності до співпраці або вже існуючого співробітництва з конкретним постачальником (оптовою фармацевтичною фірмою) можуть бути або некоректними внаслідок небажання давати щиру, вірну відповідь на питання стосовно конфіденційної, як на їх погляд, теми; або щирими стосовно назви конкретного постачальника, але цей вибір постачальника може не збігатися з його (клієнта) бажаннями та перевагами щодо переліку власних критеріальних вимог й уподобань. Тому виникає необхідність пошуку та застосування математично обґрунтованих непрямих методів багатокритеріальної оцінки в умовах нечіткості переваг клієнтів [7, 9].

З урахуванням наведеного аналізу досліджень і публікацій метою даної роботи є визначення критеріїв оцінки якості послуг комерційно-логістичного сервісу та розробка методики розрахунку тяжіння клієнтів (аптек) до оптових фармацевтических фірм на основі композиції бінарних нечітких відношень.

При виборі клієнтом логістичних систем використовуються показники, що в сукупності дають якісну оцінку як усієї системи, так і окремих її підсистем та компонентів. Завданням будь-якої логістичної системи є забезпечення своєчасної, надійної, з мінімальними витратами доставки потрібного товару до пункту призначення без втрат.

Вибір постачальника (як ланки логістичного ланцюга) і типу логістичної системи залежить від комплексу виконуваних функцій та критеріїв, що їх характеризують. Як критерії оцінок оптовиків-постачальників аптеками-клієнтами ми пропонуємо цінові, часові (термінові), іміджеві критерії та такі, що пов'язані з якістю виконання замовлення, надійністю постачальника тощо (табл. 1). Уся сукупність критеріїв повинна сприяти оперативній реалізації принципу «just in time» ( JIT).

**Таблиця 1**  
**Критерії оцінки оптових постачальників клієнтами-аптеками**

Критерії	Складові критерію
Іміджеві	Репутація оптовика
Цінові	Рівень цін на товари Умови оплати (попередня або відстрочка платежу) Система надання знижок з ціни
Пов'язані з надійністю постачальника	Ступінь надійності поставок Своєчасність поставок (на засадах JIT)
Часові	Мінімальна тривалість виконання замовлення (комплектування, транспортування тощо) Частота (періодичність) поставки Можливість моментальної поставки товару у будь-який час (святкові, вихідні дні, нічний час тощо)
Пов'язані з якістю виконання замовлення	Якість товару з точки зору забезпечення зберігання вантажів та запобігання можливим пошкодженням Гнучкість обслуговування щодо зміни у структурі замовлення та його оплаті (можливість оперативно змінювати якісні та кількісні параметри замовлення, можливість незапланованих поставок) Можливість скасування замовлення, повернення, обміну отриманого товару
Пов'язані з умовами поставки	Мінімальна партія поставки Механізм поставки (доставка постачальником або децентралізована поставка клієнтом)
Додаткові послуги	Отримання необхідних дозволів, сертифікатів, узгоджень, митне оформлення тощо

Розглянемо ситуацію, коли на регіональному ринку функціонують декілька оптово-посередницьких фармацевтичних фірм та аптек. З цією метою побудуємо нечітку модель, що ґрунтуються на двох бінарних нечітких відношеннях  $S$  і  $F$ . Перше з цих нечітких відношень буде ґрунтуються на двох базисних множинах  $X$  та  $Y$ , а друге — на двох базисних множинах  $Y$  та  $Z$ . У даному разі  $X$  описує множину оптових фармацевтичних постачальників, серед яких може здійснюватися розміщення замовлень,  $Y$  — множина критеріальних оцінок логістичного супроводження, а  $Z$  — це множина потенційних покупців-клієнтів (аптек). У даному контексті нечітке відношення  $S$  змістово описує комерційно-логістичне профілювання оптовиків, а  $F$  — комерційно-логістичне профілювання аптек-клієнтів.

**Математичні основи побудови моделі та розв'язання завдання [8, 9].** Якщо  $Q$  та  $R$  — конечні або безконечні бінарні нечіткі відношення, то нечітке відношення  $Q = \{\langle x_i, x_j \rangle, \mu_Q(\langle x_i, x_j \rangle)\}$  задане на декартовому добутку універсумів  $X_1 \times X_2$ , а нечітке відношення  $R = \{\langle x_j, x_k \rangle, \mu_R(\langle x_j, x_k \rangle)\}$  — на декартовому добутку універсумів  $X_2 \times X_3$ . Нечітке бінарне відношення, задане на декартовому добутку  $X_1 \times X_3$ , та позначене через  $Q \otimes R$ , є композицією бінарних нечітких відношень  $Q$  та  $R$ , а його функція приналежності визначається виразом

$$\mu_{Q \otimes R}(\langle x_i, x_k \rangle) = \max_{x_j \in X_2} \{ \min \{ \mu_Q(\langle x_i, x_j \rangle), \mu_R(\langle x_j, x_k \rangle) \} \} \text{ для } \forall \langle x_i, x_k \rangle \in X_1 \times X_3.$$

Визначена таким чином композиція бінарних нечітких відношень є (*max-min*)-композицією або максмінною згорткою нечітких відношень.

Можна також використати альтернативні операції композиції двох бінарних нечітких відношень. Нечітке бінарне відношення, задане на декартовому добутку  $X_1 \times X_3$ , і позначене через  $Q * R$ , є (*max-\**)-композицією бінарних нечітких відношень  $Q$  та  $R$ , а його функція приналежності визначається виразом

$$\mu_{Q * R}(\langle x_i, x_k \rangle) = \max_{x_j \in X_2} \{ \mu_Q(\langle x_i, x_j \rangle) * \mu_R(\langle x_j, x_k \rangle) \} \text{ для } \forall \langle x_i, x_k \rangle \in X_1 \times X_3.$$

В (*max-prod*)-композиції замість операції «\*» використовується операція алгебраїчного множення.

Наприклад, на фармацевтичному ринку функціонує п'ять оптових посередників  $X = \{x_1, x_2, x_3, x_4, x_5\}$ , оцінити якість логістичного сервісу яких можна за певними критеріями (типи критеріїв наведено в табл. 1.)  $Y = \{y_1, y_2, y_3, y_4, y_5, y_6, y_7\}$ , та діє десять аптек-клієнтів  $Z = \{z_1, z_2, z_3, z_4, z_5, z_6, z_7, z_8, z_9, z_{10}\}$ .

Конкретні значення функцій приналежності  $\mu_S(\langle x_i, y_j \rangle)$  та  $\mu_F(\langle x_i, z_k \rangle)$  розглянутих нечітких відношень визначалися на основі експертних оцінок. Відповідно, в табл. 2 наведено оцінки експертами наявного рівня складових комерційно-логістичного обслуговування клієнтів оптовими посередниками, а в табл. 3 — оцінки аптеками-клієнтами (або експертами) бажаного рівня складових комерційно-логістичного обслуговування аптек оптовиками. При цьому обслуговування за кожним критерієм окремо оцінюється за шкалою від 0 до 1, де більший показник відповідає кращому рівню обслуговування.

Розрахуємо (на основі значень, наведених у табл. 2, 3) значення функцій приналежності композиції, наприклад,  $\mu_{Q \otimes R}(\langle x_i, y_j \rangle) = 0,7$ . Спочатку визначаємо мінімальні значення функції приналежності всіх пар елементів першого рядка табл. 2 та першого стовбура табл. 3, а саме:  $\min \{0,7, 0,8\} = 0,7$ ,  $\min \{0,7, 0,4\} = 0,4$ ,  $\min \{0,9, 0,4\} = 0,4$ ,  $\min \{0,7, 0,5\} = 0,5$ ,  $\min \{0,6, 0,6\} = 0,6$ ,  $\min \{0,7, 0,6\} = 0,6$ ,  $\min \{0,5, 0,2\} = 0,2$ . Після цього знаходимо максимальне з семи отриманих значень, яке і буде остаточним шуканим значенням функції приналежності:  $\mu_{Q \otimes R}(\langle x_i, y_j \rangle) = \max \{0,7, 0,4, 0,4, 0,5, 0,6, 0,6, 0,2\} = 0,7$ . Інші значення функції приналежності, наведені в табл. 4, розраховуються аналогічно. Теоретично вони можуть коливатися в межах від 0 до 1.

Таблиця 2

Нечітке відношення  $S$  профілювання оптових фірм

Оптовий посередник (множина X)	Критерії оцінки комерційно-логістичного обслуговування (множина Y)						
	цінові	іміджеві	часові	надійності	якості	умови поставки	додаткові послуги
№ 1	0,7	0,7	0,9	0,7	0,6	0,7	0,5
№ 2	0,9	0,5	0,5	0,6	0,6	0,4	0,4
№ 3	0,3	0,9	0,8	0,8	0,8	0,5	0,6
№ 4	0,4	0,8	0,8	0,7	0,8	0,6	0,5
№ 5	0,6	0,6	0,7	0,5	0,5	0,6	0,7

Таблиця 3

Нечітке відношення  $F$  профілювання аптек-клієнтів

Критерії оцінки (множина Y)	Потенційні покупці-клієнти оптових фірм (аптеки) (множина Z)									
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	№ 9	№ 10
Цінові	0,8	0,8	0,3	0,5	0,4	0,8	0,8	0,6	0,7	0,7
Іміджеві	0,4	0,8	0,8	0,6	0,7	0,8	0,4	0,6	0,8	0,3
Часові	0,4	0,4	0,8	0,6	0,7	0,6	0,4	0,2	0,9	0,1
Надійності	0,5	0,7	0,7	0,6	0,7	0,6	0,4	0,7	0,5	0,8
Якості	0,6	0,6	0,8	0,5	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7	0,4
Умови поставки	0,6	0,2	0,6	0,5	0,8	0,6	0,8	0,2	0,8	0,3
Додаткові послуги	0,2	0,1	0,5	0,5	0,6	0,5	0,7	0,3	0,8	0,8

Таблиця 4

Нечітка композиція двох вихідних відношень

Оптовий посередник (множина X)	Потенційні покупці-клієнти оптових фірм (аптеки) (множина Z)									
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	№ 9	№ 10
№ 1	0,7	0,7	0,8	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,9	0,7
№ 2	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,8	0,8	0,6	0,7	0,7
№ 3	0,6	0,8	0,8	0,6	0,8	0,8	0,8	0,7	0,8	0,8
№ 4	0,6	0,8	0,8	0,6	0,8	0,8	0,8	0,7	0,8	0,7
№ 5	0,6	0,6	0,7	0,6	0,7	0,6	0,7	0,6	0,7	0,7

Отримані результати можна інтерпретувати як тяжіння споживачів-клієнтів до постачальників, при цьому більше числове значення  $= \mu_Q * R(\langle x_p, x_k \rangle)$  характеризує з боку споживача сильнішу схильність до певного постачальника, а з боку постачальника — більшу потенційну можливість звернення споживача до нього.

Таким чином, максимальне значення у стовпці табл. 4 для певної аптеки визначає посередника, до якого вона буде звертатися (співвідношення характеристик елементів логістичного обслуговування у цього постачальника є найбільш близьким до вимог даної аптеки як клієнта). Якщо максимальних значень декілька, аптека може звернутися до будь-якого з відповідних постачальників.

З іншого боку, постачальник може розраховувати на звернення до нього тих клієнтів (аптек), для яких значення його якості обслуговування (у сповідчику для конкретної аптеки) є максимальним або одним з максимальних.

Аналізуючи дані, наведені в табл. 4, за наведеними вище правилами, можна зробити певні висновки.

Співвідношення вимог клієнтів № 1, № 9, № 10 змушують їх звертатися лише до одного постачальника (№ 2, № 1, № 3 відповідно). З іншого боку, клієнтів № 2, 3, 6, 7, 8 однаково задовольняють умови обслуговування кількох (трьох) постачальників одночасно. Для таких клієнтів може бути необхідним додаткове дослідження їх переваг. Клієнт № 5 буде звертатися до посередника № 3 або № 4. Для клієнта № 4 взагалі всі постачальники виявились однаковими та не дуже прийнятними.

Найбільш привабливими для аптек у цілому є оптові фірми № 3 та № 4, що можуть залистати до шести і до п'яти клієнтів відповідно. Фірми № 1 і № 2 мають задовільну привабливість (до трьох та чотирьох клієнтів відповідно).

Фірма № 5 при таких параметрах обслуговування та вимогах клієнтів виявляється неконкурентоспроможною, бо практично взагалі не матиме клієнтів.

Таким чином, результати розрахунків дають можливість аптекам обрати найприйнятніших постачальників, а посередникам — визначити можливих клієнтів та зробити певні висновки щодо рівня компонентів обслуговування.

## Висновок

Запропоновані критерії якості комерційно-логістичного обслуговування дозволяють досить повно та докладно описати основні умови та характеристики надання послуг.

Використовуючи нечіткі відношення профілювання оптових фірм, аптек-клієнтів та їх композицію, отримано розподіл (тяжіння) аптек-споживачів до оптових фармацевтичних фірм. Ці результати можуть бути застосовані у подальших діях оптових посередників для зміцнення свого стану на ринку та удосконалення діяльності в конкурентних умовах.

Для практичного використання розроблено комп'ютерну програму, яка дозволяє робити розрахунки для довільного числа клієнтів, фірм та критеріїв.

Нами здійснюються дослідження у напрямку застосування теорії нечітких множин для розв'язання теоретичних та практичних питань, що виникають при забезпеченні прийняття науково обґрунтованих логістичних рішень суб'єктами фармацевтичного ринку. Також передбачається використання нейронних мереж та генетичних алгоритмів для завдань аналізу, прогнозування та прийняття рішень на фармацевтичному ринку.

1. Голубков Е.П. Маркетинговые исследования: теория, методология и практика. — М.: Финпресс, 1998. — 415 с.
2. Громовик Б.П. // Фармац. журн. — 2001. — № 1. — С. 4—11.
3. Громовик Б.П. // Там же — 2002. — № 1. — С. 8—19.
4. Николайчук В.Е., Кузнецов В.Г. Теория и практика управления материальными потоками (логистическая концепция). — Донецк: КИТИС, 1999. — 218 с.
5. Ansoff H.I. The New Corporate Strategy. — New York.: John Wiley&Sons, 1999. — 414 p.
6. Ronald H. Ballou Basic business logistics. — New York, 1997. — 438 p.
7. Ross T.J. Fuzzy logic with engineering applications. — McGraw-Hill, 1995. — 600 p.
8. Takagi T., Sugeno M. // IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics. — 1995. — Vol. 15, № 1. — P. 116—132.
9. Zadeh L.A. Fuzzy logic // IEEE Transactions on Computers. — 1988. — Vol. 21, № 4. — P. 83—93.

Надійшла до редакції 09.04.2004.

*З.Н.Мнушко, Л.П.Дорохова, С.А.Куценко*

**МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЯГОТЕНИЯ АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ  
К ОПТОВЫМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ФИРМАМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПОЗИЦИИ  
НЕЧЕТКИХ БИНАРНЫХ ОТНОШЕНИЙ**

Предложен алгоритм расчета тяготения аптек к оптовым посредникам на основе методов теории нечетких множеств. При этом использованы критерии качества коммерческо-логистического обслуживания, описывающие основные условия и характеристики предоставления услуг. Приведен пример численных расчетов и анализа полученных результатов.

*Z.M.Mnushko, L.P.Dorokhova, S.A.Kutsenko*

**METHOD OF DETERMINATION OF PHARMACY ESTABLISHMENTS GRAVITATION  
TO WHOLESALE PHARMACEUTICAL FIRMS WITH THE USE OF COMPOSITION OF FUZZY  
BINARY RELATIONS**

## SUMMARY

The algorithm of calculation of pharmacies gravitation to the wholesale mediators on the basis of methods of the fuzzy set theory has been offered. The criteria of commercial-logistic service quality, describing basic terms and descriptions of grant of services, are thus used. The example of numeral calculations and analysis of the got results has been described.



# ФАРМАЦЕВТИЧНІ КАДРИ

---

УДК 615:614.2

*М.С.ПОНОМАРЕНКО, д-р фармац. наук, проф.,  
В.В.ОГОРОДНИК, канд. фармац. наук, ЯНОШ САБО, канд. економ. наук*

*Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика,  
Представництво заводу «Гедеон Ріхтер» в Україні*

## ДЕЯКІ АСПЕКТИ УДОСКОНАЛЕННЯ ДІЯЛЬНОСТІ КЕРІВНИКА

На всіх етапах розвитку України як держави актуальними були питання, пов'язані з діяльністю керівників різних рівнів. Підтвердженням цьому є численні публікації, державні документи, навчальні посібники, методичні рекомендації, а також численні семінари-тренінги, курси підвищення кваліфікації та інші форми навчання керівників. За багатьма позиціями вимоги до керівників у різні часи збігаються і не залежать від етапу розвитку держави, стану економіки, політики, що провадиться, тощо. Однак у ряді випадків до керівників можуть ставитися і нові вимоги на доповнення до існуючих, тобто керівник повинен знати, як і коли реформувати керовану ним систему, вміти переконати колектив у необхідності, корисності і важливості пропонованих змін.

Актуальність питань удосконалювання організації управління пов'язана з нижченаведеними факторами. По-перше, дієвість й ефективність економічного механізму багато в чому залежать від організованості керівника, налагодженості ділових зв'язків, чіткості роботи ланок управління на всіх рівнях.

По-друге, складові елементи організаційної діяльності, такі як дисципліна, відповідальність, ретельність, розпорядливість, безпосередньо визначають якість роботи, ефективність прийнятих рішень, рівень організації праці, виробництва й управління.

По-третє, від організації роботи всіх структурних ланок залежить успішне досягнення поставленої мети на основі оцінки умов, конкретної обстановки, можливостей застосування тих або інших методів.

У сучасних умовах значно зростає роль керівників усіх рівнів. Їхня діяльність насамперед повинна бути спрямована на те, щоб забезпечити процеси нормального функціонування і розвитку системи управління [1].

На даному етапі повинна бути посилена вимогливість до керівних кадрів і чітко встановлена відповідальність працівників управління за результати їхньої особистої діяльності і роботи очолюваних ними підприємств. Необхідно за конодавчо забезпечити збалансованість прав і обов'язків керівника з визначену самостійністю у прийнятті рішень і впливу на колектив.

У практиці управління застосовуються три основні групи методів впливу на підлеглих: економічні, організаційні та соціально-психологічні.

Сьогодні, щоб бути справжнім керівником, уже мало мати тільки відповідну професійну підготовку. Успіх діяльності керівника визначається не лише його професійними знаннями, але й особистими якостями, здатністю налагодити контакт і взаєморозуміння з підлеглими. Інтенсивна економіка в умовах ринкових відносин прямо пов'язана з новим стилем керівництва і новими уявленнями про шляхи і можливості розвитку підприємства, галузі та країни у цілому.

Сучасно економічно мислити означає:

- мислити переважно категоріями інтенсивного розвитку;
- бачити перспективу через застосування сучасних досягнень науки і техніки, постановку справи і використання новітніх інформаційних технологій;
- збалансовано і системно підходити до проблем розвитку економіки та вирішення завдань, що виникають у процесі діяльності;
- мати чітке уявлення про позитивні та негативні сторони будь-якого процесу, враховувати їх у своїй діяльності заради кінцевого результату;
- складати конкретні плани, щоб їх реалізація давала можливість одержувати очікувані результати.

До ключових питань організаційного характеру відносяться:

- поліпшення методів і стилю керівництва з урахуванням ситуації, що склалася в економіці й у країні в цілому;
- підвищення персональної відповідальності працівників і виконавської дисципліни;
- чітка і дійова постановка контролю за виконанням прийнятих рішень;
- підвищення організованості і злагодженості роботи в усіх структурних ланках;
- дотримання трудової дисципліни, порядку, організованості;
- посилення вимогливості до керівних кадрів.

Чимало керівників підтверджують висновки вчених про те, що, практично не залишаючи додаткові матеріальні, трудові та фінансові ресурси, а лише навівши порядок в системі управління, можна значно піднести продуктивність праці, зменшити напруженість у роботі. Раніше, на різних етапах розвитку економіки, переважали екстенсивні методи, які вимагали велику кількість людей і техніки. А з розвитком нових виробничих та інформаційних технологій на перший план вийшли інтенсивні методи. Все це можливе за умов використання прийомів раціонального менеджменту й сучасних методів управління. У ряді випадків скорочення кількості працівників не тільки не знижує продуктивності праці, але і підвищує цей показник за рахунок проведення організаційних заходів.

Складність поняття «організаційні методи управління» обумовлена неоднозначністю поняття «організація». У цьому зв'язку варто виділити три основних значення поняття «організація».

По-перше, воно виражає різні державні, суспільні, промислові, виробничі, міжнародні й інші утворення. З одного боку, існують визначені організаційні форми (комітет, міністерство, союз, суспільство, підприємство, фірма, об'єднання, товариство, служба, відділ, управління), з іншого — спеціалізована діяльність (будівельна, торговельна, міжнародна тощо).

По-друге, поняття «організація» використовується як сукупність дій для досягнення мети, реалізації завдань, що дозволяють щось зробити, вирішити, підготувати, налагодити, об'єднати, спрямувати, врегулювати.

По-третє, це поняття застосовується для характеристики якості взаємозв'язку, взаємодії, упорядкованості елементів і частин системи, якої мають досягти або вже досягли.

У такому разі можна вважати, що значення організаційних методів полягає у створенні системи, керуванні й удосконалуванні організації управління нею або в разі неефективності її розформуванні.

Керівник повинен опановувати методи і засоби орієнтації, тобто вміти зорієнтуватися в закладі, установі, у роботі, для чого:

- установити елементи, з яких складається заклад чи установа, робота, виробництво;
- визначити послідовність (часову і просторову) розташування елементів і провести аналіз зв'язків між ними.

Часто використовуються такі методи, як організаційний аналіз і організаційне проектування.

Організаційний аналіз — це сукупність засобів, що дозволяють вивчити і дослідити ту або іншу систему (об'єднання, підприємство) чи підсистему або окремий елемент системи. Організаційний аналіз дозволяє керівнику визначити рівень (якість) організованості системи, виявити наявні відхилення і розробити відповідні рекомендації.

Організаційне проектування — це удосконалювання організації роботи підприємства, організації, установи на науковій основі. Воно дозволяє додати всій системі у цілому або її частинам обґрунтований розрахунковий характер. Велике значення в діяльності керівника має вміння здійснити при необхідності реорганізацію підприємства — змінити тією або іншою мірою співвідношення між його елементами для досягнення якісних зрушень.

Особливість роботи керівника полягає в тому, що виробничі, економічні, технічні та соціальні завдання він вирішує переважно в організаційному аспекті, впливаючи на людей. І тут велике місце займають розпорядчі, або, як їх ще називають, адміністративні методи (письмові та усні накази і розпорядження тощо), які мають низку специфічних рис. По-перше, ці методи використовуються керівниками залежно від наданих їм прав. Наприклад, наказ може видати тільки керівник, а розпорядження — його заступник, завідувач відділом і т. ін.

По-друге, ці методи спрямлюють прямий, безпосередній вплив на керований об'єкт, на завдання, порядок, терміни виконання, ресурси, однозначне вирішення ситуації, проблеми, питання.

По-третє, розпорядчі методи обов'язкові для виконання. Невиконання наказів і розпоряджень розглядається як порушення дисципліни і тягне за собою накладення стягнення.

По-четверте, застосування розпорядчих методів припускає перевірку виконання заходів, зазначених в наказах і розпорядженнях.

Отже, наказ — це різновид управлінського рішення відносно будь-якої ситуації, проблеми, завдання. Підготувати і видати наказ — це перший крок; реалізувати його — другий. В елітності цих кроків полягає сила розпорядчих методів.

Практика управління виробництвом виявила таку залежність: чим вище рівень (якість) організації праці, виробництва, управління, тим менше видається письмових наказів. Надмірна кількість наказів послаблює силу їх впливу, перетворюючи у формальні акти, збільшує обсяг роботи в управлінському апараті.

І ще на одну обставину слід звернути увагу: чим більше наказів видається, тим більша ймовірність появи взаємовиключаючих пунктів, неузгоджених заходів, термінів, порушень принципу матеріальної і часової забезпеченості наказів.

Обґрунтованість наказів, як правило, розглядають насамперед з юридичних позицій, тобто їх зміст має відповідати правовим нормам. Поряд з правою обґрунтованістю розрізняють ресурсну обґрунтованість наказів, наявність чи виділення матеріальних, трудових, фінансових і часових ресурсів для виконання наказу. Видати наказ без відповідного ресурсного забезпечення — заздалегідь приректи його на невиконання або часткове виконання.

Зацікавлена у результаті своєї праці людина вже сприймається не як простий виконавець, а як активна складова, що відіграє найважливішу роль в роботі підприємства, фірми і прагне включити у цей процес інших працівників, бо без їх участі не можна буде одержати бажаних результатів. Саме ця позиція має бути пріоритетною в колективі. Утвердження даного постулату повинно стати прерогативою і заслугою керівника.

Ефективна діяльність будь-якого об'єднання, підприємства неможлива без належного рівня виконавської дисципліни, яка включає своєчасне вдале виконання наказів, розпоряджень, вказівок керівників, що забезпечується високою кваліфікацією, досвідом, творчим підходом та ініціативою виконавців.

Для забезпечення високої виконавської дисципліни необхідні такі умови:

— чітке встановлення термінів виконання завдань і заходів, зазначених у наказах, і суворий контроль за їх дотриманням та виконанням. Фахівці вважають, що при відсутності системи контролю вчасно виконується лише 50–65 % завдань і заходів, про які йдеться у наказах;

— усвідомлення виконавцями необхідності виконання поставлених завдань;

— визначення персональної відповідальності виконавців за їх виконання;

— установлення виконавцям заохочень за своєчасне або дострокове та якісне виконання завдань і проведення заходів.

Розповсюдженим засобом адміністративного керування є письмові накази. Весь процес підготовки, реалізації та контролю за виконанням наказів повинен бути підпорядкований керівнику, тобто бути керованим. Питання полягає в тому, чи вдається керівнику домогтися такого положення речей чи ні.

Для самоперевірки керівникам можна рекомендувати нижче наведений перелік питань.

1. Чи можете Ви визначити приблизну трудомісткість (у днях або годинах), необхідну для виконання виданого Вами наказу?

2. Чи обґрутований виданий наказ юридично?

3. Чи має виданий наказ ресурсне забезпечення?

4. Які попередні накази потрібно скасувати при виданні даного наказу?

5. Як вводитиметься виданий наказ у життя?

6. Які заходи слід вжити для виконання виданого наказу?

7. Які порушення та відхилення можливі при виконанні виданого наказу?

8. Якою має бути система контролю виконання виданого наказу?

9. Чи досягнуті очікувані Вами результати, передбачувані при виданні наказу або розпорядження?

10. Чи можете Ви оцінити ефект від уже виконаного наказу?

Якщо керівник дає компетентні і конструктивні відповіді на всі питання, то можна вважати, що він керує процесом підготовки, реалізації та контролю за виконанням наказів. Якщо ж йому важко відповісти на зазначені питання, то є підстава вважати, що цим процесом він не керує.

Наведений перелік питань було запропоновано слухачам курсів підвищення кваліфікації провізорів-організаторів. Відповіді фахівців на них були найрізноманітніші, у т.ч. такі:

— ураховував усі поставлені питання;

— частково враховував поставлені питання;

— при виданні наказу керувався його доцільністю;

— підлеглі повинні виконувати будь-який наказ керівника.

Після детального обговорення всіх запитань і відповідей з усією групою слухачів з'ясувалося, що переважна їх частина розуміє необхідність ураховувати всі поставлені питання перед виданням наказів та розпоряджень. Для такої зміни думки з даного питання потрібні були досить вагомі, логічно, економічно і юридично обґрутовані аргументи викладачів та колег.

Поряд з письмовими широко використовуються усні накази, що є своєрідним способом комунікації в системі управління, відносин «керівник—підлеглий», «керівник вищестоящий — керівник нижчестоящий».

Що ж до використання усних наказів, та можна навести деякі рекомендації, що зарекомендували себе на практиці:

— видані накази повинні бути чітко викладені, щоб виконавець відразу зрозумів, що і як він має робити, і зайвий раз не звертався до керівника за роз'ясненнями та уточненнями, забираючи в нього час;

— керівнику корисно перевірити, чи правильно виконавець зрозумів наказ, бо неправильне розуміння наказу може привести до перекручування інформації і неправильних дій;

— перед тим, як віддати усний наказ, керівнику важливо переконатися в тому, що цей наказ не суперечить іншим.

Практика показує, що знань, отриманих у вузі, не може вистачити на всю трудову діяльність працівника, яка триває десятки років. Ці знання повинні поповнюватися, а іноді навіть виникає необхідність одержання освіти і в інших вищих навчальних закладах. Така практика існує і в нашій країні, і в інших країнах світу. Але керівник не завжди може і повинен іти цим шляхом. Для успішної діяльності очолюваної ним структури необхідно використовувати знання фахівців, що є у штаті, вміти добирати цих фахівців, працювати з документами, підтримувати ділові зв'язки з іншими організаціями й установами, які можуть дати професійні відповіді на питання, що виникли.

## Висновки

1. Установлено фактори, що показують актуальність питань удосконалювання організації керування в умовах формування нових взаємин.

2. Показана необхідність для керівників мати чітке уявлення про питання структурної організації підприємства, про організаційні методи керування, методи впливу на колектив, методи сучасного економічного мислення, волонтирівські методами орієнтації тощо.

3. Запропоновано список запитань для самоперевірки керівника з метою визначення його компетентності і здатності керувати і контролювати процесами, що відбуваються на підприємстві.

1. Громовик Б.П., Калинюк Т.Г., Парновський Б.Л. та ін. // Фармац. журн. — 2003. — № 4. — С. 9—14.

Надійшла до редакції 04.11.2003.

*Н.С.Пономаренко, В.В.Огородник, Янош Сабо*

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ РУКОВОДИТЕЛЯ

Показана актуальность и необходимость совершенствования организационных методов управления, выявлены факторы, подтверждающие эту актуальность. Новые условия работы руководителя, предприятия и трудового коллектива требуют интенсивных методов развития и организаций. Предлагаемый перечень вопросов для самооценки деятельности руководителя поможет ему самому решить вопрос о том, как он управляет организационными процессами на возглавляемом им предприятии.

*M.S.Ponomarenko, V.V.Ogorodnik, Janos Szabo*

## SOME ASPECTS IN ACTIVITY OF THE CHIEF ON PERFECTION

### SUMMARY

The urgency and necessity of perfection of organizational methods of management is shown, the factors confirming this urgency are revealed. The new conditions of work of the chief, enterprise and labour collective require (demand) intensive methods of development and organization. The offered list of questions for a self-estimation of activity of the chief will help it(him) to solve the problem on that as it(he) operates organizational processes at the enterprise, headed by him(it).

# ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

УДК 614.27:681.3

О.Б.БЛАВАЦЬКА, канд. фармац. наук, доц.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

## ПРАВОВІ ПРОБЛЕМИ ЗАПРОВАДЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ В УКРАЇНІ

Останнім часом особливої актуальності набуває запровадження елементів фармацевтичної опіки у практичну діяльність аптечних закладів. Про це неодноразово повідомлялось у фаховій періодиці та доповідалося на конференціях [2, 3, 5–10].

У 1994 р. Все світня Асамблея охорони здоров'я прийняла резолюцію «Роль фармацевта у здійсненні переглянутої стратегії ВООЗ у сфері лікарських засобів», в якій було відзначено, що фармацевт може виконувати ключову роль у суспільній охороні здоров'я, особливо у сфері лікарських засобів. Ця Асамблея закликала фармацевтів «надавати інформативну й об'єктивну консультаційну допомогу населенню із застосуванням лікарських засобів».

У цьому ж 1994 р. ВООЗ визначила концепцію належної аптечної практики, елементом якої є фармацевтична опіка. Основною метою професійної діяльності належна аптечна практика визначає, насамперед, підвищення ефективності та безпеки медикаментозної терапії конкретних хворих.

Вперше термін «фармацевтична опіка» був сформульований у Токійській декларації, прийнятій Конгресом Міжнародної федерації фармацевтів у 1994 р. Фармацевтична опіка кваліфікувалась як комплекс заходів, пов'язаних з безпечним та ефективним використанням ліків внаслідок професійного керування процесом фармакотерапії за участю провізора. Подальший розвиток фундаментальні положення фармацевтичної опіки знайшли, зокрема, у рішеннях 62-го Конгресу Міжнародної федерації фармацевтів (Ніцца, 2002).

З урахуванням особливостей соціально-економічного розвитку країн NIS (New Independent States — нових незалежних держав) ВООЗ адаптувала свої загальні положення і рекомендації «Model rules for the pharmaceutical care» [2, 3] і запропонувала спеціальне керівництво з розробки і запровадження стандартів належної аптечної практики (у т.ч. і фармацевтичної опіки) для цих країн.

За визначенням І.А.Зупанця, *фармацевтична опіка* — це комплексна програма взаємодії провізора і пацієнта та провізора і лікаря протягом усього періоду фармакотерапії, починаючи з моменту призначення і відпуску ліків до повного закінчення їх дії [6, 8].

Інформаційне забезпечення фармацевтичної опіки у даний час активно розробляється [8]. Є окремі публікації з організаційного забезпечення [7, 9], проте, на наш погляд, конкретні напрямки фармацевтичної опіки не аргументовані.

Системних досліджень правового забезпечення фармацевтичної опіки практично немає. Лише у публікаціях О.Б.Блавацької, Б.Л. Парновського та співавторів вказується на актуальність даної проблематики [4, 7, 9]. Проаналізувавши ситуацію, ми прийшли до висновку, що правове забезпечення фармацевтичної опіки в Україні фактично відсутнє.

На першому (підготовчому) етапі запровадження фармацевтичної опіки у практичну діяльність аптечних закладів необхідно вирішити питання *стандартизації термінології*, оскільки на даний час в Україні будь-яке законодавче

визначення термінів відсутнє. Використовуються запропоновані ВООЗ такі визначення:

*фармацевтична опіка* — це комплекс заходів, пов'язаних з безпечним і ефективним використанням ліків внаслідок професійного керування процесом фармакотерапії за участю провізора;

*самолікування* — використання лікарських засобів споживачем для усунення порушень самопочуття і симптомів, які були ідентифіковані самостійно як у пацієнта, так і у членів його родини. Згодом цей термін замінили на *відповідальне самолікування* — самостійне лікування із застосуванням безрецептурних ліків, відповідальність за процес, результати і наслідки якого покладаються на хворого (у цьому разі провізор повинен проінформувати хворого про всі відомі переваги та недоліки лікарських засобів);

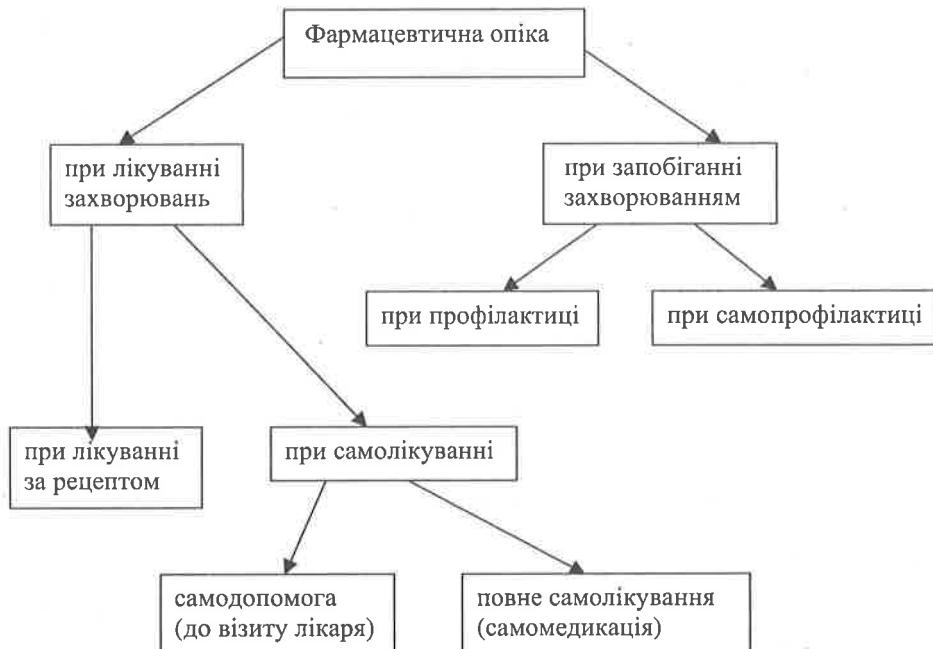
*самопрофілактика* — вживання населенням заходів щодо поліпшення якості життя, зниження ризику загострення захворювань, виявлення симптомів захворювань на ранній стадії для запобігання його подальшому розвитку або зменшення вираженості симптомів, запобігання можливим ускладненням або зниження їх тяжкості.

Віденський Конгрес Фармацевтичних Асоціацій (2000 р.) запропонував замінити термін *самолікування* на *самомедикацію*, але новий термін не знайшов широкого використання.

У нормативно-правових актах МОЗ положення про самолікування також відсутнє.

На нашу думку, фармацевтична опіка повинна бути класифікована за конкретними напрямками, які потребують чіткої конкретизації та термінологічних визначень. Зокрема, нами запропонована така схема:

Схема класифікації фармацевтичної опіки



При законодавчому визначенні терміну «фармацевтична опіка» вважаємо за необхідне, з правової точки зору, наголосити на тому, що ця комплексна програма взаємодії провізора, лікаря і пацієнта повинна включати спільно-роздільну відповідальність: усіх — за результат і кожного участника — за дії в межах своєї компетенції та обов'язків. Наприклад, ні лікар, ні провізор не можуть

і не повинні нести відповідальність за те, що пацієнт знехтував обов'язком звернутися до фахівця по консультацію у передбачених законодавством випадках.

Вважаємо, що самолікування слід поділити на:

— *самодопомогу* — полегшення пацієнтом свого стану до візиту лікаря (в момент загострення хронічних захворювань, надання першої медичної допомоги в екстрених випадках тощо) з використанням звичних або передбачених для цього лікарських засобів;

— *повне самолікування (самомедикацію)* — самостійне лікування виявлених та ідентифікованих пацієнтом порушень самопочуття і симптомів захворювань з використанням лікарських засобів, що знаходяться у вільному продажу (безрецептурних).

Окремо необхідно окреслити фармацевтичну опіку при профілактиці та самопрофілактиці.

Здійснюючи фармацевтичну опіку в аптекі при відпуску лікарських засобів, провізор фактично бере на себе на даний час моральну, а не правову відповідальність за:

- діагностику симптомів неважких захворювань (хворобливих станів);
- індивідуальний підхід до призначення (рекомендації вибору) ліків з урахуванням статі, віку, супутніх захворювань тощо;
- ефективність фармакотерапії;
- безпеку фармакотерапії;
- оптимальний вибір лікарського засобу;
- кінцевий результат фармакотерапії.

Значна оптимізація цього процесу можлива за умови запровадження медичного електронного паспорта пацієнта, розробкою й апробацією якого в Україні займається доктор медичних наук, проф. О.П. Мінцер.

Неважаючи на те, що після візиту до лікаря пацієнт поінформований про правила прийому лікарського засобу, для забезпечення якості фармакотерапії, уникнення помилок при застосуванні і зберіганні ліків, а також для профілактики пов'язаних з цим ускладнень провізор при відпуску ліків з аптеки повинен чітко обґрунтувати правила, особливості та спосіб їх прийому і зберігання. При цьому слід дати відповіді на безліч нескладних, на перший погляд, запитань, як наприклад:

- скільки часу тривають певні стадії профілактики або лікування і де межа переходу від самолікування до обов'язкового звертання до фахівця;
- що і за яких умов може вирішувати провізор;
- що і за яких умов повинен вирішувати лише лікар;
- що таке консультація провізора;
- що таке консультація лікаря тощо.

Повернемося до інформаційного забезпечення фармацевтичної опіки з правової точки зору.

Окремого висвітлення потребують питання інформаційного забезпечення *лікарів та провізорів* — про елементи й етапи фармацевтичної опіки, стандарти лікування та самолікування і споживачів (пацієнтів) — про фармацевтичну опіку при самолікуванні, лікарські засоби для цього та відповідальність за наслідки самолікування в разі нехтування обов'язкової консультації з лікарем.

Ці проблемні питання знаходяться на стику фармації і, зокрема, клінічної фармації та медицини, тому і вирішувати їх необхідно комплексно. На даний час в Україні прийнятий Етичний кодекс лікаря, який, правда, не торкається питань про лікарські засоби та самолікування. На жаль, він чомусь не висвітлює питання взаємодії лікар—провізор (фармацевт), що, на нашу думку, обов'язково повинно бути в такому документі. У статті 35 лише вказується, що «в інтересах пацієнтів лікарі повинні підтримувати колегіальні відносини з

представниками інших спеціальностей як зі сфери охорони здоров'я, так і з інших галузей; медичні працівники повинні поважати їхню професійну незалежність і вільний вибір пацієнта».

Питання актуальності правового забезпечення у практичному аспекті вивчалося нами в дискусійному плані [4]. Зокрема, були проведені семінари-диспути з курсантами-провізорами, слухачами передаєтсаційних циклів зі спеціальності «організація та управління фармацією» та «загальна фармація» у Західному регіоні України. Підсумком семінарів стала констатація факту відсутності нормативно-правової бази для запровадження фармацевтичної опіки. Щодо напрямків подальших розробок з проблем фармацевтичної опіки, то курсанти-провізори окреслили такі:

- законодавче визначення термінів;
- встановлення меж компетенції між фармацевтом-провізором та лікарем (розмежування фармацевтичних та лікарських консультацій);
- затвердження елементарних схем аналізу симптоматики і дій для самолікування;
- встановлення меж і міри відповідальності за окремі етапи фармакотерапії.

Усе це потребує глибокого вивчення й опрацювання, але у зв'язку із запровадженням елементів фармацевтичної опіки у діяльність аптечних закладів постала нагальна необхідність розробки і створення системи правового забезпечення фармацевтичної опіки в Україні.

Ми вважаємо, що для правового забезпечення фармацевтичної опіки на першому етапі необхідне:

- прийняття нормативно-правових актів, які б регламентували запровадження фармацевтичної опіки і загалом належної аптечної практики в Україні;
- чітке визначення термінів і стандартів фармацевтичної опіки у нормативно-правових актах, загальне на рівні Кабінету Міністрів України і конкретизоване на рівні МОЗ України;
- чітке визначення прав та обов'язків лікаря, провізора і пацієнта в кожній позиції за запропонованою схемою, зокрема в наказах МОЗ України;
- чітке визначення відповідальності (у т.ч. адміністративної та кримінальної) лікаря, провізора і пацієнта за порушення нормативно-правових актів, стосовно фармацевтичної опіки.

Для цього на рівні Кабінету Міністрів України необхідно:

- затвердити і запровадити національну політику ліків в Україні, про актуальність чого ми наголошували ще у 2001 р. [1—3];
- запровадити стандарти належної аптечної практики і фармацевтичної опіки у Положення про правила провадження фармацевтичної діяльності в Україні.

У цьому плані цікавий досвід Латвії [10], де термін «фармацевтична опіка» визначається в законі про фармацію Латвії (1997 р.), а параграф про фармацевтичну опіку включений у Правила Кабінету Міністрів Латвійської Республіки «Вимоги до відкриття аптек та їх роботи» (2001 р.). У рамках цих документів фармацевтична опіка — це складова частина первинного медичного забезпечення, яку в межах своєї компетенції проводить фармацевт в аптекі, виготовляючи ліки, реалізуючи готові лікарські засоби та надаючи інформацію про них, чим сприяє підвищенню якості життя пацієнтів.

Відповідно до зазначених вище Правил фармацевт повинен

- надавати фармакотерапевтичні консультації;
- стежити чи правильно хворий застосовує ліки;
- забезпечувати контроль за побічними ефектами, які можуть проявитися при застосуванні ліків;

— вести пропаганду здорового способу життя і профілактики захворювань, базуючись на новітніх досягненнях науки і беручи до уваги інтереси споживачів (пациєнтів).

На рівні МОЗ України необхідно:

- стандартизувати термінологію;
- визначити напрямки й етапи, а також конкретні завдання фармацевтичної опіки на кожному з них;
- затвердити Положення про самолікування;
- затвердити модельні схеми аналізу симптоматики і дій для самолікування;
- визначити конкретні обов'язки і межі відповідальності лікаря, провізора та пацієнта при самолікуванні.

## Висновок

У зв'язку з актуальністю фармацевтичної опіки в Україні рекомендовані шляхи і напрямки заходів, необхідних для обґрунтування правового забезпечення системи фармацевтичної опіки, з акцентуванням уваги на питаннях стандартизації термінології та проблематики самолікування.

1. Блавацька О.Б. // Ліки України. — 2000. — № 7–8. — С. 8–10.
2. Блавацька О.Б. // Фармац. журн. — 2001. — № 1. — С. 39–51.
3. Блавацька О.Б. Методичні рекомендації з правового забезпечення належної фармацевтичної діяльності в Україні. — Львів: // Простір-М. — 2001. — 38 с.
4. Блавацька О.Б., Парновський Б.Л. // Аптека галицька. — 2004. — № 4. — С. 19.
5. Зарума Л.Є., Калинук Т.Г. // Клін. фармація. — 2000. — Т. 4, № 4. — С. 31–32.
6. Зупанець І.А., Бездітко Н.В., Зарума Л.Є. та ін. // Аптека галицька. — 2002. — № 3. — С. 19.
7. Парновський Б.Л., Блавацька О.Б., Юрченко О.В. та ін. // Фармац. журн. — 2004. — № 2. — С. 8–12.
8. Фармацевтическая опека: Курс лекций / Под ред. В.П.Черниха, И.А.Зупанца, В.О.Усенко. — Х.: Мегаполіс, 2003. — 608 с.
9. Юрченко О.В., Блавацька О.Б. // Фармац. журн. — 2002. — № 3. — С. 33–39.
10. Озолиня В., Витола А. // Провізор. — 2002. — № 16. — С. 17–21.

Надійшла до редакції 17.03.2004.

*O.B. Blava茨ka*

## ПРАВОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВНЕДРЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОПЕКИ В УКРАИНЕ

Рассматриваются вопросы необходимости стандартизации терминологии, правового обеспечения фармацевтической опеки, а также приведена схема осуществления фармацевтической опеки при предупреждении и лечении заболеваний с учетом современных аспектов самолечения (самопомощи и самомедикации).

*O.B. Blavatska*

## LEGAL PROBLEMS OF INTRODUCTION OF THE PHARMACEUTICAL CARE IN UKRAINE

### SUMMARY

The article considers questions of standardization of the terminology, legal maintenance of pharmaceutical care, and also it gives the circuit of realization of pharmaceutical care for the need of prevention and treatment of diseases with allowance of modern aspects of self-treatment (self-help and self-medication) is indicated.

*В.В.ШАПОВАЛОВ, канд. фармац. наук, доц., Г.М.ВИШАР, асистент,  
В.О.ШАПОВАЛОВА, д-р фармац. наук, проф.*

*УБОЗ УМВС України в Харківській області,  
Національний фармацевтичний університет*

## **ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ПРАВО В ОРГАНІЗАЦІЙНО-РЕГУЛЯТОРНІЙ СИСТЕМІ АДАПТИВНОГО УПРАВЛІННЯ ПРОЦЕДУРОЮ ЗАКУПІВЛІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА РЕГІОНАЛЬНОМУ РІВНІ**

Раніше нами було опрацьовано типові недоліки системи закупівлі лікарських засобів (ЛЗ) та сформульовано напрямки належної практики закупівлі ЛЗ на регіональному рівні [13]. Тому метою даної роботи є систематизація та узагальнення принципів організаційно-регуляторної системи адаптивного управління процедурою закупівлі ЛЗ на регіональному рівні на підставі *фармацевтичного права* [1–12, 14, 15].

Фармацевтичне право є галуззю права (сукупність правових норм) та фармації (сукупність медико-фармацевтичних норм), які регулюють відносини в системі лікар—пациєнт—провізор для реалізації завдань і функцій держави в галузі суспільних відносин управлінського характеру, які існують у сфері виконавчої і розпорядчої діяльності органів влади, внутрішньоорганізаційній діяльності інших державних органів, лікувально-профілактичних та аптечних закладів системи МОЗ України. Тобто фармацевтичне право — це галузь права, що регулює суспільні відносини у сфері фармації. Предмет фармацевтичного права становить широкий комплекс суспільних відносин, які виникають у зв'язку з реалізацією функцій державного управління з приводу здійснення широкої та різноманітної виконавчої і розпорядчої діяльності в системі лікар—пациєнт—провізор та забезпечення обігу ЛЗ різних класифікаційно-правових груп, які відпускаються без рецепта та за рецептром лікаря.

Для досягнення поставленої мети нами було застосовано методи системного, документального, історичного та статистичного аналізу.

За результатами досліджень запропоновано складові адаптивного управління процедурою закупівлі ЛЗ:

1. Ефективне та прозоре управління процедурою закупівлі ЛЗ;
2. Відбір ЛЗ та розрахунок їх кількості;
3. Фінансування процедури закупівлі ЛЗ та конкуренція;
4. Вибір постачальника та забезпечення якості ЛЗ.

Розглянемо ці складові детальніше.

*1. Функції та обов'язки, пов'язані з закупівлею ЛЗ, необхідно розподіляти між різними закладами, комітетами та особами, які володіють відповідними ресурсами та компетенцією.*

Без розподілу функцій та повноважень процес закупівлі ЛЗ значною мірою зазнає впливу різних зацікавлених осіб. За таких умов особи, відповідальні за закупівлю медикаментів, можуть проводити необ'єктивний їх відбір, маніпулювати замовленнями для збільшення обсягів закупівлі окремих ЛЗ, приймати необ'єктивні рішення про визначення переможця тендерних торгів. Розподіл основних функцій підвищить професіоналізм, забезпечить підзвітність та ефективність системи закупівель.

Виконання ряду основних функцій, пов'язаних із закупівлею ЛЗ, потребує різної спеціалізації, тому вони повинні бути розподілені, приміром, таким чином:

- відбір ЛЗ;
- визначення кількості необхідних ЛЗ;
- специфікація на фармацевтичну продукцію;
- попередній відбір постачальників;
- прийняття рішення про переможця тендерних торгів.

Закупівля ЛЗ є спеціалізованим видом професійної діяльності, який вимагає сукупності знань, що базуються на принципах фармацевтичного права, кваліфікації та досвіду. Тому для ефективного управління цим процесом важливо, щоб провізори, які займають ключові посади в системі закупівлі та розподілу ЛЗ, пройшли належну спеціальну підготовку відносно питань фармацевтичного права, крім того, необхідні стимули, які б спонукали їх до роботи. До складу керівництва управління закупівлями повинен входити як мінімум один спеціаліст-провізор, а на кожному етапі процесу закупівлі фармацевтичної продукції повинна брати участь особа з фармацевтичною освітою.

*Процедури, пов'язані із закупівлею, повинні оприлюднюватися відповідно до формальних письмових процедур і точно встановлених критеріїв для обґрунтування подання контракту.*

Щоб привернути кращих постачальників, необхідно, аби вони були впевнені у безсторонності проведення закупівель. Це допоможе досягти мінімальних цін на ЛЗ. Якщо тенери проводяться в умовах секретності або недостатнього оприлюднення, то у постачальників складається враження про несправедливість або корумпованість відповідальних осіб. Інформація про перебіг процесу проведення тендерів та їх результати має бути доступною і прозорою в обсягах, передбачених чинним законодавством, як для претендентів на поставку медичних препаратів, так і для медичних працівників.

*Необхідно правильно планувати закупівлю і регулярно контролювати ефективність роботи цієї системи, у т.ч. і за допомогою проведення щорічного зовнішнього аудиту.*

Найважливішим елементом планування та управління закупівлі ЛЗ є надійна інформаційна система. Її відсутність або неправильне використання є однією з причин невиконання програми. Така система повинна давати можливість:

- контролювати процес виконання кожного замовлення та надходження кожного платежу;
- збирати інформацію для моніторингу діяльності постачальників;
- контролювати кількість розміщених замовлень, здійснених платежів, фактично отриману кількість ліків, закупівлю ЛЗ у всіх постачальників за контрактом, а також закупівлю ЛЗ у тимчасових постачальників;
- бути бар'єром у постачанні кантрафактних (ненадійних, фальсифікованих) ЛЗ.

Усі системи управління закупівлею мають бути комп'ютеризовані. Управління по закупівлях повинно регулярно звітувати щодо основних стандартних показників функціонування системи закупівель.

Перевірку роботи Управління по закупівлях необхідно проводити не менше одного разу на рік, щоб мати можливість проаналізувати бухгалтерські рахунки.

*2. Державні закупівлі мають бути обмежені переліком основних (життєво необхідних) ЛЗ або національним чи регіональним формуллярним переліком ЛЗ.*

Так, міжнародний досвід свідчить про те, що в жодній країні світу бюджет системи охорони здоров'я не дозволяє закуповувати всі наявні у продажу на фармацевтичному ринку ЛЗ. Оскільки ресурси завжди обмежені, необхідно вміло робити правильний вибір ЛЗ. Найефективнішим методом зниження витрат на закупівлю ЛЗ є використання обмеженого переліку ЛЗ для регулярної закупівлі за бюджетні кошти. Такий підхід дозволяє сконцентрувати ре-

сурси МОЗ, регіональних бюджетів, лікувально-профілактичних закладів на забезпечені населення (хворих, які страждають на наркоманію, ВІЛ/СНІД, психоневрологічні, гінекологічні, травматологічні і інші розлади) найбільш економічно ефективними і доступними ЛЗ, призначеними для боротьби з розповсюдженнями захворюваннями, а також закуповувати їх у великих кількостях. Зі збільшенням обсягу закупівель збільшується конкуренція і ЛЗ можна придбати за нижчими цінами, а зменшення асортименту спрощує управління системою постачання та зменшує витрати на зберігання запасів.

*У документах, що стосуються закупівель або тендерів, необхідно вказувати міжнародні непатентовані назви (МНН) або інші загальноприйняті назви ЛЗ.*

МНН широко використовуються у вигляді стандарту для позначення ЛЗ у переліках по закупівлі або тендерних замовленнях. Такий підхід найбільш виправданий при закупівлі ЛЗ, які випускаються різними виробниками або ж навіть і однією фармацевтичною компанією. Всі ЛЗ, що закуповуються державними закладами охорони здоров'я, повинні бути марковані відповідно до вимог чинного законодавства, у т.ч. на етикетці поряд з оригінальною назвою препарату має бути зазначена МНН.

*Обсяг замовлення повинен ґрунтуватися на точній оцінці реальної потреби в ЛЗ.*

Це дозволить уникнути дефіциту одних ЛЗ та надлишків інших. Крім того, якщо постачальники вважають, що обсяг закупівлі розрахований точно, то вони охоче пропонують більш низькі конкурентоспроможні ціни по контрактах, складених на підставі оцінки необхідного обсягу поставки ЛЗ.

Оцінка потреби в ЛЗ за попередній період є найбільш надійним методом прогнозування на основі постійного моніторингу за умови, що постачання здійснювалося безперервно і звіти про споживання ЛЗ правдиві. Проте існує ймовірність подальшого нераціонального застосування ЛЗ, якщо воно мало місце в минулому. Тому для більш точного визначення потреби існує ряд математичних методів розрахунку, які, разом з тим, можна використовувати для оцінки раціонального споживання ЛЗ за минулий період. За умов недостатності коштів для закупівлі ліків у необхідних кількостях, у перелік, насамперед, слід включати основні життєво необхідні ЛЗ.

*3. Необхідно впровадити механізми, які гарантують належне фінансування закупівлі ЛЗ, та оптимізувати використання фінансових ресурсів відповідно до процедур належного управління фінансуванням.*

Першочерговим завданням є обов'язком державних органів та посадових осіб є створення адекватних і надійних джерел фінансування закупівель ЛЗ для охорони здоров'я, а також розробка механізмів, що гарантуватимуть своєчасне виділення коштів на ці цілі.

Джерелами фінансування закупівель ЛЗ можуть бути державний бюджет, засоби замовників, надходження від медичного страхування, місцеві громадські фонди, благодійні організації тощо. Тому важливо враховувати всі наявні фінансові засоби та регулярність їх надходження і створити ефективну систему управління фінансами, що особливо важливо за умов обмежених ресурсів. Можливість замовляти ЛЗ у міру виникнення потреби і здійснювати оплату за фактами поставки сприяє зниженню цін на ліки, зменшує дефіцит медикаментів та підвищує довіру постачальників до системи закупівлі. Своєчасна й гарантована оплата поставок сприяє зниженню цін та рівнозначному розміру оптових знижок.

*ЛЗ необхідно закуповувати за можливістю в найбільших обсягах для досягнення економії за рахунок ефекту масштабу.*

При великих обсягах закупівель підвищується ймовірність зниження цін на медикаменти та укладення контракту на більш вигідних умовах, оскільки

це підвищує зацікавленість постачальників у торгах та стимулює їх пропонувати конкурентоспроможні ціни. Укладення крупного контракту з одним постачальником не означає, що весь товар необхідно доставити одномоментно. Багато організацій, що надають послуги по закупівлі, обумовлюють в контрактах часткові поставки протягом терміну його дії або декілька пунктів доставки. Подібна практика сприяє оптимальному використанню наявного транспорту та складських приміщень, спрощує управління зберіганням запасів ЛЗ.

*Закупівлі в державному секторі охорони здоров'я повинні ґрунтуватися на конкурсних формах розміщення замовлень, за винятком екстрених закупівель або замовлень незначного обсягу.*

Існує чотири основних методи закупівлі медикаментів. Три з них базуються на принципі конкуренції: тендери закриті, тендери відкриті та переговори з конкуруючими постачальниками. Четвертий метод — прямі переговори з єдиним постачальником. Оскільки стимулювання конкуренції між постачальниками є основним способом досягнення низької ціни, в державному секторі необхідно застосовувати методи, які базуються саме на конкуренції, при обов'язковій умові гарантування якості та надійності обслуговування.

*Члени групи по спільних закупівлях повинні закуповувати всі ЛЗ, зазначені в контракті, тільки у постачальника, з яким укладено цей контракт.*

На відміну від системи, при якій кожний лікувальний заклад індивідуально обумовлює ціни та закупівлю ЛЗ, державні системи закупівель є групами по закупівлі. Порівняно з індивідуальними при групових закупівлях досягаються більш низькі ціни. Знижки зумовлюються тим, що всі лікувальні заклади, які входять у групу по закупівлі, зобов'язані отримувати зазначені в контракті ЛЗ тільки в постачальника за контрактом до тих пір, поки він виконує взяті на себе зобов'язання. Такий договір — це зобов'язання користуватися єдиним джерелом поставок. Постачальники, що не уклали договір, в умовах конкуренції під час тендерних торгів можуть пропонувати короткострокові поставки ЛЗ за більш низькими цінами для «розколу» групи по закупівліх. Якщо члени групи не утримаються перед демпінговими цінами, то при проведенні наступних торгів ціни піднімуться до попереднього високого рівня.

*4. Постачальників слід попередньо атестувати, а потім контролювати їх діяльність, перевіряючи якість продукції, надійність послуг, що надаються, своєчасність поставок та фінансову надійність.*

Процедури з попередньої та подальшої атестації дозволяють усунути від участі у торгах постачальників, які не відповідають вимогам. Попередня атестація — це процедура оцінки репутації до подачі пропозиції про торги.

При подальшій атестації оцінка постачальників здійснюється після подачі ними пропозицій. При цьому також перевіряються можливості невідомих раніше постачальників поставляти фармацевтичну продукцію високої якості.

Для оцінки постачальників можливо використовувати офіційну реєстрацію, інспектування, отримання відомостей про роботу постачальника від інших клієнтів та міжнародних агентств, контрольні невеликі партії та неофіційний збір інформації.

Важливим елементом забезпечення якості є концепція «відстежуваності». Необхідно, щоб постачальники могли відстежувати всі етапи поставки (обігу) ЛЗ: від виробника готової продукції до аптечної ланки. Крім цього, ефективно функціонуюче управління закупівель повинно гарантувати стабільно високу якість продукції постачальників. Для цього використовують систему офіційного контролю, з допомогою якої відстежують своєчасність виконання замовлень, дотримання умов контракту, часткових поставок, якості препаратів, запас терміну зберігання, виконання інструкцій щодо упаковки та маркування.

*Організаційно-регуляторна система адаптивного управління процедурою закупівлі ЛЗ на підставі вимог фармацевтичного права*

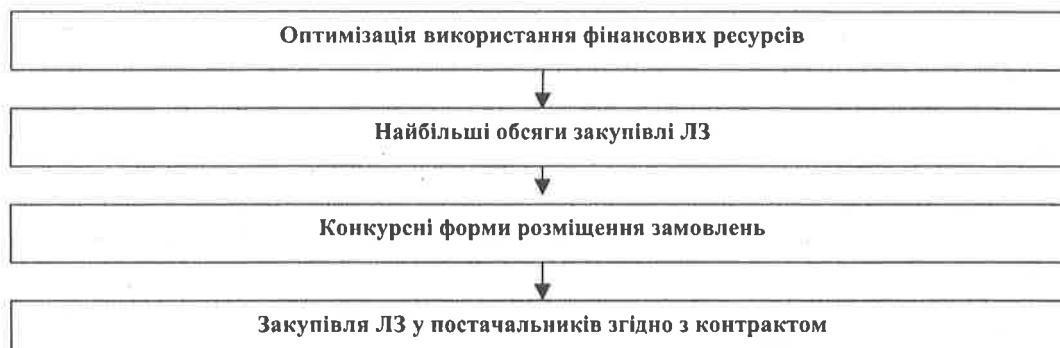
#### **1. Ефективне та прозоре управління на підставі фармацевтичного права**



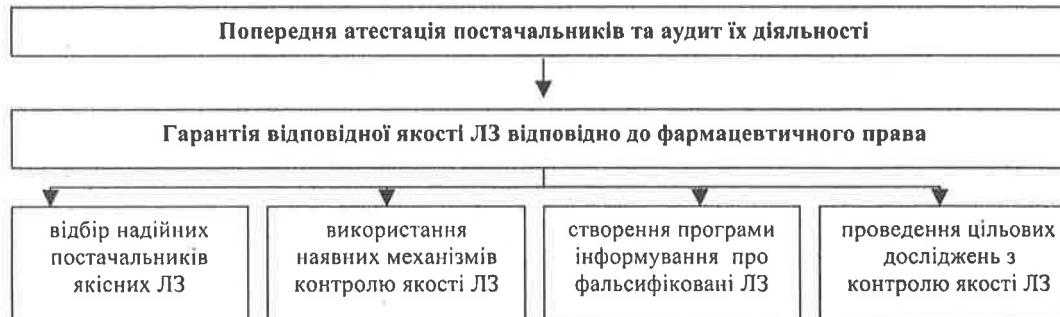
#### **2. Відбір ЛЗ та розрахунок їх кількості для регіону**



#### **3. Фінансування та конкуренція**



#### **4. Вибір постачальника та забезпечення якості ЛЗ**



*Процедури/системи закупівлі повинні гарантувати відповідність якості ЛЗ, що закуповуються, міжнародним стандартам.*

Ефективна система забезпечення якості складається з чотирьох елементів:

— відбір надійних постачальників якісних ЛЗ;

— використання наявних механізмів контролю, наприклад Системи сертифікації якості ЛЗ для міжнародної торгівлі (ВООЗ);

— створення програми інформування про субстандартну продукцію;

— проведення цільових досліджень з контролю якості ЛЗ.

Вибір постачальників високоякісної продукції є одним з найважливіших елементів системи забезпечення якості ЛЗ. У разі залучення нових постачальників, продукція яких невідома, необхідно виявляти особливу обережність у питаннях забезпечення якості в системі закупівель ЛЗ. А заміна препаратів, що застосовуються при хронічних захворюваннях, новими ЛЗ, взагалі, виправдана лише значно вищою економічною ефективністю останніх.

Система сертифікації якості ЛЗ для міжнародної торгівлі (на принципах ВООЗ, ЄС, СOT) дозволяє регулюючим органам країни, які експортують або імпортують фармацевтичну продукцію, обмінюватись інформацією про постачальників. І хоча ця система не дає повної гарантії якості, вона дозволяє перевірити надійності джерела, що поставляє товар.

Усі відвантажені постачальником партії продукції ЛЗ при отриманні проходять контроль, принаймні візуальний. А тому необхідно створити офіційну систему, яка б спрощувала участь працівників охорони здоров'я у програмі інформування про можливі дефекти якості продукції, та всіляко стимулювати подальшу участь у програмі цих осіб.

І за умови ефективного керівництва роботою по вибору постачальників немає необхідності в контролі якості за допомогою тестування кожної партії з отриманих ЛЗ, проте всі системи державного забезпечення ЛЗ повинні мати можливість провести тестування підозрілої фармацевтичної продукції в лабораторіях з контролю якості.

## Висновки

1. За результатами досліджень запропоновано складові адаптивного управління процедурою закупівлі ЛЗ: ефективне та прозоре управління процедурою закупівлі ЛЗ; відбір ЛЗ та розрахунок їх кількості; фінансування процедури закупівлі ЛЗ та конкуренція; вибір постачальника та забезпечення якості ЛЗ.

2. Встановлено, що виконання ряду основних функцій, пов'язаних із закупівлею, потребує різної спеціалізації, тому вони повинні бути розподілені, приміром, таким чином: відбір ЛЗ, визначення кількості необхідних ЛЗ, специфікація на фармацевтичну продукцію, попередній відбір постачальників, прийняття рішення про переможця тенддерних торгов.

3. Найважливішим елементом планування та управління закупівлі ЛЗ є надійна інформаційна система. Її відсутність або неправильне використання є однією з причин невиконання програми. Така система повинна давати можливість контролювати процес виконання кожного замовлення та надходження кожного платежу; збирати інформацію для моніторингу діяльності постачальників; контролювати кількість розміщених замовлень, здійснених платежів, фактично отриманої кількості ліків порівняно з розрахунковою; закупівлю ЛЗ у всіх постачальників за контрактом, а також у «неконтрактних» постачальників; стати бар'єром у постачанні кантрафактних (неякісних, фальсифікованих) ЛЗ.

4. Вивчено організаційно-регуляторну систему адаптивного управління процедурою закупівлі ЛЗ на регіональному рівні на підставі вимог фармацевтичного права.

- Гуторов А.И., Шаповалов В.В., Шаповалова В.А. // Тез. докл. XI Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». — М., 2004. — С. 757.
- Данилюк А.В., Шаповалов В.В., Шаповалова В.А. // Там же. — С. 755.
- Закон України «Про лікарські засоби» // Справочник по правової та судебній фармации. — Х.: Торсинг, 1997. — С. 52—100.
- Закон України «Про закупівлю товарів, робіт і послуг за державні кошти» // Справочник по фармацевтическому праву. — Х.: Торсинг, 2002. — С. 201—209.
- Закон України «Про обіг в Україні наркотичних засобів, психотропних речовин їх аналогів і прекурсорів» // Лекарственные средства в парапсихологии. — Х.: Прапор, 2002. — С. 407—420.
- Конституція України // Справочник по фармацевтическому праву. — Х.: Торсинг, 2002. — С. 11—21.
- Лекарственные средства в неврологии, психиатрии и наркологии. — Х.: Факт, 2003. — С. 601—751.
- Наказ МОЗ України № 70 від 22.02.2002 р. «Про затвердження Положення про Національний перелік основних (життєво необхідних) лікарських засобів і виробів медичного призначення» // Справочник по фармацевтическому праву. — Х.: Торсинг, 2002. — С. 250—270.
- Наказ МОЗ України № 188 від 01.08.2000 р. «Про затвердження таблиць невеликих та особливо великих розмірів наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, які знаходяться у незаконному обігу» // Лекарственные средства в наркопсихофармакологии. — Х.: Прапор, 2002. — С. 434—443.
- Наказ МОЗ України № 436 від 30.10.2001 р. про затвердження «Інструкції про порядок контролю якості ЛЗ під час оптової та роздрібної торгівлі» // Справочник по фармацевтическому праву. — Х.: Торсинг, 2002. — С. 300—319.
- Постанова КМ України № 770 від 06.05.2000 р. «Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів» // Лекарственные средства в неврологии, психиатрии и наркологии. — Х.: Факт, 2003. — С. 454—464.
- Шаповалова В.А., Шаповалов В.В., Черных В.П. и др. // Тез. докл. XI Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». — М., 2004. — С. 750.
- Шаповалов В., Вишар Г., Шаповалова В. // Ліки України. — 2003. — № 6. — С. 25—27.
- Шаповалов В.В. // Тез. докл. XI Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». — М., 2004. — С. 751.
- WHO. How to develop and implement a national drug policy // Geneva: World Health organization, 2001. — 134 р.

Надійшла до редакції 02.03.2004.

*B.B.Шаповалов, Г.Н.Вишар, В.А.Шаповалова*

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРАВО В ОРГАНИЗАЦИОННО-РЕГУЛЯТОРНОЙ СИСТЕМЕ АДАПТИВНОГО УПРАВЛЕНИЯ ПРОЦЕДОРОЙ ЗАКУПКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

На основе фармацевтического права предложены организационно-регуляторные принципы адаптивного управления процедурой закупки ЛС на региональном уровне. По результатам исследований предложены составляющие адаптивного управления процедурой закупки ЛС, которые дают возможность контролировать процесс исполнения каждого заказа и поступления каждого платежа; собирать информацию для мониторинга деятельности поставщиков и др.

*V.V.Shapovalov, G.N.Vyshar, V.A.Shapovalova*

## PHARMACEUTICAL LAW IN ORGANIZATION & REGULATORY SYSTEM OF MEDICINES' PURCHASING PROCEDURE ADAPTIVE MANAGEMENT ON REGIONAL LEVEL

### SUMMARY

On a base of pharmaceutical law organization & regulatory principles of medicines' purchasing procedure adaptive management on regional level were proposed. On results of researches forming components of medicines' purchasing procedure adaptive management were proposed. They give ability to control every order's performance and money transfer arrival; gather information for monitoring of suppliers activities etc.

УДК 615.15.92(Тихонов)

### ДО 65-РІЧЧЯ АКАДЕМІКА ОЛЕКСАНДРА ІВАНОВИЧА ТИХОНОВА



Доктор фармацевтических наук, професор О.І.Тихонов народився 1938 р. у Харкові. У 1961 р. закінчив Харківський фармацевтичний інститут (нині Національний фармацевтичний університет), в якому працює з 1982 р. завідувачем кафедри аптечної технології ліків. Протягом 12 років (1990—2002 рр.) він займав посаду проректора з наукової роботи Національного фармацевтичного університету.

Науково-педагогічна діяльність академіка, віце-президента АН технологічної кібернетики України О.І.Тихонова має широкий діапазон. У коло його досліджень увійшли актуальні проблеми технології ліків та організації аптечної справи, вирішенню яких були присвячені кандидатська (1968 р.) та докторська (1983 р.) дисертації.

Понад 40 років О.І.Тихонов проводить плідну роботу в галузі підготовки фармацевтичних кадрів, а також пошуку та створення нових високоекспективних лікарських препара-

тів. Він невтомно віddaє свою цілеспрямованість, ентузіазм, кипучу енергію та творчу наснагу розширенню й обладнанню матеріально-технічної бази університету, кафедри аптечної технології ліків, поліпшенню навчального процесу та удосконаленню методики викладання. На лекціях та практичних заняттях Олександр Іванович щедро ділиться багатим науковим досвідом роботи, у цікавій формі на сучасному рівні досягнень фармацевтичної науки викладає курс аптечної технології ліків, розкриває основи створення та виробництва лікарських препаратів. Ним підготовлено та видано понад 40 посібників з навчально-методичної літератури.

Академік О.І.Тихонов — учень відомого вченого професора Д.П.Сала — успішно продовжує його наукову школу, розвиває та примножує спадок вчених-технологів — С.Г.Ковальова, С.Ф.Шубіна, Г.П.Півненка та ін.

Впровадження О.І.Тихоновим нових засобів та форм навчання (кабельне та локальне телебачення, комп'ютерний клас, навчальні відеофільми, тести для комп'ютерної програми з АТЛ тощо) внесло новий напрямок у викладання та позитивно вплинуло на перебудову педагогічного процесу вищих навчальних закладів в Україні та країнах СНД.

Академік О.І.Тихонов створив новий науковий напрямок у галузі лікознавства, вперше організував наукову школу по розробці та впровадженню у практичну медицину вітчизняних лікарських препаратів на основі біологічно активних стандартизованих субстанцій продуктів бджільництва.

Ним вперше були теоретично узагальнені та експериментально розвинуті уявлення про біологічно активні фракції прополісу, квіткового пилку, меду та доведені вірогідності їх комплексного використання у промисловому виробництві ліків. З цією метою розроблені методичні основи створення та промис-

лового виробництва лікарських препаратів з продуктів бджільництва, обґрунтовані шляхи регулювання технологічних властивостей вихідної сировини, біологічно активних субстанцій, а також методи отримання лікарських препаратів з оптимальними фізико-хімічними і терапевтичними властивостями. Ці наукові положення знайшли своє відображення у 12 монографіях.

Великого значення О.І.Тихонов надає підготовці кадрів вищої кваліфікації. Під його керівництвом підготовлено 10 докторів та 37 кандидатів наук. Сьогодні він керує підготовкою ще 5 докторів та 8 кандидатів наук. Учні та наукові послідовники О.І.Тихонова розвивають ідеї заснованої ним наукової школи з технології лікарських засобів на основі продуктів бджільництва.

Педагогічні та сучасні наукові досягнення в галузі технології лікарських препаратів узагальнені в численних публікаціях О.І.Тихонова. Це понад 1000 друкованих робіт, з них більше 60-и джерел навчально-методичної та наукової літератури, серед яких 15 авторських свідоцтв, 52 патенти на винаходи, 5 підручників: «Аптечна технологія ліків», «Технология лекарств», «Основы гомеопатической фармации», «Біофармація» та ін. Навчальні посібники з аптечної технології ліків, монографія «Теорія і практика виробництва лікарських препаратів прополісу» нагороджені Дипломами і преміями виставки-ярмарку науково-педагогічних ідей «Освіта Харківщини». Підручник «Аптечна технологія ліків» також нагороджений Дипломом I-го ступеня виставки «Наука Харківщини 2000».

Практичним результатом наукової діяльності О.І.Тихонова стало створення більше 40 лікарських препаратів, 8 з яких освоєно промисловістю України та країн СНД. Препарати «Прополін», «Полензим», «Пропомікс» та ін. при використанні в медичній практиці дістали високу оцінку лікарів, що неодноразово підкреслювалося в доповідях практичних медичних працівників на різних науково-практичних конференціях.

Роботи О.І.Тихонова та очолюваної ним школи нагороджені дипломами Благодійного фонду захисту і підтримки авторів інтелектуальної власності ім. М.А.Куцина: препарат «Полензим» — III премією та срібною медаллю (1996 р.), антимікробний засіб для лікування патологій органів дихання — II премією та срібною медаллю (1998 р.). Препарат «Прополін» гепатозахисної та радіопротекторної дії нагороджено Дипломом Регіональної виставки-ярмарку наукових ідей та розробок «Наука Харківщини 2000».

Наукові праці О.І.Тихонова носять проблемний характер, регулярно по даються на міжнародні симпозіуми з апітерапії, по праву визнані перспективними і викликають великий інтерес закордонних фірм не тільки цього профілю, про що свідчать присуджені йому нагороди: Срібний знак почесті міжнародного апіцентру «Апімандія» (Порторож, Югославія, 1978); 4 золотих, 5 срібних, 3 бронзових медалі ВДНГ СРСР та УРСР, атестати, дипломи та свідоцтва участника ВНДГ СРСР та УРССР. А його благородна праця по використанню продуктів бджільництва на благо охорони здоров'я високо піднесла престиж цієї галузі та набула широї поваги серед величезної армії бджолярів багатьох країн.

О.І.Тихонов відомий не тільки як знаний науковий спеціаліст, але і як людина різноманітних захоплень. З 1965 р. він є членом Спілки композиторів України. На сторінках друкованих видань опубліковано багато його авторських пісень, виданий збірник. А 12 листопада 2003 р. відбувся авторський вечір О.І.Тихонова, присвячений 40-річчю його творчої діяльності як композитора.

Сьогодні О.І.Тихонов — віце-президент, голова відділення фармакотехнологій АН технологічної кібернетики України (1999 р.), академік міжнародної академії наук технологій та інжиніринга (2001 р.), президент Українського національного відділення «Медичні і фармакотехнології» (УНВВМФТ-2001 р.), заступник голови асоціації апітерапевтів України, віце-президент спілки пасічників України, член спеціалізованої ради з захисту докторських і кандидат-

ських дисертацій при НФаУ, член Державного підприємства «Науково-експертний фармакопейний центр» МОЗ України, член редакційної колегії журналів «Клінічна фармація», «Фармацевтичний журнал», заступник головного редактора журналу «Вісник фармації», член проблемних комісій «Фармація», «Фармакологія», член міжвідомчої координаційної експертної ради АН України, голова Технологічної комісії НФаУ, член Технологічної комісії Державної служби лікарських засобів.

За вагомий внесок у розвиток фармацевтичної науки та створення високоефективних лікарських препаратів О.І.Тихонов нагороджений відзнаками Президента України: орденами «За заслуги» III (1996 р.) та II (1998 р.) ступенів, а також нагрудним знаком «Знак пошани» Київським міським головою (2002 р.).

Вчений високого рівня, чудовий педагог і талановитий організатор, глибоко порядна та душевна людина — таким його знають у нашій країні та за її межами.

*Міністерство охорони здоров'я України, фармацевтична громадськість України, адміністрація НФаУ та колектив кафедри аптечної технології ліків, учні, студенти, колеги та друзі, редколегія «Фармацевтичного журналу» щиро поздоровляють ювіляра, бажають йому здоров'я, великого людського щастя, сімейного добробуту та нових високих звершень у науково-педагогічній та творчій діяльності.*

## ДО ПИТАННЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

УДК 543.422.3-76

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

Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів МОЗ України

### ДОСЛІДЖЕННЯ ВІДТВОРЮВАНОСТІ ОПТИЧНОЇ ГУСТИНИ СПЕКТРОФОТОМЕТРІВ ЛАБОРАТОРІЙ – УЧАСНИЦЬ ПРОГРАМИ ПРОФЕСІЙНОГО ТЕСТУВАННЯ ЛАБОРАТОРІЙ В СИСТЕМІ ДЕРЖАВНОЇ ІНСПЕКЦІЇ З КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ МОЗ УКРАЇНИ

Спектрофотометрія є одним з найпоширеніших фізико-хімічних методів аналізу, що застосовується для ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин лікарських засобів у лабораторіях територіальних державних інспекцій, фармацевтичних підприємств тощо.

Оцінити коректність результатів, які отримують лабораторії, у т.ч. за допомогою методу спектрофотометрії, дозволяє Програма професійного тестування лабораторій «Фарма-тест» в системі Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів (ППТ) [1]. Крім того, аналіз даних, одержаних організаторами від лабораторій — учасниць ППТ, дозволяє встановити можливі причини отримання незадовільних результатів та надати рекомендації для проведення корегуючих дій і удосконалення роботи лабораторій при проведенні даним методом аналізу лікарських засобів.

Встановлення питомого показника поглинання кислоти саліцилової як одного з тестових зразків другого раунду ППТ [2] викликало багато труднощів у лабораторій-учасниць. З 45 лабораторій, у т.ч. 30 лабораторій територіальних державних інспекцій, 5 лабораторій, які співпрацюють з Державною інспекцією з контролю якості лікарських засобів МОЗ України, та 10 лабораторій віт-

чизняних фармацевтических підприємств, лише 13 отримали задовільні результати, результати 5-и лабораторій були сумнівними, 27 учасників (60 %) отримали незадовільні результати.

Недостатній обсяг первинних даних, наданих лабораторіями-учасницями, не дозволив детально вивчити причини отримання такої великої кількості незадовільних результатів. Основними джерелами помилок при визначенні питомого показника поглинання могли бути помилки у методиці проведення дослідження (помилки при взятті наважок, розведеннях та приготуванні розчинів, застосуванні як розчинника 96 % спирту, що не відповідав вимогам АНД за показниками «кислотність або лужність» та «залізо», помилки при розрахунках тощо) або похибка вимірювання оптичної густини спектрофотометра.

Для перевірки коректності результатів, які отримують лабораторії при застосуванні методу спектрофотометрії, а також ефективності проведення коректуючих дій по виправленню помилок, допущених у 2-му раунді, у 3-му раунді ППТ [3] використовували подібний тестовий зразок (розчин кислоти саліцилової спиртовий 1 %). При цьому кожній лабораторії-учасниці надавався фармакопейний стандартний зразок кислоти саліцилової, докладна методика проведення дослідження та форма звіту для фіксування всіх первинних даних, які дозволили організаторам виявити деякі помилки визначення і розрахунків та причини одержання незадовільних результатів.

У визначенні вмісту кислоти саліцилової у тестовому зразку Розчину кислоти саліцилової спиртового 1 % у 3-му раунді ППТ брали участь 56 лабораторій, у т.ч. 30 лабораторій територіальних державних інспекцій, 8 лабораторій, які співпрацюють з Державною інспекцією з контролю якості лікарських засобів МОЗ України, 12 лабораторій вітчизняних фармацевтических підприємств та 6 національних лабораторій країн СНД. Результати тільки 27 лабораторій-учасниць (або 48,2 %) були задовільними, результатами 29 лабораторій (або 51,8 %) виявились незадовільними.

Дослідження звітів, наданих лабораторіями-учасницями, показало, що причини одержання великої кількості незадовільних результатів можуть бути пов'язані з помилками вимірювання оптичної густини на спектрофотометрі. Так, з 16 лабораторій-учасниць, які використовували прилад СФ-26, 12 (або 75 %) одержали незадовільні результати. З 12 лабораторій-учасниць, які використовували прилад СФ-46, незадовільні результати одержали 7 (або 58 %). Незадовільні результати, одержані на більш сучасних приладах іноземного виробництва, були у 8 лабораторіях з 28 (або 29 %).

Отже, кількість незадовільних результатів істотно зменшувалась при використанні більш сучасних і менш фізично та морально застарілих приладів.

У табл. 1 наведено об'єднані [4] значення відносного стандартного відхилення ( $RSD_A$ ) для трьох вимірюваних значень оптичної густини трьох розчинів зразка і трьох розчинів стандарту (всього 12 ступенів свободи), одержані лабораторіями-учасницями при визначенні вмісту кислоти саліцилової у тестовому зразку Розчину кислоти саліцилової спиртового 1 % у 3-му раунді ППТ [3], згруповани за типом приладів, що використовувались.

З даних, наведених у табл. 1, видно, що для 44 % СФ-26, 33 % СФ-46 і 54 % приладів іноземного виробництва значення  $RSD_A$  перевищували межі, які рекомендуються для одержання коректних результатів кількісного визначення методом спектрофотометрії ( $RSD \leq 0,25\%$ ) [5]. У середньому, 46 % приладів не відповідали цим рекомендаціям. Отже, незадовільність  $RSD_A$  практично не пов'язана з класом приладів, що може свідчити про незадовільну техніку вимірювання значень оптичної густини на спектрофотометрах. Крім того, у більшості звітів про корегуючі дії, надісланих лабораторіями-учасницями, які одержали незадовільні результати при визначенні вмісту кислоти саліцилової у тестовому зразку Розчину кислоти саліцилової спиртового 1 % в рамках 3-го раунду ППТ, зазначалося,

Таблиця 1

Об'єднані відносні стандартні відхилення результатів вимірювань оптичної густини ( $RSD_A$ ) розчинів зразка та розчинів стандарту, одержані при спектрофотометричному визначенні вмісту кислоти саліцилової у тестовому зразку учасниками 3-го раунду ППТ

СФ-26	СФ-46	Прилади іноземного виробництва	
0,08	0,09	0,07	0,43
0,11	0,10	0,08	0,45
0,13	0,12	0,08	0,45
0,13	0,15	0,09	0,47
0,16	0,15	0,11	0,51
0,20	0,20	0,16	0,51
0,21	0,21	0,16	0,54
0,21	0,25	0,18	0,94
0,23	0,31	0,22	1,01
0,56	0,41	0,22	1,10
0,56	0,50	0,22	1,10
0,62	0,87	0,25	1,21
0,85		0,25	
0,86		0,39	
0,90		0,42	
1,27		0,43	

\*Курсивом позначені результати, для яких  $RSD_A > 0,25 \%$ .

що можливою причиною отримання незадовільних результатів була саме невідтворюваність значень оптичної густини спектрофотометрів.

Аналіз первинних даних, надісланих лабораторіями-учасницями 2-го і 3-го раундів ППТ, які проводили вимірювання на двопроменевих спектрофотометрах, показав, що при дослідженнях у цих раундах не враховувалась кюветна різниця.

Метою нашої роботи було з'ясування можливих причин одержання лабораторіями-учасницями великої кількості незадовільних результатів при дослідженні тестових зразків методом спектрофотометрії у 2-му і 3-му раундах ППТ «Фарма-тест» в системі Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ України. Для цього всім лабораторіям-учасницям, у т.ч. тим, що одержали задовільні результати, було запропоновано перевірити характеристики кюветної різниці та відтворюваності оптичної густини спектрофотометрів, які використовувалися для вимірювання у 3-му раунді ППТ, за даними методиками.

### Експериментальна частина

Було одержано 40 звітів від лабораторій-учасниць 3-го раунду ППТ «Фарма-тест», у т.ч. від 16-и лабораторій, що проводили вимірювання на приладах СФ-26, 11-и лабораторій, що проводили вимірювання на приладах СФ-46, і 13-и лабораторій, які використовували для вимірювання прилади іноземного виробництва (1995—2003 років випуску). Всі зазначені прилади пройшли метрологічну атестацію і повірку. Нижче наведені методики, за якими проводили дослідження кюветної різниці та відтворюваності оптичної густини спектрофотометрів лабораторії-учасниці.

**Приготування розчину зразка.** Від 57,0 мг до 63,0 мг калію дихромату  $P^*$ , передньо висушеного до постійної маси при температурі 130 °C, розчиняли в 0,005 M розчині кислоти сірчаної і доводили до 1000,0 мл цим самим розчинником.

**Методика проведення дослідження кюветної різниці.** Дослідження проводили лише для двопроменевих спектрофотометрів.

В обидві чисті та сухі кювети заливали 0,005 M розчин кислоти сірчаної. Проводили вимірювання значення оптичної густини розчину при довжині хвилі

\*Тут і далі курсивом позначені реактиви та розчини, зазначені у ДФУ.

235 нм в одній кюветі відносно іншої. Потім обидві кювети виймали, видаляли їх вміст, знов наливали  $0,005\text{ M}$  розчин кислоти сірчаної і знову визначали оптичну густину, не міняючи кювети місцями. Операцію повторювали, отримуючи 10 значень оптичної густини. Уважно стежили, щоб вимірювані розчини не попали на зовнішні стінки кювет.

Якщо різниця значень оптичної густини від'ємна, визначення проводили, помінявши кювети місцями.

**Методика проведення дослідження відтворюваності значень оптичної густини.** 1. У вимірювальну кювету наливали розчин зразка. Уважно стежили, щоб вимірюваний розчин не попав на зовнішні стінки кювети. Проводили 30 вимірювань оптичної густини розчину зразка відносно  $0,005\text{ M}$  розчину кислоти сірчаної (достатньо одного вимірювання компенсаційного розчину) при довжині хвилі 235 нм, не виймаючи кювети, через кожні 15 с.

2. У вимірювальну кювету наливали розчин зразка і визначали його оптичну густину при довжині хвилі 235 нм відносно  $0,005\text{ M}$  розчину кислоти сірчаної. Потім кювету з розчином зразка виймали, видаляли її вміст, знов наливали розчин зразка і визначали оптичну густину. Операцію повторювали, отримуючи 30 значень оптичної густини. Уважно стежили, щоб вимірювані розчини не попали на зовнішню стінку кювети.

*Калію дихромат Р* відповідав вимогам ДФУ або поточного видання Європейської фармакопеї.  $0,005\text{ M}$  розчин кислоти сірчаної приготовляли за відповідним розділом ДФУ або поточного видання Європейської фармакопеї. Дослідження проводили при постійній температурі.

## Результати та їх обговорення

З даних, наведених в табл. 2 і 3, видно, що відносні стандартні відхилення 37,5 % результатів вимірювань оптичної густини без виймання кювети і 47,5 % послідовних вимірювань оптичної густини для приладів лабораторії-учасниць, які надіслали звіти, перевищували межі, рекомендовані для отримання коректних результатів кількісних визначень методом спектрофотометрії (0,1 % та 0,25 % відповідно) [5].

Відносні стандартні відхилення вимірювань оптичної густини без виймання кювети вважали задовільними (згідно з [5]), якщо вони не перевищували 0,1 %, а в випадку результатів послідовного вимірювання — якщо вони становили не більше 0,25 %. Також вважали незадовільною кюветну різницю, якщо вона перевищувала 0,005 одиниці оптичної густини (бо в цьому разі вона перевищує 10 % від допусків [5]).

Як видно з даних, наведених у табл. 3, одержані результати збігаються з даними, наведеними на рис. 1: відсоток незадовільних результатів, одержаних лабораторіями при кількісному визначенні методом спектрофотометрії у 3-му раунді, відсоток незадовільних результатів  $RSD$  вимірювань оптичної густини без виймання кювети,  $RSD$  послідовних вимірювань оптичної густини та незадовільних результатів дослідження відтворюваності істотно зменшується при використанні більш сучасних і менш фізично та морально застарілих приладів. Але навіть для сучасних приладів іноземного виробництва відсоток незадовільних результатів дослідження відтворюваності вимірювань оптичної густини виявився дуже високим (38,5 %).

З 12-и незадовільних результатів, отриманих при кількісному визначенні методом спектрофотометрії у 3-му раунді ППТ на СФ-26, 7-и — на СФ-46 та 4-х — на приладах іноземного виробництва (враховуються тільки результати 40 лабораторій з 56, від яких надійшли результати оцінки відтворюваності вимірювань оптичних густин), переважна більшість (відповідно 8 (66,7 %), 5 (71,4 %) і 3 (75,0 %)) була отримана на приладах, відтворюваність вимірювання оптичної густини яких перевищувала припустимі межі (табл. 3). Це

Таблиця 2

Результати визначення кюветної різниці та відтворюваності оптичної густини спектрофотометрів, які використовувались для визначення вмісту кислоти саліцилової у тестовому зразку у 3-му раунді ППТ

Код лабораторії	Прилад	Відхилення від приписного значення результатів 3-го раунду ППТ, %	RSD без виймання кювети	RSD послідовних вимірювань	Кюветна різниця
18	СФ-46	0	0,084	0,335	
27	HP8452A	0,4	0,025	0,214	
35	Helios Gamma, Англія	0,6	0,078	0,090	
05	СФ-46	0,7	0,196	0,220	0,0081
09	СФ-26	1,7	0,247	0,131	0,0020
07	Specord 200	2,3	0,040	0,108	0,0007
51	Lambda-20	2,3	0,020	0,073	0,0040
22	Helios Gamma, Англія	2,4	0,090	0,180	
45	HP8453	2,4	0,055	0,060	
12	СФ-46	2,4	0,079	0,190	0,0330
56	Lambda-14	2,4	0	0,415	0,0050
43	Lambda-20	2,5	0,036	0,215	0,0280
28	Specomam Anthelic	2,5	0,074	0,414	0,0170
20	СФ-26	2,6	0	0,491	
21	СФ-46	2,7	0,095	0,171	0,0010
11	СФ-26	2,8	0,610	0,918	0,0023
24	СФ-26	3,1	0,215	0,274	
37	СФ-26	3,6	0,315	0,629	0,0092
44	Cary-50, Австралія	3,8	0,024	1,521	
29	СФ-26	3,8	0,082	0,116	
03	HP8453	3,8	0,017	0,257	
42	СФ-26	3,9	0	0,273	
14	СФ-26	4,0	0,581	0,686	
30	Helios Gamma, Англія	4,0	0,094	0,308	
23	СФ-26	4,0	0,066	0,079	
36	СФ-46	4,1	0,092	0,110	
25	СФ-46	4,2	0,191	0,408	
16	СФ-26	4,2	0,265	0,437	
10	СФ-46	4,3	0,0405	0,157	
53	СФ-26	4,3	0,942	1,402	
48	СФ-26	4,4	0	0,104	0,0011
55	СФ-26	4,5	0,347	0,250	0,0100
54	СФ-26	4,5	0	0,154	0,0205
40	СФ-26	4,6	0,120	0,240	0,0017
17	СФ-26	4,8	0,103	0,193	0,0895
02	Cary-50	5,0	0,0476	0,054	
38	СФ-46	5,7	0,378	0,786	
39	СФ-46	6,8	0,080	0,333	
15	СФ-46	7,2	0,102	0,185	
19	СФ-46	-94,4	0,608	1,303	

\*Курсивом позначені незадовільні результати.

Таблиця 3

Узагальнені результати визначення відтворюваності оптичної густини різних типів спектрофотометрів, на яких проводили визначення вмісту кислоти саліцилової у тестовому зразку у 3-му раунді ППТ "Фарма-тест"

Показники	Типи спектрофотометрів			Усього
	іноземного виробництва	СФ-46	СФ-26	
Кількість одержаних результатів	13	11	16	40
Кількість результатів, для яких <i>RSD</i> вимірюваних оптичних густин без виймання кювети > 0,1 %	0	5	10	15
Кількість результатів, для яких <i>RSD</i> вимірюваних оптичних густин без виймання кювети > 0,1 %, %	0	45,5	62,5	37,5
Кількість результатів, для яких <i>RSD</i> послідовних вимірюваних оптичних густин > 0,25 %	5	5	9	19
Кількість результатів, для яких <i>RSD</i> послідовних вимірюваних оптичних густин > 0,25 %, %	38,5	45,5	56,3	47,5
Кількість результатів, для яких відтворюваність не відповідає встановленим вимогам	5	7	12	24
Кількість результатів, для яких відтворюваність не відповідає встановленим вимогам, %	38,5	63,6	75,0	60,0
Кількість незадовільних результатів визначення вмісту кислоти саліцилової	4	7	12	23
Кількість незадовільних результатів визначення вмісту кислоти саліцилової, %	30,8	63,6	75,0	57,5
Кількість незадовільних результатів визначення вмісту кислоти саліцилової, для яких відтворюваність не відповідає встановленим вимогам	3	5	8	16
Кількість від'ємних результатів визначення вмісту кислоти саліцилової, для яких відтворюваність не відповідає встановленим вимогам, %	75,0	71,4	66,7	69,6 %

дозволяє зробити висновок, що найімовірнішою причиною отримання незадовільних результатів при кількісному визначенні методом спектрофотометрії у 3-му раунді ППТ була неналежна відтворюваність результатів вимірюваних оптичної густини спектрофотометрів.

Невідтворюваність вимірювання оптичної густини може бути пов'язана із зовнішніми факторами, що впливають на стабільність роботи пристрій (коливання напруги в електромережі, температури і вологості в приміщенні, вібрація, наявність поблизу джерел електромагнітного випромінювання тощо), з невідповідними вихідними характеристиками спектрофотометра, з погіршенням цих характеристик у процесі експлуатації (це, насамперед, стосується кюветотримача, неналежне закріплення якого може призводити до похибок у вимірюванні оптичної густини).

Не менш суттєво на відтворюваність оптичної густини, незалежно від характеристик пристрій, впливає кваліфікація аналітика, який проводить вимірювання. Залишки розчинів та відбитків пальців на кюветах, недбалість при вставлянні кювет до кюветотримача, погане промивання кювет вимірюванням розчинами, бульбашки повітря на стінках кювет тощо можуть призводити до невідтворюваності оптичної густини навіть на найсучаснішому спектрофотометрі. Про це свідчить 38,5 % результатів з неналежною відтворюваністю, отриманих на пристроях іноземного виробництва. Так само на пристрії СФ-26 можна отримувати достатньо відтворювані результати, особливо методом стандарту, полагодивши кюветотримач і чітко дотримуючись основних правил проведення вимірювань на спектрофотометрах.

Крім того, всі пристрії, які лабораторії-учасниці використовували для проведення вимірювань, пройшли метрологічну повірку та атестацію. Отже, наявність

метрологічного свідоцтва є необхідною, але недостатньою умовою для одержання лабораторією на даному приладі коректних результатів з належною точністю.

На рис. 1, 2 наведені залежності RSD вимірювань оптичної густини без вимірювання кювети та RSD послідовних вимірювань оптичної густини відповідно від відхилення результата визначення відповідно від відхилення результата визначення відповідно від

Як видно з рисунків, більшість результатів, отриманих на приладах іноземного виробництва, знаходиться в нижній лівій частині діаграми, тобто на спектрофотометрах з належною відтворюваністю вимірювань оптичної густини здебільшого отримані задовільні результати. Найменше результатів знаходиться у верхній лівій частині діаграми. Це свідчить про низьку ймовірність отримання задовільних результатів на приладах з незадовільною відтворюваністю.

Досить велика кількість результатів, отриманих на приладах різних типів, у нижній правій частині діаграми дозволяє зробити висновок, що належна відтворюваність оптичних густин спектрофотометра ще не є достатньою умовою для одержання задовільних результатів. Причини отримання незадовільних результатів, які знаходяться у цій частині, можуть бути пов'язані з неналежною кваліфікацією аналітиків, використанням мірного посуду неналежного класу, помилками при приготуванні розчинів тощо.

У верхній правій частині діаграми знаходиться досить велика кількість результатів, отриманих на приладах СФ-26 та СФ-46, і майже відсутні результати, отримані на приладах іноземного виробництва. Це підтверджує факт, що неналежна відтворюваність оптичних густин з великою ймовірністю призводить до одержання незадовільних результатів.

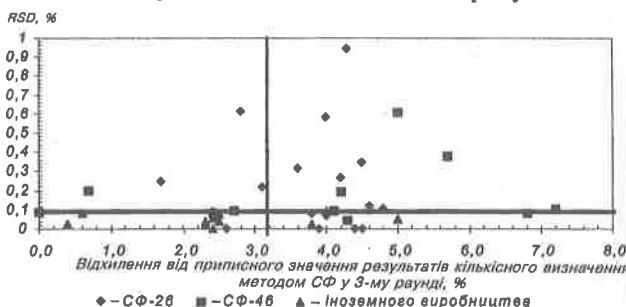


Рис. 1. Відтворюваність результатів спектрофотометричного вимірювання оптичної густини без вимірювання кювети порівняно з результатами кількісного визначення методом СФ в рамках 3-го раунду ППТ

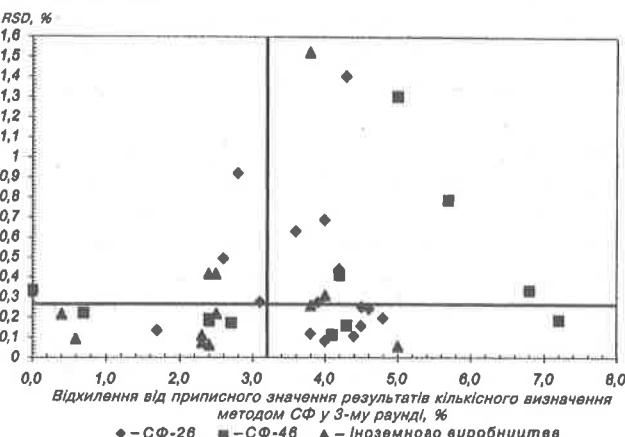


Рис. 2. Відтворюваність результатів послідовного спектрофотометричного вимірювання оптичної густини порівняно з результатами кількісного визначення методом СФ в рамках 3-го раунду ППТ

На жаль, більшість лабораторій-учасниць, які проводили вимірювання на спектрофотометрах типу СФ-26 та СФ-46, не проводили визначення кюветної різниці — різниці оптичних густин кювети для розчину бланку та кювети для вимірюваного розчину, заповнених однаковим розчином. Це може свідчити про те, що при рутинних спектрофотометричних визначеннях дані лабораторії здебільшого не враховують кюветну різницю. Але кюветна різниця має дуже велике значення і обов'язково повинна враховуватись при розрахунках питомого показника поглинання. При кількісних спектрофотометричних визначеннях методом стандарту вплив її частково нивелиється. Але при великій різниці оптичних густин розчину зразка і розчину стандарту велике значення кюветної різниці ( $> 0,005$ ) [5] може призводити до суттєвої похибки результатів аналізу.

Наприклад, різниця вмісту кислоти саліцилової, перерахована за первинними даними з урахуванням кюветної різниці (0,0895) приладу (СФ-26) лабораторії під кодом 17, становила 0,4 % (100,1 % — без урахування кюветної різниці та 99,7 % — з урахуванням кюветної різниці). Це дуже суттєва похибка (6,25 %) порівняно з припустимими межами кількісного визначення методом СФ у рамках 3-го раунду ППТ ( $\pm 3,2 \%$  від приписного значення).

При визначенні ж питомого показника поглинання кислоти саліцилової похибка буде значно вищою. Так, для значення оптичної густини 0,55 (типовій при кількісному визначенні кислоти саліцилової у 3-му раунді) при кюветній різниці 0,0895 похибка становитиме вже 16,3 %. Беручи до уваги, що 50 % приладів, на яких працюють лабораторії-учасниці, мали незадовільну кюветну різницю (див. табл. 2), це могло бути однією з головних причин отримання незадовільних результатів визначення питомого показника поглинання кислоти саліцилової у 2-му раунді ППТ.

## Висновки

1. За аналізом результатів, одержаних у 2-му і 3-му раундах ППТ методом спектрофотометрії, та додаткових досліджень по оцінці кюветної різниці та відтворюваності значень оптичної густини спектрофотометрів був оцінений рівень роботи лабораторій територіальних державних інспекцій, уповноважених лабораторій та лабораторій фармацевтичних підприємств при застосуванні методу спектрофотометрії.

2. Проведені дослідження показали, що у 60 % лабораторій — участниць 3-го раунду ППТ відносне стандартне відхилення вимірювань оптичної густини на спектрофотометрах перевищувало 0,1 % для вимірів без виймання кювети і 0,25 % — для послідовних вимірів, що не дозволяє одержувати коректні результати при кількісних визначеннях методом спектрофотометрії.

3. Відсоток незадовільних результатів дослідження відтворюваності оптичної густини на спектрофотометрах (75,0 % для СФ-26, 63,6 % для СФ-46 і 38,5 % для приладів іноземного виробництва) істотно зменшувався при використанні більш сучасних і менш фізично та морально застарілих приладів.

4. Виявлено, що переважна більшість (66,7 % для СФ-26, 71,4 % для СФ-46 та 75,0 % для приладів іноземного виробництва) незадовільних результатів визначення вмісту кислоти саліцилової у тестовому зразку Розчину кислоти саліцилової спиртового 1 % в рамках 3-го раунду ППТ була отримана на приладах, відтворюваність вимірювання оптичної густини яких перевищувала рекомендовані межі.

5. Суттєво впливають на коректність результатів кількісного визначення методом спектрофотометрії неналежна відтворюваність вимірювань оптичних густин та велика кюветна різниця двопроменевих спектрофотометрів, не врахована при розрахунках, що є основними причинами отримання більшості незадовільних результатів методом спектрофотометрії у рамках 3-го раунду ППТ.

6. Однією з головних причин отримання незадовільних результатів визначення питомого показника поглинання кислоти саліцилової в рамках 2-го раунду ППТ є незадовільна кюветна різниця двопроменевих спектрофотометрів.

7. Запропонований підхід дозволяє оцінити внесок у загальну похибку результатів спектрофотометричного визначення таких факторів, як похибка приладу (кюветна різниця, відтворюваність значень оптичної густини) та похибка пробопідготовки (використання мірного посуду неналежного класу, помилки при приготуванні розчинів тощо).

1. Сур С.В., Архипова Н.М., Зволінська Н.М. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: Зб. наук. статей ЗДМУ. — 2003. — Вип. Х. — С. 102—105.
2. Сур С.В., Архипова Н.Н., Зволинская Н.Н. // Провизор. — 2003. — № 2. — С. 30—35.
3. Сур С.В., Архипова Н.Н., Зволинская Н.Н. и др. // Вісн. фармакології та фармації. — 2003. — № 7—8. — С. 45—56.
4. Проект общей статьи Государственной фармакопеи Украины «Статистический анализ результатов химического эксперимента» // Фармаком. — 2003. — № 1. — С. 19—53.
5. Гризодуб А.И. // Там же. — 2002. — № 3. — С. 42—50.

Надійшла до редакції 20.02.2004.

*С.В. Сур, Н.Н. Зволинская*

## ИЗУЧЕНИЕ ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ ОПТИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ СПЕКТРОФОТОМЕТРОВ ЛАБОРАТОРИЙ – УЧАСНИЦ ПРОГРАММЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ЛАБОРАТОРИЙ В СИСТЕМЕ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ИНСПЕКЦИИ ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ МЗ УКРАИНЫ

По анализу результатов, полученных во 2-м и 3-м раундах ППТ, и дополнительных исследованих, был оценен уровень работы лабораторий территориальных инспекций, уполномоченных лабораторий и лабораторий фармацевтических предприятий при использовании метода спектрофотометрии. У 60 % лабораторий-участниц 3-го раунда ППТ относительное стандартное отклонение значений оптической плотности на спектрофотометрах превышало 0,1 % для измерений без вынимания кюветы и 0,25 % — для последовательных измерений, что не позволяет получать корректные результаты при количественных определениях.

Количество неудовлетворительных результатов исследования воспроизводимости оптической плотности на спектрофотометрах (75,0 % для СФ-26; 63,6 % для СФ-46 и 38,5 % для приборов иностранного производства) существенно уменьшалось при использовании более современных и менее физически и морально устаревших приборов.

Преобладающее большинство (66,7 % для СФ-26; 71,4 % для СФ-46 и 75,0 % для приборов иностранного производства) неудовлетворительных результатов определения содержания кислоты салициловой в тестовом образце Растворе кислоты салициловой спиртовом 1 % в рамках 3-го раунда ППТ было получено на приборах, воспроизводимость оптической плотности которых превышала рекомендуемые пределы.

Предложенный подход позволяет оценить вклад в общую погрешность результатов спектрофотометрического определения таких факторов, как погрешность прибора (куветная разница, воспроизводимость значений оптической плотности) и погрешность пробоподготовки (использования мерной посуды ненадлежащего класса, ошибках при приготовлении растворов и т.п.).

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

## INVESTIGATION OF REPRODUCIBILITY OF OPTICAL DENSITY OF SPECTROPHOTOMETERS OF LABORATORIES PARTICIPATED IN PROFICIENCY TESTING PROGRAMME BY STATE INSPECTION OF QUALITY CONTROL OF MEDICINES, MOH OF UKRAINE

### SUMMARY

The performance of spectrophotometry was evaluated for regional state inspection laboratories, second-level laboratories and laboratories of pharmaceutical manufacturers by analyzing of results of 2nd and 3d rounds of PPT and also by additional studies.

RSD of optical density on spectrophotometers of 60 % participant laboratories was over of 0,1 % for measuring without cell withdrawing and 0,25 — for continuous measuring. It doesn't allow to receive correct results in assay. Numbers of negative results of optical density reproducibility investigation were 75,0 % for SF-26, 63,6 % for SF-46 and 38,5 % for devices of foreign producers; they sufficiently decreased when more contemporarial devices were used.

Majority of negative results of Salicylic acid assay in 1 % solution in the 3d round of PPT (66,7 % for SF-26, 71,4 % for SF-46 and 75,0 % for devices of foreign producers) were received on devices with optical density reproducibility out of recommended criteria.

The contribution of such factors as device error (cell difference, optical density reproducibility) and sample preparation (use of bad measured glassware, errors at solution preparation etc.) was evaluated by proposed approach.



# ОГЛЯДИ

УДК 615.322

**Л.А.МОГИРЬОВА, канд. мед. наук**

*Інститут фармакології та токсикології АМН України*

## ПОШУК НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ З АНТИМІКРОБНОЮ ДІЄЮ

Антимікробні властивості рослин людство емпірично використовує з давнини. Значно пізніше прийшло наукове підтвердження наявності в рослинах широкого спектра біологічно активних речовин з антимікробною активністю.

Вчені України та зарубіжних країн інтенсивно вивчають антимікробну дію фітопрепаратів, використовуючи сучасні методи виділення та ідентифікації окремих біологічно активних речовин (БАР). Фармацевтичні, фітохімічні та фармакологічні методи дали можливість науково обґрунтувати доцільність використання в медичній практиці антибактеріальних засобів рослинного походження.

Значне зростання за останні роки медикаментозної резистентності мікроорганізмів до сучасних синтетичних антимікробних препаратів робить актуальним пошук нових препаратів з антибактеріальними властивостями на основі рослинної сировини.

Перевага фітопрепаратів полягає в тому, що вони на відміну від синтетичних лікарських засобів не спричиняють резистентності мікроорганізмів, характеризуються високим ступенем нешкідливості, не викликають алергічних ефектів навіть при тривалому застосуванні.

У даній роботі узагальнені деякі нові дослідження антимікробних властивостей рослин з метою пошуку найперспективніших з них для подальшого вивчення та створення на їх основі нових фітопрепаратів.

Пошук БАР з антимікробною дією проводиться серед рослин різних родин: Айстрових [21, 24, 28, 58], Березових [20, 25], Бобових [6, 21], Букових [39], Вересових [22], Водяниковых [8], Гвоздикових [5], Геранієвих [9, 30, 50, 55], Горіхових [26], Гранатових [4], Гречкових [1, 2, 21, 22], Губоцвітих [6, 7, 22, 29, 38, 45, 49, 52], Звіробійних [32, 38, 57], Капустяних [15, 54], Кипарисових [16], Коркових [16], Лілійних [15, 37, 44, 53, 56], Ломикаменевих [27], Макових [14], Маслинових [19, 31], Мімозових [11], Миртових [16], Онагрових [46, 51], Півонієвих [47], Розових [18, 29], Рутових [33], Селерових [43], Синюхових [5], Соснових [10, 17, 35, 38, 41], Чайних [6, 34, 40, 48] (табл.).

Аналіз наукових досліджень антибактеріальних властивостей рослин різних родин свідчить про широкий спектр штамів мікроорганізмів, ріст яких пригнічується фітопрепаратами. Традиційними для проведення таких наукових розробок є використання тест-штамів бактерій родини Соссасеає. Повідомляється про антистафілококову активність екстрактів плодів акації єгипетської [11], дамаранових глюкозидів листя різних видів берези [25], полісахаридів вільхи клейкої [20], ліпофільних екстрактів морських червоних водоростей [12, 42], метанолового екстракту насіння гірчиці жовтої [54], ефірної олії деревію звичайного [58], леткої олії евкаліпту кулястого [16], етанольних та водних екстрактів різних видів звіробою [38], ефірної олії різних видів м'яти [7] та полину [28], настою та відвару кореневища синюхи голубої [5], водних екстрактів листя скумпії звичайної [19], монотереноїдів сосни звичай-

ної [10, 17], етанолового екстракту чаберу гірського [49], ефірної олії, спиртових та водних екстрактів різних видів чебрецю [7, 38], алкалоїдів чистотілу великого [14], горміону та 12-бензойлгорміону з коріння шавлії лікарської [7, 45], водно-спиртових екстрактів та відварів коріння, трави та плодів різних видів шавлю [1], олійної есенції ялини європейської [35] та ін.

Слід зазначити, що в останні роки інтенсивно ведеться пошук фітопрепаратів, які проявляють антимікробну дію відносно моно- та полірезистентних штамів патогенних мікроорганізмів, зокрема *Staphylococcus aureus*. Так, 1 % спиртовий розчин із листя та пагонів, супозиторії та 2 % олійний розчин евкаліпту прутовидного пригнічували ріст штамів *Staphylococcus aureus*, резистентних до ампіциліну та цефалолексину [13]. Необхідно умовою наявності антибактеріальних властивостей зазначених препаратів є присутність фенолоальдегідів фlorоглюцинового ряду [13].

Антибіотикорезистентні штами *Staphylococcus aureus* виявляли чутливість до дії фітопрепаратору «Умкалор», який є спиртовим екстрактом коріння пеларгонії [9]. Унікальні антимікробні властивості екстрактів пеларгонії пов'язані з наявністю кумаринів, флавоноїдів (кверцетину і кемпферолу) та фенолокислот, зокрема галової кислоти та її метилового ефіру [30, 50, 55]. Особливо цінним є бактеріостатична активність флавоноїдів пеларгонії проти метицилін-стійких штамів *Staphylococcus aureus* [36, 55].

Слід звернути увагу на значне розширення спектра штамів мікроорганізмів у наукових дослідженнях антимікробної дії фітопрепаратів та виділених з них БАР. Крім традиційних штамів бактерій родини Сoccaceae, Pseudomonaceae, Enterobacteriaceae, останнім часом проводиться пошук БАР, які б пригнічували ріст збудників особливо небезпечних інфекційних хвороб з тяжким перебігом. Так, виявлено антимікробна дія леткої олії евкаліпту кулястого до дифтерійної палички *Corynebacterium diphtheriae* [16]. Відносно збудника особливо небезпечної хвороби — сибірської виразки новими є повідомлення про бактеріостатичну активність екстрактів та ефірної олії різних видів чебрецю та шавлії лікарської [7, 38, 45].

Необхідно з великого загалу досліджень відокремити ті, що спрямовані на пошук БАР з антимікробною дією проти умовно-патогенних мікроорганізмів, які є збудниками багатьох інфекційних хвороб, кількість яких сьогодні значно зросла. Серед них значне місце посідають бактерії *Klebsiella pneumoniae* [3, 23]. Повідомляється, що етанолові екстракти з коріння та квітів півонії підвищують резистентність лабораторних тварин до експериментальної інфекції, обумовленої капсульними бактеріями *Klebsiella pneumoniae* [47].

За останні роки зростає інтерес до наукового обґрунтування пошуку нових протитуберкульозних засобів. Пояснюється це тим, що в Україні з 1995 р. зареєстрована епідемія туберкульозу в умовах медикаментозної резистентності міcobактерій туберкульозу до сучасних основних протитуберкульозних препаратів. У цьому аспекті досить перспективним є повідомлення про антимікобактеріальну активність як до чутливих, так і до медикаментознорезистентних штамів *Mycobacterium tuberculosis* соків хріну звичайного, цибулі городньої, часнику городнього [15, 37], леткої олії ялівцю звичайного [16].

Rіст *Helicobacter pylori*, які вважаються сьогодні причетними до розвитку виразки шлунка і дванадцятипалої кишki, інгібували водні екстракти листя скумпії звичайної [19], гіперфорин, гіperiцин, флавоноїди, кофеїна, хлорогенова, п-кумаринова, ферулова, п-гідроксибензойна та ванілінова кислоти звіробою звичайного [32, 57], декурсинол ангелат, декурсин, магнолол, берберин, цинамова та галова кислоти водних екстрактів магнолії лікарської [31].

*Результати нових досліджень по вивченю антимікробної дії лікарських рослин*

Вид рослини, родина	Досліджуваний препарат	БАР з антимікробною дією	Чутливі штами мікроорганізмів	Бібліографія
Акація єгипетська (род. Мімозові)	Водний, етанольний, гексановий, хлороформний екстракти плодів	—	St. aureus, S. pneumoniae, S. pyogenes, H. influenzae	11
Бадан товстолистий (род. Ломикаменеві)	Екстракт листя	—	Штами мікроогранізмів, виділені від хворих хірургичного та урологічного стаціонарів, родин Enterobacteriaceae, Pseudomonaceae, Coccaceae	27
Береза, різні види (род. Березові)	Листя	Дамаранові глюкозиди	St. aureus	25
Бузок звичайний (род. Маслинові)	Спиртові екстракти квітів		St. aureus, ентеропатогенна E. coli 0-55, Sal. typhimurium, Sh. flexneri	19
Вільха клейка (род. Березові)	Водні та спиртоводні екстракти листя та стиглих суплідь; водні та етилацетатні екстракти кори	Полісахариди	St. aureus, E. coli, P. vulgaris, Ps. aeruginosa, Klebsiella, Sal., Clostridium	20
Водорості морські червоні бурі	Ліпофільні екстракти Те ж	—	St. aureus E. coli B. subtilis	42 36
Водорості морські, різні види	Ацетонові, етанольні екстракти		Полірезистентні госпітальні штами	12
Водянка чорна (род. Водянкові)	Хлороформний екстракт наземної частини	Комплекс фенольних сполук: рутин, авікулярин, іпперозид, ізокверцетин, хлорогенова, кофеїна та паракумаринова кислоти, галактуронід та глюкуронід кверцетину, арабінозид кверцетину	—	8
Гірчак зміїний (род. Гречкові)	Порошок, сироп, настоїка у складі тібетського препарату «Ргун-брому»	Флавоноїди, ефірні олії, органічні кислоти	Порошок — P. vulgaris, E. coli, Ps. aeruginosa, S. faecalis Сироп — P. vulgaris Настойка — E. coli, Ps. aeruginosa	21
Гірчак пташиний (род. Гречкові)	Фітопрепарат «Нефрофіт»	—	St. aureus, P. vulgaris, Ps. aeruginosa	22
Гірчиця жовта (род. Капустяні)	Метаноловий екстракт насіння	4-Гідрокси-3-нітрофенілоцтова та синапова кислоти	E. coli, Sal. enteritidis, St. aureus	54
Горіх грецький (род. Горіхові)	Рідкий, густий та сухий екстракти листя		Лікувально-профілактичний антимікробний засіб (Росія)	49

Вид рослини, родина	Досліджуваний препарат	БАР з антимікробною дією	Чутливі штами мікроорганізмів	Бібліографія
Горіх чорний (род. Горіхові)	СО <sub>2</sub> -екстракти листя та плодів	Пеларгонова, міристинова, пальмітинова, олеїнова, лінолева, ліноленова кислоти	Грампозитивні та грамнегативні бактерії	49
Гранат (род. Гранатові)	Екстракт сухих шкірок плодів	—	Хвороботворні шлунково-кишкові бактерії (сальмонели, холерні вібріони)	4
Гуньба голуба (род. Бобові)	—	Фенольні сполуки	Грампозитивні та грамнегативні бактерії	6
Деревій звичайний (род. Айстрові)	Ефірні олії	—	St. aureus, E. coli, Ps. aeruginosa, Sal. newport, Sh. Flexneri, N. meningitis, S. pneumoniae	58
Дерево коркове (род. Коркові)	Петролейно-ефірний та метаноловий екстракти листя	—	E. coli, Sal. typhimurium	16
Дерево чайне (род. Миртові)	Леткі олії	—	M. tuberculosis	16
Дуб груболустатий (род. Букові)	Екстракт, порошок	—	B. brevis, B. subtilis, B. cereus, E. coli, Ps. aeruginosa, Listeria	39
Евкаліпт кулястий (род. Миртові)	Летка олія	—	St. aureus, S. pyogenes, C. diphtheriae, M. tuberculosis, грамнегативні бактерії	16
Евкаліпт прутовидний (род. Миртові)	1 % спиртовий розчин з листя та пагонів, супозиторії, 2 % олійний розчин	Фенолоальдегіди флороглюцинового ряду	Моно- та полірезистентні штами патогенних мікроорганізмів, штами St. aureus, нечутливі до ампіциліну та цефалолексину	13
Енотера дворічна (род. Онагрові)	Коріння	Еностацин	Лікарський засіб для лікування бактеріальних інфекцій (США)	46
	Олія з насіння		Селекціоновані штами бактерій	51
Ехінацея пурпуррова (род. Айстрові)	Настойка	Оксикоричні кислоти Ехінакозид Кофеїна кислота	Антимікробний лікарський засіб (Росія) St. aureus, S. pyogenes	24
Звіробій звичайний (род. Звіробійні)	—	Гіперфорин, гіперіцин, флавоноїди, кофеїна, хлорогенова, р-кумаринова, ферулова, р-гідрооксибензойна та ванілінова кислоти	Helicobacter pylori	32, 57
Звіробій, четири види (род. Звіробійні)	Етанольні, водні екстракти	—	St. aureus, P. vulgaris, E. coli	38
Зірочник розвилистий (род. Гвоздикові)	Настій та відвар коріння	—	St. aureus, E. coli, B. subtilis, Ps. aeruginosa	5

Вид рослини, родина	Досліджуваний препарат	БАР з антимікробною дією	Чутливі штами мікроорганізмів	Бібліографія
Заноксилум (род. Рутові)	Екстракти кори метанолом, гексаном, ефіром оцтової кислоти	Лупеол, β-ситостерол, сезамін, транс-диметилматаї-рецинол, гесперидин, цис-N-метилканадин	Грампозитивні та грамнегативні бактерії	33
Лаванда колоскова (род. Губоцвіті)	Ефірна олія	—	Умовно-патогенні мікроорганізми	29
Магнолія лікарська (род. Магнолієві)	Водні екстракти	Декурсинол ангелат, декурсин, магнолол, берберин, цинамова і галова кислоти	<i>Helicobacter pylori</i>	31
Мучниця болотна (род. Вересові)	Препарат «Нефрофіт» (Росія)	—	<i>St. aureus</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>S. faecalis</i>	22
М'ята болотна, круглолиста, зелена (род. Губоцвіті)	Ефірні олії	—	<i>St. aureus</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>B. anthracoides</i> , <i>E. coli</i>	7
Нагідки лікарські (род. Айстрові)	Лікарський препарат «Рун-брум» сироп, настойка	Флавоноїди, ефірні олії, органічні кислоти	Сироп — <i>P. vulgaris</i> Настойка — <i>St. aureus</i> , <i>P. vulgaris</i>	21
Ортосифон тичинковий (род. Губоцвіті)	Фітопрепарат «Нефрофіт»	—	<i>St. aureus</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>S. faecalis</i>	22
Пеларгонія (род. Геранієві)	Спиртовий екстракт з коріння — фітопрепарат «Умкалор»	Кумарини, флавоноїди (кверцетин, кемпферол), фенокислоти (галова кислота та її метиловий ефір)	Антибіотико-резистентні штами <i>St. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>B. cereus</i> , <i>S. β-hemolytic</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Sal. enteritidis</i>	9, 30, 50, 55
Перстач прямостоячий (род. Розові)	Екстракт кореневища	Фенольні сполуки	<i>St. aureus</i> , <i>E. coli</i>	18
Півонія (род. Півонієві)	Етаноловий екстракт коріння		<i>K. pneumoniae</i>	47
Помідор їстівний	Олійний екстракт м'якоті — препарат «Томатол»	Лимонна, винна, бурштинова кислоти	<i>St. aureus</i> , <i>E. coli</i> , Клінічні ізоляти <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Proteus</i>	3, 23
Полин (род. Айстрові)	Ефірна олія з наземної частини	—	<i>St. aureus</i> , <i>C. diphteriae</i>	28
Синюха голуба (род. Синюхові)	Настій та відвар кореневища з корінням	—	<i>St. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i>	5
Скумпія звичайна (род. Сумахові)	Водні екстракти з листя	—	<i>St. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>Sh. flexneri</i> , <i>Helicobacter pylori</i>	19 31

Вид рослини, родина	Досліджуваний препарат	БАР з антимікробною дією	Чутливі штами мікроорганізмів	Бібліографія
Солодка гора (род. Бобові)	Препарат «Ргун-брум» порошок, настойка, сироп	Флавоноїди, ефірні олії, органічні кислоти	Порошок — <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>S. faecalis</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> Сироп — <i>P. vulgaris</i> Настойка — <i>St. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i>	21
Сосна звичайна (род. Соснові)	Шишки	Лігніни	<i>E. coli</i>	26
	Ефірна олія	Борніл-ацетат	<i>St. aureus</i> , <i>Micrococcus enteus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i>	10
	Екстракти живиці з коріння та стовбура	—	Клінічні ізоляти <i>St. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>E. coli</i>	41
	Кисла та нейтральна фракції живиці	Монотерпеноїди (борнеол, ізоборнеол та їх оцтові ефіри)	<i>St. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>Ps. aeruginosa</i>	17
Спориш звичайний (род. Гречкові)	Препарат «Нефрофіт» (Росія)	—	<i>St. aureus</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>S. faecalis</i>	22
Троянда біла (род. Розові)	—	—	Умовно-патогенні мікроорганізми	29
Фенхель звичайний (род. Селерові)	Хлороформний екстракт насіння	—	Грампозитивні та грамнегативні бактерії	43
Хрін звичайний (род. Капустяні)	Сік	—	Чутливі та медикаментозностійкі штами бактерій <i>M. tuberculosis</i>	15
Цибуля городня (род. Лілійна)	»	—	Те ж	15
Чабер гірський (род. Губоцвіті)	Етанольний екстракт	—	<i>B. subtilis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Sarcina flava</i> , <i>P. morganii</i> , <i>St. aureus</i>	49
Чабер садовий (род. Губоцвіті)	—	Фенольні сполуки	Грампозитивні та грамнегативні бактерії	6
Чай китайський (род. Чайні)	—	Kатехін	<i>E. coli</i> 0157:H 7	48
		Поліфеноли	<i>St. aureus</i>	40
			Мікроорганізми шлунково-кишкового тракту	34
			Грампозитивні та грамнегативні бактерії	6
Часник городній (род. Лілійні)	Сік	Z-4,5,9-тритіодека-1,6-дієн-9-оксид	Те ж	56
		—	Чутливі та медикаментозно-стійкі штами бактерій <i>M. tuberculosis</i>	15
	Екстракт	Тіосульфінати	Те ж	37
	Водні екстракти	»	Грампозитивні бактерії, антибіотикостійкі штами <i>St. aureus</i>	37
	Олійні екстракти	Ненасичені жири	Те ж	37
	Водні, спиртові, ефірні екстракти	—	Клінічні штами бактерій	53

Вид рослини, родина	Досліджуваний препарат	БАР з антимікробною дією	Чутливі штами мікроорганізмів	Бібліографія
Часник деревний (род. Лілійні)	Етилацетатна фракція етанолового екстракту	2,4,5,7-тетратіоктант-4,4-діоксид та 5-тіоксо-2,4,6-три-тіогептан-2,2-діоксид	Клінічні штами бактерій	49
Чебрець Маршал-лів, дніпровський, узбережжний (род. Губоцвіті)	Ефірні олії Спиртові та водні екстракти	—	St. aureus, Ps. aeruginosa, E. coli, Enterococcus, B. anthracoides, P. vulgaris	7, 38
Чистотіл великий (род. Макові)		Алкалоїди (гомохелідонін, хелеритрин, сангвінарин)	St. aureus, M. tuberculosis, Ps. aeruginosa	14
		Сік, консервований етиловим спиртом або свіжий Настоянка, супозиторії «Хелідо-сан»	Клінічні ізоляти бактерій у хворих з гнійно-запальними процесами	14
Шавлія лікарська, мускатна (род. Губоцвіті)	Гексановий екстракт коріння Ефірні олії	Горміон 12-Бензоїлгорміон	St., S., E. coli, B. cereus, Грампозитивні бактерії St., Enterococcus, E. coli, Ps. aeruginosa, B. anthracoides, P. vulgaris,	45, 7
Щавель лісовий, альпійський, кінський, піраміdalний, красавий, зубчастий (род. Гречкові)	Водно-спиртові екстракти та відвари коріння, трави та плодів	—	St. aureus, Ps. aeruginosa, S. pyogenes, K. pneumoniae, enterobacter aerogenes, Sh. flexneri, Sal. enteritidis, B. subtilis Клінічні ізоляти сальмонел	1
Ялина європейська (род. Соснові)	Олійна есенція	—	St. aureus, Listeria	35
Ялиця сибірська (род. Соснові)	Спиртові та водні екстракти	—	St. Aureus, E. coli, P. vulgaris,	38
Яловець звичайний (род. Кипарисові)	Летка олія	—	M. tuberculosis	16

Скорочення: В — *Bacillus*, С — *Corynebacterium*, Е — *Escherichia*, Н — *Haemophilus*, К — *Klebsiella*, М — *Mycobacterium*, Н — *Neisseria*, Р — *Proteus*, Ps — *Pseudomonas*, С — *Streptococcus*, Sal — *Salmonella*, Sh — *Shigella*, St — *Staphylococcus*.

Експериментальні пошуки рослин з бактерицидними та бактеріостатичними властивостями вийшли сьогодні на рівень вивчення взаємозв'язку структури біологічно активних речовин з активністю. Дослідження тритерпеноїдів дамаранового ряду, виділених із листя різних видів берези, показали, що величина антистафілококової дії дамаранових глюкозидів визначається будовою бічного ланцюга аглікону, кількістю та місцем приєднання залишків глюкози і не залежить від конфігурації гідроксильної групи С<sub>3</sub> аглікону [25]. Глюкозиди з відкритим боковим ланцюгом в агліконі виявилися більш активними порівняно з глюкозидами октилового типу, які мають замкнений ланцюг. Характерно, що моноглюкозиди проявляли вищу антистафілококову активність, ніж диглюкозиди [25].

Виділені з метанолового екстракту насіння гірчиці жовтої БАР з антимікробною дією за допомогою спектрального аналізу були ідентифіковані як 4-гідрокси-3-нітрофенілоцтова та синапова кислоти [54]. Дослідження взаємозв'язку структури з активністю показали, що здатність інгібувати ріст *Esche-*

richia coli, *Salmonella enteritidis* та *Staphylococcus aureus* обумовлена наявністю гідроксильної та нітрогруп у молекулі 4-гідрокси-3-нітрофенілоцтової кислоти [54]. У той же час антибактеріальні властивості синапової кислоти відносно трьох мікроорганізмів визначалися різними групами в її молекулі. Дві метоксильні та гідроксильна групи спричиняли активність проти *Escherichia coli*, пропільний радикал — проти *Staphylococcus aureus*, бензольне кільце — проти *Salmonella enteritidis* [54].

Наявністю метильної групи в молекулі Z-4,5,9-тритіодека-1,6-дієн-9-оксиду, виділеного із соку часнику городнього, мацерованого ефірною олією, пояснюється широкий спектр антимікробної активності як до грампозитивних, так і до грамнегативних бактерій [56].

Нові сірковмісні сполуки (2,4,5,7-тетратіооктан-4,4-діоксид та 5-тіоксо-2,4,6-тритіогептан 2,2-діоксид) з антибактеріальною активністю виділені з етилацетатної фракції етанолового екстракту часнику деревного [44].

Для антимікробної дії водних екстрактів часнику городнього виявлена пряма кореляція з вмістом тіосульфінатів [37]. Слід зазначити, що до впливу тіосульфінатів були чутливими навіть медикаментознорезистентні штами *Staphylococcus aureus* та *Mycobacterium tuberculosis*.

Комплекс органічних кислот (бурштинової, лимонної та винної) у складі препарату «Томатол» з м'якоті їстівного помідора обумовлює здатність препарату пригнічувати ріст музейних штамів *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та клінічних штамів родини *Enterobacter*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Klebsiella* [3, 23].

Поданий у цьому огляді аналіз незначної частини нових наукових досліджень свідчить, що використання рослинної сировини є перспективним напрямком для створення лікарських засобів з бактерицидними та бактеріостатичними властивостями.

## Висновки

1. Аналіз нових досліджень по вивченю антимікробної дії рослинних біологічно активних речовин свідчить, що перспективними для подальшого вивчення є рослини родин Айстрових, Губоцвітих, Лілійних, Чайних.

2. Спектр штамів мікроорганізмів, ріст яких пригнічується фітопрепаратаами, включає, крім традиційних бактерій родини *Coccaceae*, *Pseudomonaceae*, *Enterobacteriaceae*, нові штами — збудники дифтерії, туберкульозу, виразки шлунка та дванадцятипалої кишki (*Helicobacter pylori*), а також умовно-патогенні мікроорганізми.

3. Підґрунтам експериментальних пошуків рослин з антимікробними властивостями є вивчення взаємозв'язку структури БАР з активністю.

1. Абу Захер Кхалед, Журавльов М.С., Ковалев В.М. та ін. // Фармац. журн. — 2001. — № 3. — С. 97—99.
2. Бензель Л.В., Романюк О.І., Роговська Л.Я. та ін. // Пробл. лікар. рослинництва: Тези доп. Міжнар. наук.-практ. конф. з нагоди 80-річчя Ін-ту лікар. рослин УААН (Лубни, 3—5 лип. 1996 р.). — Полтава, 1996. — С. 259—260.
3. Воробьев А.А., Селезнев А.С., Павлова Л.А. и др. // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 1998. — № 6. — С. 8—11.
4. Глубокий Г.І. // Там же. — 2002. — № 5. — С. 12—14.
5. Гребнева Н.Ю., Потехина Т.С., Лесновская Е.Е. и др. // Растил. ресурсы. — 2000. — Т. 36, № 3. — С. 9—18.
6. Давитая Г.Ш., Корозия И.К., Кучукашвили З.Т. и др. // Изв. АН Грузии. Сер. биол. — 2002. — Т. 28, № 1 — 2. — С. 35—45.
7. Доля В.С., Лесничая А.Н., Седов В.И и др. // Человек и его здоровье. — 1999. — № 2. — С. 240—243.
8. Ермилова Е.В., Кадырова Т.В. // Фармация в 21 в.: инновации и традиции: Тез. докл. Междунар. науч. конф. (Санкт-Петербург, 7—8 апр. 1999 г.). — 1999. — С. 154.
9. Ильенко Л.И., Гаращенко Т.И., Сыревева Т.Н. и др. // Гомеопатия и фитотерапия. — 1999. — № 1. — С. 37—38.
10. Колесников С.И., Рютин Н.П., Балахонов С.В. и др. // 5-й Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство» (Москва, 21—25 апр. 1998 г.): Тез. докл. — М., 1998. — С. 99.

11. Колпаков М.А., Башкирова Ю.В. // Бюл. СО РАМН. — 1999. — № 2. — С. 102—105.
12. Коршак О.М. // Сучасні інфекції. — 2000. — № 4. — С. 114—116.
13. Крутикова Н.М., Вичканова С.А. // 5-й Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 21—25 апр. 1998 г.); Тез. докл. — М., 1998. — С. 378.
14. Лушта В.І. // Фітотерапія в Україні. — 2000. — № 1. — С. 14—18.
15. Мельник В.П., Панасюк О.В., Клименко М.Т. та ін. // Там же. — 1998. — № 1. — С. 34—36.
16. Мельник В.П., Клименко М.Т., Кузьменко Т.Л. та ін. // Там же. — 2000. — № 1. — С. 21—23.
17. Пак Р.Н., Тусупбекова М.М., Батралиева А.К. и др. // Хим.-фармац. журн. — 2003. — Т. 37, № 6. — С. 40—41.
18. Пищукова И.В., Щербинина Е.Ф., Ващенко Т.Н. и др. // Материалы 55-й региональной конференции по фармации, фармакологии и подготовке кадров (Пятигорск, 2000 г.). — Пятигорск, 2000. — С. 224.
19. Постникова Н.В., Попова О.И., Мартынова Н.Н. и др. // Там же. — С. 221.
20. Радъко О.В., Таран А.В., Самура Б.А. та ін. // Вісн. фармації. — 1998. — Т. 18, № 2. — С. 103—107.
21. Ракшина М.Ц., Баханова Е.М. // 5-й Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 21—25 апр. 1998 г.); Тез. докл. — М., 1998. — С. 400.
22. Ракшина М.Ц. // Фитотерапия и лазеротерапия в XXI веке: Материалы науч. конф. (Черноголовка, 7—9 дек. 1999 г.). — Черноголовка (Моск. обл.), 1999. — С. 74—77.
23. Семенова Т.Б., Воробьев А.А., Янг А. и др. // 5-й Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 21—25 апр. 1998 г.); Тез. докл. — М., 1998. — С. 190.
24. Середа А.В., Моисеева Г.Ф. // Фармаком. — 1998. — № 3. — С. 13—23.
25. Стехова С.И., Анисимов М.М., Атомкина Л.Н. и др. // Раств. ресурсы. — 1998. — Т. 34, № 1. — С. 51—56.
26. Троян З.А., Лычко Л.В., Михайлута Л.В. и др. // Хранение и переработка сельхозсырья. — 1999. — № 7. — С. 244.
27. Федосеева Л.М., Керашева С.И., Карабасова Е.Б. // Раств. ресурсы. — 2000. — Т. 36, № 1. — С. 53—57.
28. Цеденова Л.П., Романов О.Е., Лаврентьева Е.П. // Там же. — 1999. — Т. 35, № 4. — С. 58—61.
29. Цыганенко А.Я., Коваленко Н.И., Александров А.Н. и др. // Експерим. і клін. медицина. — 1999. — № 2. — С. 14—17.
30. Черных В., Георгиянц В., Зупанец И. // Ліки України. — 2002. — № 11. — С. 36—39.
31. Bae Eun-Ah, Han Myung Joo, Kim Nam-Jae // Biol. and Pharm. Bull. — 1998. — Vol. 21, № 9. — P. 990—992.
32. Barnes Joanne, Anderson Linda A., Phillipson J David. // J. Pharm. and Pharmacol. — 2001. — Vol. 53, № 5. — P. 583—600.
33. Binutu Oluwatoyin A., Cordell Geoffrey A. // Pharm. Biol. — 2000. — Vol. 38, № 2. — P. 210—213.
34. Black tea and red wine good for your health // Int. Labmate. — 2000. — Vol. 25, № 1. — P. 47.
35. Canillac N., Mourey A. // Food Microbial. — 2001. — Vol. 18, № 3. — P. 261—268.
36. Crasta Premila, Raviraja N.S., Sridhar K.R. // Indian J. Mar. Sci. — 1997. — Vol. 26, № 2. — P. 201—205.
37. Cutler R.R., Townsend T., Sweeney D. et al. // Brit. J. Biomed. Sci. — 2000. — Vol. 57, № 1. — P. 43.
38. Danilov M.S., Laptev Yu.V., Bochkaryova M.V. // Book Abstr. Int. Conf. «Med. Raw. Mater. fnd Phytoprep. Med. and Agr». (Karaganda, Sept. 29—Oct. 1 1999). — Karaganda, 1999. — P. 318.
39. Digrak Metin, Alma M. Hakki, Ilcim Ahmet et al. // Pharm. Biol. — 1999. — Vol. 37, № 3. — P. 216—220.
40. Huang Xiuqin, Wang Feng, Zhu Hongying. // J. East China Norm. Univ. Natur. Sci. — 1999. — № 2. — P. 100—103.
41. Kizil Murat, Kizil Goksel, Yavuz Murat et al. // Pharm. Biol. — 2002. — Vol. 40, № 2. — P. 135—138.
42. Kujumgjiev A., Dimitrova-Konaklieva St., Stefanov K. et al. // Докл. Бълг. АН. — 1999. — Vol. 52, № 7—8. — P. 59—62.
43. Kujundzic S., Mimica-Dukic N., Couladis M. et al. // Toxicol. Lett. — 2001. — P. 123.
44. Lim Haeyoung , Kubota Kikue, Kobayashi Akio et al. // Phytochemistry. — 1998. — Vol. 48, № 5. — P. 787—790.
45. Martinez-Vizquez Mariano, Miranda Patricia, Valencia Norma A. et al. // Pharm. Biol. — 1998. — Vol. 36, № 2. — P. 77—80.
46. Nath Shukla Yodendra, Ranganathan Tiruppadiripulyur, Kumar Santha et al. // Ibid. — 2002. — Vol. 3, № 4. — P. 114—117.
47. Nikolova Pepa, Ivanovska Nina // J. Herbs, Spices and Med. Plants. — 1999. — Vol. 6, № 4. — P. 1—9.
48. Okubo Sachie, Sasaki Takeji, Hara Yukihiko et al. // J.Jap. Assoc. Infec. Disease. — 1998. — Vol. 72, № 3. — P. 211—217.
49. Pepejnjak Stjepan, Syanic Gordana, Potocki Patricia // Acta pharm. (Croatia). — 1999. — Vol. 49, № 1. — P. 65—69.
50. Puratchikody A. // Indian J. Pharm. Sci. — 2001. — Vol. 63, № 4. — P. 326—327.
51. Skolimowska Urszula // Bromatol. i chem. toksykol. — 1997. — Vol. 30, № 2. — P. 143—147.
52. Tajo A., Thopp J.E. // Indian J. Pharm. Sci. — 1999. — Vol. 61, № 6. — P. 377—378.

53. Taskin Rana, Ozgen Ufuk, Babacan Mete et al. // Ankara univ. ecracilik fak. derg. — 1997. — Vol. 26, № 2. — P. 77—82.
54. Tesaki Shoko, Tanabe Soichi, Ono Haruhiko et al. // Biosci, Biotechnol. and Biochem. — 1998. — Vol. 62, № 5. — P. 998—1000.
55. Xu H.X., Lee S.F. // Phytother. Res. — 2001. — Vol. 15, № 1. — P. 39—43.
56. Yoshida Hisae, Iwata Nami, Katsuzaki Hirotaka et al. // Biosci., Biotechol. and Biochem. — 1998. — Vol. 62, № 5. — P. 1014—1017.
57. Yoshida Hisae, Katsuzaki Hirotaka, Ohta Rie et al. // Ibid. — 1999. — Vol. 63, № 3. — P. 591—594.
58. Zheng K.A., Jorde L.I.F., Pregnalatto B.P. // Rev. Cienc. Farm. — 1999. — Vol. 20, № 2. — P. 449—458.

Надійшла до редакції 12.12.2003.

*Л.А.Могирєва*

## ПОИСК НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ С АНТИМИКРОБНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Обобщены некоторые новые данные по изучению антимикробного действия лекарственных растений и выделенных из них биологически активных веществ.

*L.A.Mogirjova*

## SEARCH OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES FROM MEDICINAL PLANTS WITH ANTIMICROBIAL EFFECT

### SUMMARY

It has been generalized some facts on new study of antimicrobial medicinal plants and their biological active substances.

## ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 54.057:546.171.5:547.831.8

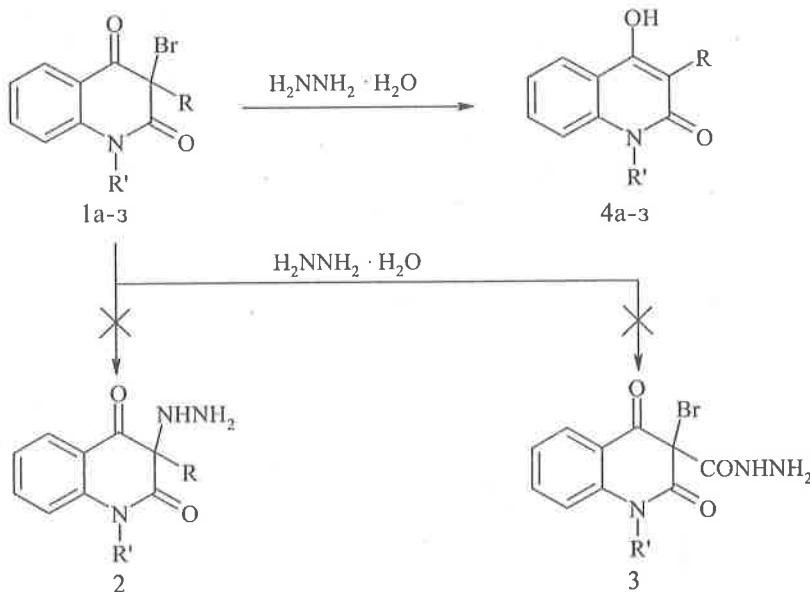
*І.В.УКРАЇНЕЦЬ, д-р хім. наук, проф., О.С.ПРОКОПЕНКО,  
Л.В.СИДОРЕНКО, канд. фармац. наук, О.В.ГОРОХОВА, канд. хім. наук  
Національний фармацевтичний університет*

## РЕАКЦІЯ 1R-3-БРОМ-3-АЛКІЛ(КАРБЕТОКСИ)-2,4-ДІОКСОХІНОЛІНІВ З ГІДРАЗИН-ГІДРАТОМ

При взаємодії з амінами 3-галоїдзаміщені 3-алкіл(арил)-2,4-діоксохіноліни залежно від умов можуть утворювати різні продукти [11]. Так, їх обробка надлишком концентрованого водного розчину аміаку при 45 °C протягом кількох діб дає 3-гідрокси-3-алкіл(арил)-хінолін-2,4-діони. Лише у випадку 3-бензильного похідного разом з 3-гідрокси- з низьким виходом вдалося виділити і 3-аміно-3-бензилхінолін-2,4-діон. З вторинними амінами в середовищі безводного ДМФА при кімнатній температурі відбувається переважне заміщення галогену на залишок аміну, тоді як підвищена температура сприяє дегалогенуванню з утворенням 3-алкіл(арил)-4-гідроксихінолонів-2.

Аналогічних результатів, очевидно, можна було б очікувати і в реакції 3-бром-3-R-2,4-діоксохінолінів (1) з гідразин-гідратом, хоча для етилових ефірів 3-бром-2,4-діоксохінолін-3-карбонових кислот (1, R=COOEt) не слід виключати ще й можливість гідразинолізу складноефірної групи (3, схема 1).

Схема 1



Сполуки 1-4: а — R = Me, R' = H; б — R = Et, R' = H; в — R = Pr, R' = H;  
г — R =  $\text{CH}_3\text{Ph}$ , R' = H; д — R =  $\text{COOEt}$ , R' = H; е — R =  $\text{COOEt}$ , R' = Me;  
ж — R =  $\text{COOEt}$ , R' = Et; з — R =  $\text{COOEt}$ , R' = Pr.

Проведені нами експерименти показали, що 3-бромхінолони 1 у спиртовому середовищі при кімнатній температурі з гідразин-гідратом реагують до сить енергійно. Всі ці реакції екзотермічні і супроводжуються інтенсивним виділенням газу, ймовірно азоту. Рентгеноструктурний аналіз одного з кінце-вих продуктів дозволив однозначно встановити, що 3-бромхінолон 1д відновлюється гідразином до етилового ефіру 1Н-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти (4д, рис. 1, табл. 1—3). Такий же напрямок реакції підтверджують і спектри ЯМР  $^1\text{H}$  інших сполук (див. експериментальну частину).

Іншими словами, одержані результати свідчать про те, що гідразин-гідрат в умовах даної реакції піддається окисненню. Однак цей процес для гідразинів може бути найрізноманітнішого характеру [1]. Один з можливих варіантів — проміжне утворення діїміду, який звичайно одержують «в момент виділення» (*in situ*) і використовують як ефективний відновник олефінів [2, 8]. Ураховуючи цю обставину, ми зробили спробу «спіймати» діїмід (якщо він дійсно утворюється) за допомогою алілового ефіру фенілоцтогої кислоти, однак вона виявилася невдалою. Не вдалось підтвердити можливе утворення діїміду і шляхом проведення синтезу в аліловому спирті при охолодженні до  $-20^\circ\text{C}$  — у продуктах реакції не знайдено навіть слідів відповідно пропілфенілацетату або пропанолу. Разом з тим, додавання в реакційну суміш діетилового ефіру,

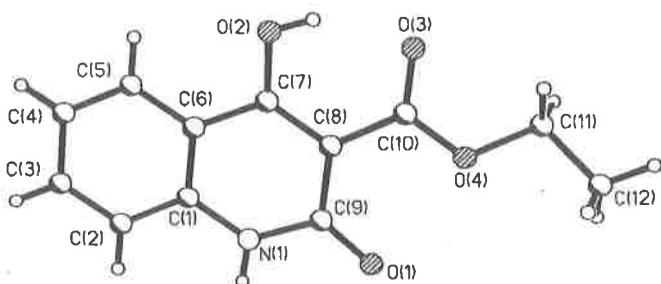


Рис. 1. Розташування атомів у молекулі ефіру 4д та їх нумерація

який до того ж дуже добре розчиняє 3-бромхінолони 1, несподівано дозволило суттєво понизити інтенсивність перебігу реакції і в результаті зафіксувати нестійкий дімід (5), який відновлює аліловий спирт (6) через циклічний проміжний комплекс (7) до пропанолу (8) і перетворюється в кінцевому результаті в газоподібний азот (9, схема 2). Ідентифікувати утворений пропанол (8) можна за допомогою спектроскопії ЯМР  $^1\text{H}$  (рис. 2) або хромато-мас-спектрометрично (рис. 3). Цікаво відмітити, що за відсутності в реакційній суміші інших здатних відновлюватися речовин подвійний зв'язок  $\text{C}_3 = \text{C}_4$  4-гідрокси-похідних 4 не змінюється.

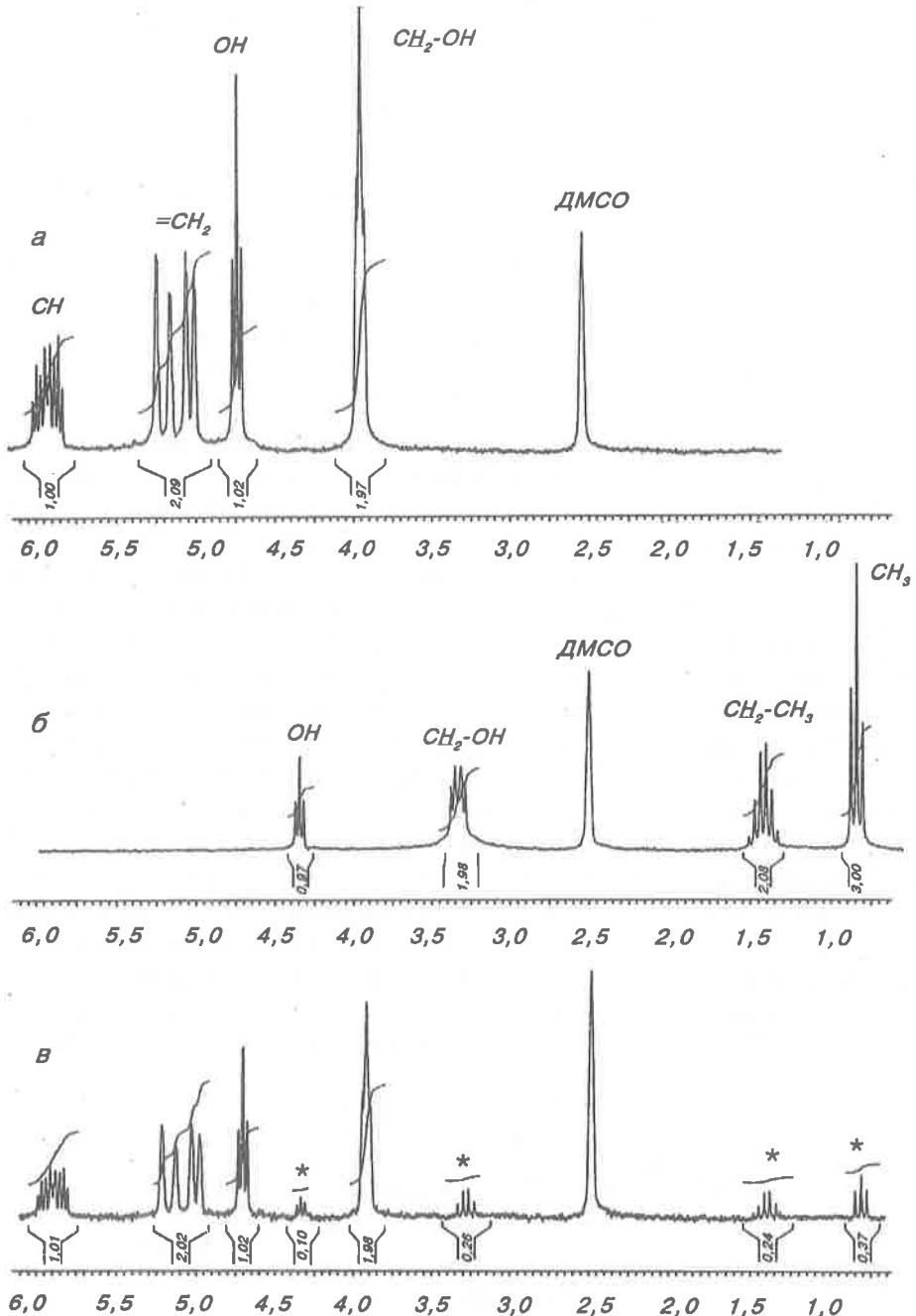


Рис. 2. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$ :  
 а — аліловий спирт; б — пропіловий спирт; в — фракція з т.кип. 96—98 °С, одержана після обробки бромзаміщеного ефіру 1а гідразин-гідратом — сигнали протонів пропілового спирту, утвореного в результаті відновлення алілового спирту дімідом (5) помічено зірочками

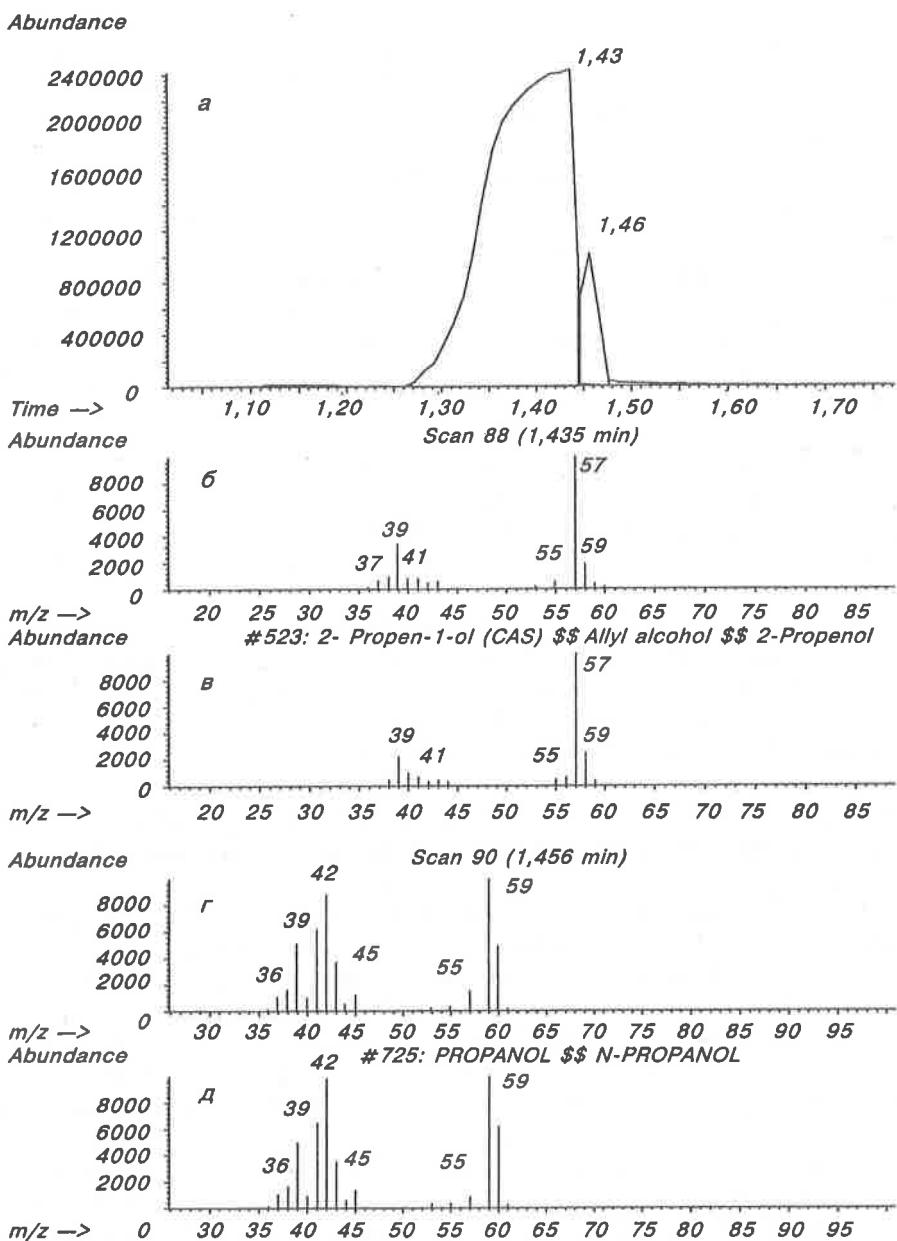
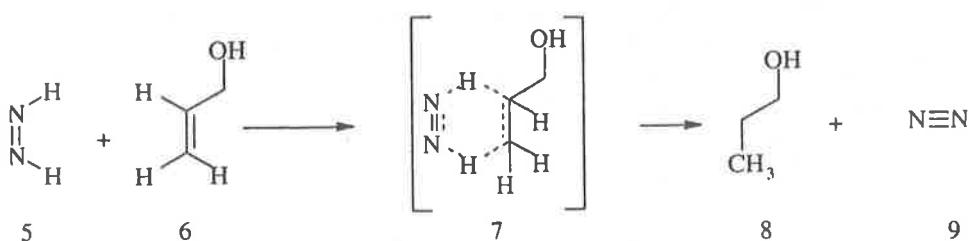


Рис. 3. Хромато-мас-спектр фракції з т.кип. 96–98 °C, одержаної після обробки бромзаміщеного ефіру 1д гідразин-гідратом:

а — хроматограма; б, в — мас-спектри речовин з часом утримування 1,43 і 1,46 хв відповідно; в, д — мас-спектри стандартних зразків алілового та пропіловоого спиртів наведені для порівняння і взяті з внутрішньої бібліотеки мас-спектрометра Hewlett Packard 5890/5972

Схема 2



## Експериментальна частина

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  синтезованих речовин зареєстровано на спектрометрі Varian Mercury-VX-200, робоча частота — 199,97 МГц, розчинник — ДМСО-Д<sub>6</sub>, внутрішній стандарт — ТМС. 3-Бром-3-R-2,4-діоксохіноліни (1) одержано за методикою [7].

**3-Метил-2-оксо-4-гідроксихінолін (4а).** До розчину 2,54 г (0,01 моля) 3-бром-3-метил-2,4-діоксохіноліну (1а) у 50 мл етилового спирту при охолодженні та інтенсивному перемішуванні краплями додають 0,01 моль (у перерахунку на фактичний вміст) гідразин-гідрату. Після додавання всього гідразин-гідрату реакційну суміш переміщують 5 хв, розводять водою та підкислюють хлористо-водневою кислотою. Осад 4-гідроксихінолону 4а відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід — 1,72 г (98 %). Т.топл. 264—266 °C (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 11,35 (1Н, с, NH); 10,06 (1Н, с, OH); 7,99 (1Н, д, H-5); 7,45 (1Н, т, H-7); 7,28 (1Н, д, H-8); 7,15 (1Н, т, 6-H); 2,03 м.д. (3Н, с, CH<sub>3</sub>).

За аналогічною методикою було одержано нижченаведені сполуки.

**3-Етил-2-оксо-4-гідроксихінолін (4б).** Вихід — 92 %. Т.топл. 260—261 °C (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 11,26 (1Н, с, NH); 10,08 (1Н, с, OH); 7,88 (1Н, д, H-5); 7,44 (1Н, т, H-7); 7,25 (1Н, д, H-8); 7,11 (1Н, т, 6-H); 2,57 (2Н, к, CH<sub>2</sub>); 1,01 м.д. (3Н, т, CH<sub>3</sub>).

**3-Пропіл-2-оксо-4-гідроксихінолін (4в).** Вихід — 95 %. Т.топл. 234—236 °C (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 11,28 (1Н, с, NH); 10,00 (1Н, с, OH); 7,96 (1Н, д, H-5); 7,48 (1Н, т, H-7); 7,27 (1Н, д, H-8); 7,13 (1Н, т, 6-H); 2,57 (2Н, т, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,47 (2Н, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0,91 м.д. (3Н, т, CH<sub>3</sub>).

**3-Бензил-2-оксо-4-гідроксихінолін (4г).** Вихід — 97 %. Т.топл. 218—219 °C (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 11,37 (1Н, с, NH); 10,40 (1Н, с, OH); 7,97 (1Н, д, H-5); 7,49 (1Н, т, H-7); 7,38—7,00 (7Н, м, 6,8-H + H-Ph); 3,94 м.д. (2Н, с, CH<sub>2</sub>).

**Етиловий ефір 1Н-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти (4д).** Вихід — 97 %. Т.топл. 203—204 °C (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 13,46 (1Н, с, OH); 11,52 (1Н, с, NH); 7,96 (1Н, д, H-5); 7,64 (1Н, т, H-7); 7,31 (1Н, д, H-8); 7,21 (1Н, т, 6-H); 4,36 (2Н, к, CH<sub>2</sub>); 1,34 м.д. (3Н, т, CH<sub>3</sub>).

**Етиловий ефір 1-метил-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти (4е).** Вихід — 90 %. Т.топл. 105—106 °C (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 13,05 (1Н, с, OH); 8,05 (1Н, д, H-5); 7,75 (1Н, т, H-7); 7,46 (1Н, д, H-8); 7,27 (1Н, т, 6-H); 4,34 (2Н, к, COOCH<sub>2</sub>); 3,53 (3Н, с, NCH<sub>3</sub>); 1,30 м.д. (3Н, т, CH<sub>3</sub>).

**Етиловий ефір 1-етил-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти (4ж).** Вихід — 92 %. Т.топл. 66—68 °C (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 13,03 (1Н, с, OH); 8,08 (1Н, д, H-5); 7,77 (1Н, т, H-7); 7,56 (1Н, д, H-8); 7,30 (1Н, т, 6-H); 4,37 (2Н, к, COOCH<sub>2</sub>); 4,23 (2Н, к, NCH<sub>2</sub>); 1,26 (3Н, т, CH<sub>3</sub>); 1,19 м.д. (3Н, т, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Етиловий ефір 1-пропіл-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти (4з).** Вихід — 95 %. Т.топл. 88—90 °C (етанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 13,10 (1Н, с, OH); 8,04 (1Н, д, H-5); 7,76 (1Н, т, H-7); 7,56 (1Н, д, H-8); 7,29 (1Н, т, 6-H); 4,35 (2Н, к, COOCH<sub>2</sub>); 4,14 (2Н, т, NCH<sub>2</sub>); 1,60 (2Н, м, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1,30 (3Н, т, CH<sub>3</sub>); 0,95 м.д. (3Н, т, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Змішані проби з відомими зразками, одержаними за методиками [4—6], не дають депресії температур топлення, спектри ЯМР  $^1\text{H}$  цих речовин ідентичні.

**Непряме визначення дійміду (5).** До розчину 9,0 г (0,03 моля) етилового ефіру 3-бром-2,4-діоксохінолін-3-карбонової кислоти (1д) у 50 мл хроматографічно чистого алілового спирту та 100 мл діетилового ефіру при охолодженні вogrівнику з суміші натрію хлориду, нітрату амонію та льоду, при інтенсивному перемішуванні краплями додають 0,03 моль гідразин-гідрату (у перерахунку на фактичний вміст), не допускаючи підвищення температури в колбі вище —20 °C та надто бурхливого виділення азоту. Після додавання всього гідразин-гідрату реакційну суміш 25 хв переміщують при тій самі температурі, осад (етиловий ефір 1Н-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти 4д)

відфільтровують. З фільтрату відганяють діетиловий ефір. Залишок переганяють, збираючи близько 30 мл фракції з т.кип. 96—98 °C, яку й піддають аналізу методами спектроскопії ЯМР <sup>1</sup>H (рис. 2) та хромато-мас-спектрометрії (рис. 3) для визначення продукту відновлення алілового спирту дімідом — пропанолу (8).

**Хромато-мас-спектрометричне дослідження** проведено на приладі Hewlett Packard 5890/5972 в режимі повного сканування в діапазоні 35...700 m/z, іонізація електронним ударом — 70 eV; хроматографічна колонка Hewlett Packard-5MS: довжина — 25 м, внутрішній діаметр — 0,2 мм, нерухома фаза — плівка полісилоксану (5 % дифенілполісилоксан, 95 % диметилполісилоксан) завтовшки 0,33 мк, газ-носій — гелій.

**Рентгеноструктурне дослідження.** Кристали ефіру 4д моноклинні, C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>, при 20 °C a = 9,562(3), b = 4,977(1), c = 24,305(9) Å, β = 101,05(3)°, V = 1135,2(6) Å<sup>3</sup>, M<sub>r</sub> = 233,22, Z = 4, просторова група P2<sub>(1)</sub>/n, d<sub>вирах.</sub> = 1,365 г/см<sup>3</sup>, μ(MoKα) = 0,104 мм<sup>-1</sup>, F(000) = 488. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 1905 відображені (1781 незалежних, R<sub>int</sub> = 0,09) виміряні на автоматичному чотирикуружному дифрактометрі Siemens P3/PC (MoKα, графітовий монохроматор, 2θ/θ-сканування, 2θ<sub>макс</sub> = 50 °).

Структура розшифрована прямим методом за комплексом програм SHELX97 [10]. Для підвищення якості експериментальних даних проведено профільний аналіз за програмою PROFIT [3]. Положення атомів водню виявлені з різничного синтезу електронної густини та уточнені за моделлю «наїзника» з U<sub>ізо</sub> = nU<sub>екв</sub> неводневого атома, пов'язаного з даним водневим (n = 1,5 для метильної групи і n = 1,2 для інших атомів водню). Структура уточнена за F<sup>2</sup> повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до wR<sub>2</sub> = 0,223 за 1781 відображенням (R<sub>1</sub> = 0,073 за 873 відображеннями з F > 4σ(F), S = 0,943).

Усі неводневі атоми молекули, за винятком атома C<sub>(12)</sub>, лежать в одній площині. Етильний замісник складноефірної групи знаходиться в конформації, близькій до антиперипланарної відносно зв'язку O<sub>(4)</sub>—C<sub>(10)</sub> (торсійний кут C<sub>(10)</sub>—O<sub>(4)</sub>—C<sub>(11)</sub>—C<sub>(12)</sub> 163,6(3)°). Утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку O<sub>(2)</sub>—H<sub>(20)</sub>...O<sub>(3)</sub> (H...O 1,82 Å, O—H...O 145,7°) призводить до подовження зв'язків O<sub>(3)</sub>—C<sub>(10)</sub> 1,242(4) Å (порівняно з середнім значенням 1,210 Å [9]) і скорочення зв'язку O<sub>(2)</sub>—C<sub>(7)</sub> 1,338(4) Å (1,362 Å). У кристалі молекули ефіру 4д

Таблиця 1

Координати (x 10<sup>4</sup>) та еквівалентні ізотропні теплові параметри (Å × 10<sup>3</sup>) неводневих атомів у структурі ефіру 4д

Атом	x	y	z	U <sub>екв</sub>
N <sub>(1)</sub>	8536(3)	-3557(6)	-505(2)	58(1)
O <sub>(1)</sub>	9374(3)	-2420(6)	405(1)	62(1)
O <sub>(2)</sub>	5345(3)	2016(6)	-727(1)	59(1)
O <sub>(3)</sub>	6186(3)	3590(6)	274(1)	65(1)
O <sub>(4)</sub>	8022(3)	1581(6)	835(1)	63(1)
C <sub>(1)</sub>	7646(4)	-3322(8)	-1021(2)	51(1)
C <sub>(2)</sub>	7817(4)	-5035(9)	-1460(2)	64(1)
C <sub>(3)</sub>	6907(6)	-4845(10)	-1963(2)	79(1)
C <sub>(4)</sub>	5811(6)	-2937(11)	-2055(2)	77(2)
C <sub>(5)</sub>	5661(5)	-1235(9)	-1623(2)	64(1)
C <sub>(6)</sub>	6547(4)	-1433(8)	-1097(2)	49(1)
C <sub>(7)</sub>	6425(4)	264(8)	-627(2)	46(1)
C <sub>(8)</sub>	7363(4)	40(8)	-107(2)	45(1)
C <sub>(9)</sub>	8488(4)	-2014(8)	-32(2)	50(1)
C <sub>(10)</sub>	7149(4)	1880(8)	341(2)	48(1)
C <sub>(11)</sub>	7834(5)	3447(10)	1274(2)	71(1)
C <sub>(12)</sub>	8587(6)	2289(14)	1817(2)	108(2)

утворюють нескінчені ланцюжки вздовж кристалографічного напрямку [0 1 0] за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків  $O_{(2)}-H_{(20)}...O_{(3)}(-x+1, -y+1, -z)$ ,  $H...O 2,36 \text{ \AA}$ ,  $O-H...O 130,7^\circ$  і  $N_{(1)}-H_{(1N)}...O_{(1)}(-x+2, -y-1, -z)$ ,  $H...O 1,95 \text{ \AA}$ ,  $N-H...O 179,1^\circ$ , що, очевидно, призводить також і до подовження зв'язку  $O_{(1)}-C_{(9)} 1,241(4) \text{ \AA}$ . Остаточні координати атомів наведені в табл. 1, довжини зв'язків та валентні кути — в табл. 2 і 3 відповідно.

Таблиця 2

Довжини зв'язків ( $\text{\AA}$ ) у структурі ефіру 4д

Зв'язок	<i>l</i>	Зв'язок	<i>l</i>	Зв'язок	<i>l</i>
$N_{(1)}-C_{(1)}$	1,380(5)	$C_{(5)}-C_{(6)}$	1,395(5)	$C_{(1)}-C_{(6)}$	1,395(5)
$O_{(1)}-C_{(9)}$	1,241(4)	$C_{(7)}-C_{(8)}$	1,407(5)	$C_{(2)}-C_{(3)}$	1,362(6)
$O_{(3)}-C_{(10)}$	1,242(4)	$C_{(8)}-C_{(9)}$	1,470(5)	$C_{(4)}-C_{(5)}$	1,378(6)
$O_{(4)}-C_{(11)}$	1,452(5)	$N_{(1)}-C_{(9)}$	1,390(5)	$C_{(6)}-C_{(7)}$	1,443(5)
$C_{(1)}-C_{(2)}$	1,399(6)	$O_{(2)}-C_{(7)}$	1,338(4)	$C_{(8)}-C_{(10)}$	1,467(5)
$C_{(3)}-C_{(4)}$	1,400(6)	$O_{(4)}-C_{(10)}$	1,332(4)	$C_{(11)}-C_{(12)}$	1,491(6)

Таблиця 3

Валентні кути (град.) у структурі ефіру 4д

Валентний кут	$\omega$	Валентний кут	$\omega$	Валентний кут	$\omega$
$C_{(1)}-N_{(1)}-C_{(9)}$	126,4(3)	$O_{(1)}-C_{(9)}-N_{(1)}$	119,4(3)	$C_{(5)}-C_{(6)}-C_{(1)}$	118,6(4)
$N_{(1)}-C_{(1)}-C_{(6)}$	119,6(4)	$N_{(1)}-C_{(9)}-C_{(8)}$	114,9(3)	$C_{(1)}-C_{(6)}-C_{(7)}$	117,6(3)
$C_{(6)}-C_{(1)}-C_{(2)}$	120,3(4)	$O_{(3)}-C_{(10)}-C_{(8)}$	122,4(3)	$O_{(2)}-C_{(7)}-C_{(6)}$	114,5(3)
$C_{(2)}-C_{(3)}-C_{(4)}$	121,3(4)	$O_{(4)}-C_{(11)}-C_{(12)}$	107,3(4)	$C_{(7)}-C_{(8)}-C_{(10)}$	117,5(3)
$C_{(4)}-C_{(5)}-C_{(6)}$	121,4(4)	$C_{(10)}-O_{(4)}-C_{(11)}$	116,6(3)	$C_{(10)}-C_{(8)}-C_{(9)}$	123,0(3)
$C_{(5)}-C_{(6)}-C_{(7)}$	123,8(4)	$N_{(1)}-C_{(1)}-C_{(2)}$	120,0(4)	$O_{(1)}-C_{(9)}-C_{(8)}$	125,7(4)
$O_{(2)}-C_{(7)}-C_{(8)}$	123,5(3)	$C_{(3)}-C_{(2)}-C_{(1)}$	119,6(4)	$O_{(3)}-C_{(10)}-O_{(4)}$	121,1(3)
$C_{(8)}-C_{(7)}-C_{(6)}$	122,0(3)	$C_{(5)}-C_{(4)}-C_{(3)}$	118,7(4)	$O_{(4)}-C_{(10)}-C_{(8)}$	116,5(3)
$C_{(7)}-C_{(8)}-C_{(9)}$	119,5(3)				

## Висновки

1. 3-Бром-3-R-2,4-діоксохіноліни відновлюються гідразин-гідратом до відповідних 3-R-2-оксо-4-гідроксихінолінів практично з кількісними выходами. Експериментально підтверджено проміжне окиснення гідразину до дійміду.
2. Проведено рентгеноструктурне дослідження етилового ефіру 1Н-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти, яке дозволило виявити особливості його просторової будови.

1. Иоффе Б.Б., Кузнецов М.А., Потехин А.А. Химия органических производных гидразина. — Л.: Химия, 1979. — 224 с.
2. Овербергер Ч.Дж., Ансельм Ж.-П., Ломбардино Дж.Г. Органические соединения со связями азот—азот / Пер. с англ. — Л.: Химия, 1970. — 125 с.
3. Стрельцов В.А., Заводник В.Е. // Кристаллография. — 1989. — Т. 34, № 6. — С. 1369—1375.
4. Українець І.В., Безуглий П.А., Трекач В.И. и др. // Химия гетероцикл. соединений. — 1994. — № 7. — С. 958—966.
5. Українець І.В., Таран С.Г., Евтифеєва О.А. и др. // Там же. — 1994. — № 5. — С. 673—678.
6. Українець І.В., Таран С.Г., Евтифеєва О.А. и др. // Там же. — 1995. — № 2. — С. 204—207.
7. Фізер Л., Фізер М. Реагенты для органического синтеза / Пер. с англ. — М.: Мир, 1970. — Т. 1. — С. 280—282.
8. Burgi H.-B., Dunitz J.D. Structure correlation. — Weinheim:VCH, 1994. — Vol. 2. — P. 741—784.
9. Sheldrick G.M. SHEXL97. A system of computer programs for the crystal structure solution and refinement. — PC Version. — Rev. 2. — 1998.
10. Stadlbauer W., Lutschounig H., Schindler G. // J. Heterocyclic Chem. — 1992. — Vol. 29, № 10. — P. 1535—1540.

Надійшла до редакції 24.02.2004.

*І.В.Українець, О.С.Прокопенко, Л.В.Сидоренко, О.В.Горохова*

**РЕАКЦІЯ 1R-3-БРОМ-3-АЛКИЛ(КАРБЭТОКСИ)-2,4-ДІОКСОХІНОЛІНОВ С ГІДРАЗИН-ГІДРАТОМ**

3-Бромзамещенные 3-алкил(карбэтокси)-2,4-диоксохинолины легко реагируют с гидразин-гидратом, образуя с высокими выходами 3-алкил(карбэтокси)-2-оксо-4-гидроксихинолины. Гидразин-гидрат при этом окисляется до диимида. Приводятся данные рентгеноструктурного анализа одного из синтезированных соединений, а также результаты косвенного определения диимида методами спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и хромато-мас-спектрометрии.

*I.V.Ukrainets, O.S.Prokopenko, L.V.Sidorenko, O.V.Gorokhova*

**THE REACTION OF 1R-3-BROMO-3-ALKYL(CARBETHOXY)-QUINOLINE-2,4-DIONES WITH HYDRAZINE-HYDRATE**

**SUMMARY**

3-Bromo-substituted 3-alkyl(carbethoxy)-quinoline-2,4-diones react easily with hydrazine-hydrate with high yields forming 3-alkyl(carbethoxy)-4-hydroxy-2-quinolones. Hydrazine-hydrate is oxidized up to diimide. The data of X-ray diffraction analysis of one of the compound synthesized as well as the results of indirect diimide determination by the methods of NMR  $^1\text{H}$  spectroscopy and chromato-mass spectrometry have been given.

УДК 547.461.2:547.466.22

*О.М.СВЄЧНИКОВА, д-р хім. наук, проф., І.П.БАННИЙ, д-р фармац. наук, проф., В.Б.БОНДАР, аспірант*

*Національний фармацевтичний університет*

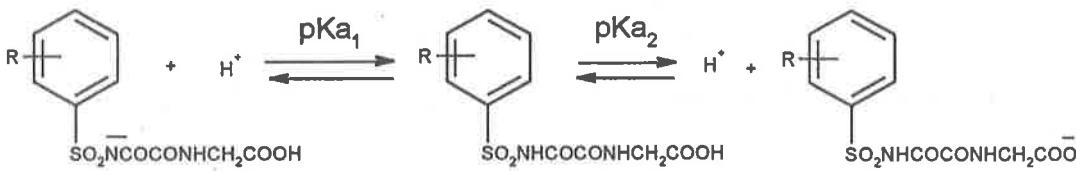
**РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ КАРБОКСИМЕТИЛАМІДІВ АРЕНСУЛЬФОНІЛОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ**

Останнім часом пильну увагу хіміків-синтетиків та фармакологів привернув синтез нових похідних щавлевої кислоти, вивчення їх властивостей та фармакологічної активності, бо у цих низках сполук знайдені речовини з широким спектром біологічної дії [2, 3, 7–9].

У продовження даних досліджень здійснено синтез карбоксиметиламідів аренсульфонілоксамінових кислот, які поєднують в одній молекулі три фармакологічно активні угруповання: амінокислоту, сульфоніламідний та оксамідний радикали [10–13].

Вивчення реакційної здатності речовин цього ізоструктурного ряду дозволяє оптимізувати умови їх синтезу і створити математичні моделі зв'язку «структурна—біологічна активність», що дає можливість вести цілеспрямований пошук препаратів з заданим високим рівнем біологічної дії.

Реакційна здатність карбоксиметиламідів аренсульфонілоксамінових кислот вивчена в обернених умовах на моделі кислотно-основних рівноваг



Рівновага I

Рівновага II

R = 4-CH<sub>3</sub> (I), 4-NH<sub>2</sub> (II), 4-Cl (III), 4-Br (IV), 4-NHCOCOOCH<sub>3</sub> (V), 3,5-Br<sub>2</sub>-4-NH<sub>2</sub> (VI), 3-NO<sub>2</sub> (VII), 2-NO<sub>2</sub> (VIII).

Константи іонізації ( $pK_{a_1}$ ,  $pK_{a_2}$ ) карбоксиметиламідів аренсульфонілоксамінових кислот визначені у бінарному розчиннику діоксан—вода (60 об'ємних відсотків діоксану) при 25 °C. Отримані дані наведено в таблиці.

*Властивості карбоксиметиламідів аренсульфонілоксамінових кислот*

Сполучка	R	Вихід, %	Т. топл., °C	Rf	$pK_{a_1}$	$pK_{a_2}$	$\sigma$	Знайдено, %	Виражувано, %
I	4-CH <sub>3</sub>	81	142–143	0,68	4,66±0,03	6,57±0,02	-0,17	9,64	9,33
II	4-NH <sub>2</sub>	77	193–194	0,47	5,25±0,02	6,66±0,03	-0,66	14,16	13,95
III	4-Cl	82	202–203	0,53	4,00±0,04	6,45±0,03	0,23	8,98	8,73
IV	4-Br	80	214–215	0,89	4,04±0,03	6,46±0,03	0,23	7,88	7,68
V	4-NHCOOCH <sub>3</sub>	77	194–195	0,74	3,85±0,02	6,43±0,02	0,38	11,97	11,69
VI	3,5-Br-4-NH <sub>2</sub>	69	226–227	0,85	4,64±0,02	6,57±0,04	-0,20	9,38	9,15
VII	3-NO <sub>2</sub>	81	165–166	0,79	3,35±0,02	6,35±0,03	0,71	12,89	12,68
VIII	2-NO <sub>2</sub>	70	195–196	0,75	3,68±0,04	6,55±0,05	0,80	12,40	12,68

Примітка. Константи Rf визначено методом ТШХ у системі етанол—гексан—хлороформ (1:1:1) на пластинках «Silufol-UV-254», проявлення парами йоду.

Попередньо шляхом дослідження кривих титрування сполук I–VIII, отриманих електрометричним шляхом, виявлено, що сполуки цього ізоструктурного ряду є двоосновними кислотами,  $\Delta pK_a$  ( $pK_{a_2} - pK_{a_1}$ ) менше 4, що дозволило як метод розрахунку  $pK_a$  вибрati метод Нойеса [1]. З літературних джерел відомо [4], що у сполуках із загальною формулою



іонізація за NH-групою вище, ніж за карбоксильною групою, тому  $pK_{a_1}$  відповідає відщепленню протона від NH-групи (рівновага I), а  $pK_{a_2}$  — іонізації за COOH-групою.

Дані, наведені в табл., показують, що на обидві кислотно-основні рівноваги заміщених карбоксиметиламідів R-бензолсульфонілоксамінових кислот мають вплив природа та положення замісника в молекулі. Введення електроноакцепторних замісників (4-Cl, 4-Br, 3-NO<sub>2</sub>, 2-NO<sub>2</sub> та ін.) підсилює кислотні властивості сполук в обох рівновагах внаслідок стабілізуючої дії на аніони. Вплив електронодонорних замісників протилежний. Однак чутливість реакційних центрів (—NH—, —COOH) до впливу замісників значно відрізняється. Для рівноваги I  $pK_{a_1} - pK_{a_{VII}} = 1,31$ , для рівноваги II  $pK_{a_1} - pK_{a_{VII}} = 0,22$ , тобто чутливість NH-групи до впливу замісників значно вища, ніж COOH-групи.

У рамках принципу лінійності вільних енергій методом кореляційного аналізу проведено кількісну оцінку впливу замісників у бензольному ядрі за рівнянням Гаммета. Якщо в кореляції беруть участь  $pK_a$  усіх вивчених сполук, то для обох рівноваг статистичні характеристики кореляційних рівнянь недостовірні.

$$\text{Рівновага I: } pK_{a_1} = (4,40 \pm 0,16) - (1,22 \pm 0,32) \cdot \sigma \\ n = 8; s = 0,158; r = 0,965.$$

$$\text{Рівновага II: } pK_{a_2} = (6,53 \pm 0,43) - (0,24 \pm 0,08) \cdot \sigma \\ n = 8; s = 0,429; r = 0,926.$$

На графіках  $pK_{a_1} - f(\sigma)$ ,  $pK_{a_2} - f(\sigma)$  величини  $pK_a$  для 2-нітропохідного лежать вище прямої. Можливо, це пов'язано з орто-ефектом [14] для сполуки VIII (рис.).

Вилучення 2-нітрозаміщеного (VIII) з кореляції приводить до істотного поліпшення статистичних характеристик і робить їх статистично значущими.

$$\text{Рівновага I: } pK_{a_1} = (4,37 \pm 0,05) - (1,42 \pm 0,08) \cdot \sigma \\ n = 7; s = 0,049; r = 0,997.$$

$$\text{Рівновага II: } pK_{a_2} = (6,52 \pm 0,12) - (0,23 \pm 0,04) \cdot \sigma \\ n = 7; s = 0,011; r = 0,996.$$

Порівняння реакційних констант  $\rho_I = 1,42$  і  $\rho_{II} = 0,23$  обох рівноваг показує, що чутливість I реакційного центру (NH-групи) приблизно у шість разів вище чутливості II реакційного центру (COOH-групи).

Очевидно, це пов'язано як зі значною віддаленістю карбоксильної групи від замісників у бензольному ядрі, так і з ізолуючою дією метиленової групи. Цікаво відміти, що ані заміна радикала  $R_1 R-C_6H_4SO_2NHCOCOCONHR_1$ , ані появу нового реакційного цент-

ру кислотної іонізації  $R-C_6H_4SO_2NHCOCOCONHCH_2COOH$  практично не вплинули на чутливість NH-групи до електронного впливу замісників ( $\rho$  у межах помилки експерименту збігаються) [6].

Для рівноваги II чутливість реакційного центру до впливу замісників дуже мала ( $\rho_{II} = 0,23$ ), набагато менше, ніж для фенілоцтових кислот ( $\rho = 0,49$ ) [14], і практично збігається з  $\rho = 0,21$  [14] для фенілпропіонових кислот, тобто ізолююча дія  $-SO_2NHCOCOCONH-$  та  $-CH_2-$  груп однакова.

## Експериментальна частина

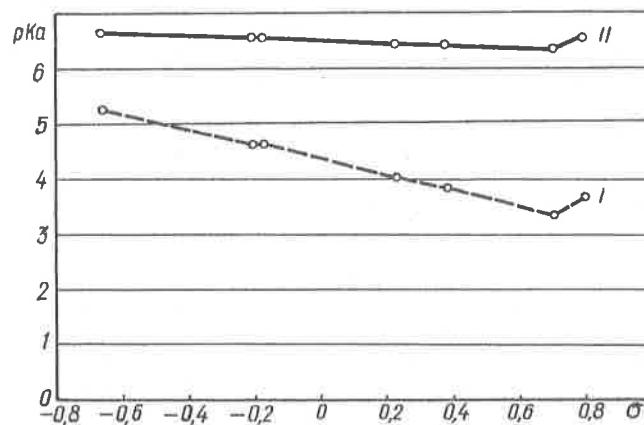
Кислотно-основні рівноваги вивчали за методом потенціометричного титрування [1]. Як титрант використовували стандартний 0,05 М водний розчин гідроокису қалію, звільнений від двоокису вуглецю. Концентрація розчинів, що титрують, — 0,005 М у точці напівнейтралізації. Потенціометричне титрування виконували на іоновимірювачі EV-74 з використанням скляного (ЭСП 43-074) індикаторного електрода. Електродом порівняння був хлорсрібний (ЭВП-1). Дослід проводили при 25 °C з триразовим повторенням. Точність отриманих результатів оцінювали за методами математичної статистики малих вибірок (довірча ймовірність 0,95) [5].

Змішаний розчинник отримували зі свіжоперегнаного бідистиляту, звільненого від двоокису вуглецю та діоксану.

Синтез карбоксиметиламідів аренсульфонілоксамінових кислот проводили за методикою [10]. Фізико-хімічні константи отриманих сполук наведено в таблиці.

## Висновки

1. Досліджено реакційну здатність карбоксиметиламідів аренсульфонілоксамінових кислот шляхом вивчення кислотно-основних рівноваг.
2. Встановлено, що карбоксиметиламіди аренсульфонілоксамінових кислот мають функції двоосновних кислот. Виміряно константи іонізації останніх і показано, що їх рKa добре корелюються з  $\sigma$ -константами Гаммета.
3. Методом кореляційного аналізу проведено кількісну оцінку впливу замісників у бензольному ядрі за рівнянням Гаммета.
4. Показано, що іонізація досліджених сполук залежить як від природи, так і від положення замісників у бензольному ядрі.



Криві залежності  $pK_a = f(\sigma)$  (I) та  $pK_a = f(\sigma)$  (II) для карбоксиметиламідів аренсульфонілоксамінових кислот у зміщаному розчиннику діоксан—вода (60 об'ємних відсотків діоксану)

1. Альберт А., Сержент Е. Константы ионизации кислот и оснований. — М.: Химия, 1964. — 214 с.
2. Баний І.П., Самура Б.А., Черних В.П. та ін. // Вісн. фармації. — 1999. — № 2. — С. 10—13.
3. Баний І.П., Черних В.П., Самура Б.А. та ін. // Там же. — 2001. — № 4. — С. 9—12.
4. Бризицька О.А. Синтез, хімічні перетворення та біологічна активність похідних ε-амінокапронової та янтарної кислот: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 2001. — 18 с.
5. Львовский Е.Н. Статистические методы построения эмпирических формул. — М.: Высш. шк., 1988. — 125 с.
6. Макурина В.И. Реакционная способность и изучение закономерностей связей структура—активность сульфопроизводных амидов и гидразидов дикарбоновых кислот: Автореф. дис. ... д-ра хим. наук. — Х., 1987. — 48 с.
7. Пат. 48007 Україна, МКВ С 07 С 143/825, А 61 К 31/18. Гідразиди 4-(N-R-оксамідосульфоніл)-оксанілової кислоти, які проявляють гіпоглікемічну та діуретичну активність / І.П.Баний, В.П.Черних, С.М.Дроговоуз та ін. (Україна). — Опубл. 15.08.02, Бюл. № 8.
8. Пат. 48013 Україна, МКВ С 07 D 277/46, А 61 К 31/425. γ-Диметиламінопропіламідтазоліл-2-оксамінової кислоти, який проявляє протизапальну та ранозагоючу активність / І.П.Баний, В.П.Черних, Є.Л.Снітковський та ін. (Україна). — Опубл. 15.08.02, Бюл. № 8.
9. Пат. 48025 Україна, МКВ С 07 С 143/82, А 61 К 31/63. ε-Карбоксіаміламід-4-амінобензолсульфонілоксамінової кислоти, який проявляє гемостатичну та анальгетичну активність / І.П.Баний, В.П.Черних, Л.Д.Халесєва та ін. (Україна). — Опубл. 15.08.02, Бюл. № 8.
10. Пат. 47157A Україна, МКВ С 07 С 311/01, А 61 К 31/18. Карбоксиметиламіди заміщених бензольсульфонілоксамінових кислот, які мають антиоксидантну та протизапальну активність / І.П.Баний, В.П.Черних, В.Д.Лук'янчук та ін. (Україна). — Опубл. 17.06.02, Бюл. № 6.
11. Collins K.S., Franzblau S.G. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 1997. — Vol. 41. — P. 1004—1009.
12. Gentry C., Mellarange R., Durie M. et al. // Clin. Drug. Invest. — 1996. — Vol. 11, № 1. — P. 49—59.
13. Janyian M. // J. of Pharmaceutical Care in Pain and Symptom Control. — 1999. — Vol. 7, № 14. — P. 37—46.
14. Johnson C.D. The Hammett Equation. — L.: Cambridge University Press, 1973. — 240 p.

Надійшла до редакції 12.01.2004.

*Е.Н.Свечникова, И.П.Банный, В.Б.Бондарь*

## РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ КАРБОКСИМЕТИЛАМИДОВ АРЕНСУЛЬФОНИЛОКСАМИНОВЫХ КИСЛОТ

Реакционную способность карбоксиметиламидов аренсульфонилоксаминовых кислот оценивали путем изучения кислотно-основных равновесий. Константы кислотно-основных равновесий определяли методом потенциометрического титрования в смешанном растворителе диоксан—вода (60 объемных процентов диоксана).

Предварительными опытами установлено, что соединения I—VIII являются двухосновными кислотами,  $\Delta pK_a$  которых меньше 4 единиц  $pK_a$ .

Ионизация полученных соединений зависит от природы и положения заместителей в бензольном ядре.

Количественную оценку влияния заместителей на кислотно-основные свойства карбоксиметиламидов аренсульфонилоксаминовых кислот (I—VIII) в рамках принципа свободных энергий проводили по уравнению Гамметта методом корреляционного анализа.

*O.M.Svechnikova, I.P.Bannyi, V.B.Bondar*

## REACTION CAPACITY CARBOXYMETHYLAMIDES OF ARENSULFONYLOXAMIC ACIDS

### SUMMARY

Reaction capacity carboxymethylamides of arensulfonyloxamic acids was evaluated by studying their acid-base equilibrium. The constants of acid-base equilibria were determined by potentiometric titration in a mixed dioxan—water solvent (dioxan 60 vol. %).

The preliminary experiment showed that compounds I—VIII were dihydric acids, their  $\Delta pK_a$  being less than 4  $pK_a$  units.

Ionization of obtained compounds depend on the nature and position of substituents in benzene nucleus.

A quantitative estimate of effect of substituents on acid-base properties carboxymethylamides of arensulfonyloxamic acids (I—VIII) within the frames of free energies principle were performed by Hammet equation using correlation analysis.

## СКРИНІНГ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН КИСЛОТНОГО ТА ОСНОВНОГО ХАРАКТЕРУ В БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ

Дослідження біологічного матеріалу на наявність невідомої «лікарської» отрути — це трудомісткий та довготривалий процес, тоді як результати аналізу необхідні негайно для врятування життя людини в медичній практиці або для вирішення питань суду та слідства у справах розслідування вбивств або нещасних випадків.

Для прискорення виконання хіміко-токсикологічного аналізу, для скорочення матеріальних витрат (реактивів, розчинників) нині широко застосовуються скринінгові методи та реакції, які дають можливість швидко і точно вказати групу отрут або індивідуальну токсичну речовину, що за певних умов викликали порушення життєво важливих функцій організму людини. Отже, удосконалення скринінгових методик аналізу «лікарських» отрут у біологічному матеріалі, а також розробка нових напрямків скринінгу є актуальною проблемою.

Найбільш розповсюдженими методами скринінгу «лікарських» отрут, які характеризуються високою чутливістю та специфічністю при дослідженні біологічних об'єктів, є хроматографічні методи (тонкошарова та газо-рідинна хроматографія, хромато-мас-спектроскопія, високоефективна рідинна хроматографія); спектральні методи (УФ-спектрофотометрія, похідна спектрофотометрія, фотоелектроколориметрія, екстракційна фотометрія, ІЧ-спектрометрія); імунохімічні методи (радіоімунний, імуноферментний, поляризаційний флуороімунний, імунохроматографічний); застосування експрес-тестів, які базуються на проведенні хромогенних реакцій на токсичні речовини [2–5, 8, 11, 13–15, 17]. Одним з напрямків скринінгу, які швидко розвиваються, є скринінг на етапі екстракції лікарської речовини з тканин органів трупа.

В літературі [1, 14, 17] представлені методики скринінгу речовин кислотного та основного характеру з використанням твердофазної екстракції отрут з біологічних об'єктів у поєднанні з хроматографічними (високоефективна рідинна хроматографія) або спектральними (ІЧ-спектрометрія) методами.

Є.М.Саломатін та Е.Г.Ніколаєва [11] для скринінгу наркотиків та психотропних речовин застосовували методики екстракції отрут гідрофільними й амфіфільними розчинниками: метод ізолювання водою, підкисленою хлористоводневою або сірчаною кислотою; гідроліз у присутності хлористоводневої кислоти; метод ізолювання ацетоніт哩лом. Для ідентифікації досліджуваних препаратів використовували скринінг, проведений одним або кількома методами, наприклад, методами тонкошарової хроматографії, газо-рідинної хроматографії, імуноферментним.

Зазначені методики скринінгу на етапі екстракції отрут з біологічного об'єкта мають недоліки: твердофазна екстракція проводиться за наявності дорогого обладнання (картриджі, сорбенти, полімерні смоли); скринінг із застосуванням методик ізолювання отрут гідрофільними та амфіфільними розчинниками характеризується багатостадійністю і тривалістю, що свідчить про актуальність пошуку нових експресних, ефективних та економічних методик скринінгу отрут.

Виходячи з вищевикладеного, метою даної роботи стала розробка методики скринінгу лікарських речовин на етапі екстракції отрут хлороформом з тканини печінки трупа у поєднанні з хроматографічними методами — газо-рідинною та тонкошаровою хроматографією.

Як об'єкти дослідження було взято лікарські речовини кислотного (похідне барбітурової кислоти — етамінал натрію) та основного (похідне п-амінобензойної кислоти — прокайн гідрохлорид) характеру.

Етамінал натрію — 5-етил-5-(2-аміл)-барбітурат натрію — має снодійну, заспокійливу та протисудомну дію, застосовується при безсонні, психічному збудженні, при епілепсії. Під час тривалого використання препарат діє як наркотична речовина, порушує серцево-судинну систему, функції печінки. Летальна доза — 1 г і більше, смертельна концентрація у крові — 0,19 мкг/мл.

Прокайн (новокаїн) —  $\beta$ -діетиламінетилового ефіру п-амінобензойної кислоти гідрохлорид — використовується в медичній практиці як анестетик, зменшує спазми гладкої мускулатури, знижує збудженість міокарда; застосовується для інфільтраційної та спинномозкової анестезії, для лікувальних блокад в отоларингології і стоматології, при спазмах судин та виразковій хворобі. Передозування прокайну викликає параліч нервової системи, пригнічення дихання, кому, психоз, епілептичні напади; порушення серцево-судинної системи. Летальна доза препарату — 4 г і більше, смертельна концентрація у крові — 0,96 мкг/мл [12,16].

### Експериментальна частина

Для ідентифікації та кількісного визначення препаратів застосовували раніше розроблену й уніфіковану методику газо-хроматографічного аналізу лікарських речовин у біологічних об'єктах [7—9].

Аналіз модельних розчинів препаратів та екстрактів з тканини печінки трупа за методом газо-рідинної хроматографії (ГРХ) проводили на газовому хроматографі «Кристал-2000» за таких умов: скляна колонка — 3 м  $\times$  3 мм із стандартним сорбентом «Хроматон» N-AW-DMCS (0,16—0,20 мкм), обробленим диметилхлорсиланом (DMCS) —  $(\text{CH}_3)_2 \text{SiCl}_2$ ; рідинна фаза — метилсиліконовий еластомір (5 % SE-30); газ-носій — азот, швидкість його подавання — 60 мл/хв; детектор — електронозахоплюючий; температурний режим колонки — 100 °C, детектора та випарника — 260 °C; об'єм проби для введення — 1 мкл.

При аналізі розчинів препаратів в ацетоні (10 мг/мл) встановлено, що абсолютний час утримування етаміналу натрію — 272,8 ± 0,03 с (4,6 хв), прокайну гідрохлориду — 1504,3 ± 0,02 с (25,1 хв), ацетону — 63,2 ± 0,01 с (1,1 хв) (рис. 1, 2).

Розрахунок вмісту етаміналу натрію та прокайну гідрохлориду в досліджуваних розчинах проводили із застосуванням градуювальних графіків, побудованих з використанням стандартних розчинів препаратів в ацетоні, з яких методом розділення готовили контрольні розчини відповідних концентрацій — 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 7,5 і 10,0 мг/мл.

Інтервал лінійної залежності висоти піка на хроматограмі (h, мм) від концентрації препаратів (C, мг/мл) встановлено в діапазонах концентрацій:

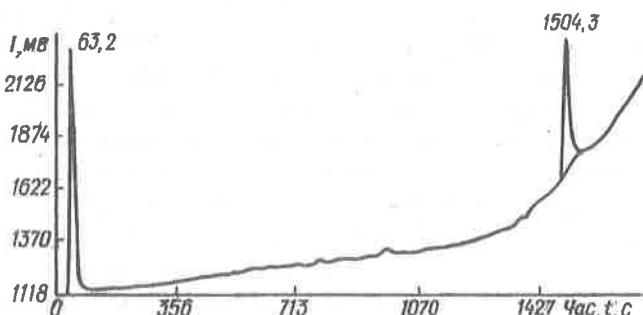


Рис.1. Хроматограма розчину прокайну гідрохлориду в ацетоні (10 мг/мл)

для етаміналу натрію — 1,0—10,0 мг/мл; для прокайну гідрохлориду — 0,5—10,0 мг/мл. Чутливість ГРХ-аналізу становила для етаміналу натрію — 1,0 мкг в 1 мкл, для прокайну гідрохлориду — 0,5 мкг в 1 мкл вихідного розчину. Методом найменших квадратів розраховували коефіцієнти регресії рівняння градуювальних графіків за формулою

$$h = a + bC;$$

для етаміналу натрію —  
 $a = 0,393, b = 2,114;$   
 для прокайну гідрохлориду —  $a = -0,346, b = 3,418.$

Кількісне визначення препаратів ГРХ-методом у модельних розчинах підтвердило надійність та відтворюваність отриманих результатів у заданому інтервалі концентрацій; відносна похибка аналізу для етаміналу натрію —  $\pm 2,12 \%$ , для прокайну гідрохлориду —  $\pm 2,57 \%$  (табл. 1), що свідчить про можливість застосування розроблених методик для дослідження біологічного об'єкта.

Таблиця 1

Результати кількісного аналізу етаміналу натрію та прокайну гідрохлориду в модельних розчинах ГРХ-методом (середнє з трьох визначень)

Взято етаміналу натрію, мкг/мл	Знайдено етаміналу натрію		Метрологічні характеристики	Взято прокайну гідрохлориду, мкг/мл	Знайдено прокайну гідрохлориду		Метрологічні характеристики
	мкг	%			мкг	%	
2,0	2,04	102,1	$X = 100,20, S^2 = 2,95,$	2,0	1,93	96,7	$X = 99,70, S^2 = 4,28,$
4,0	4,00	100,0	$S = 1,72, Sx = 0,77,$	4,0	4,00	100,0	$S = 2,07, Sx = 0,92,$
6,0	5,93	98,8	$\Delta X = 2,13, \epsilon = \pm 2,12 \%,$	6,0	6,13	102,1	$\Delta X = 2,56, \epsilon = \pm 2,57 \%,$
8,0	7,86	98,3	$X + \Delta X = 100,20 \pm 2,13 \%$	8,0	8,07	100,9	$X + \Delta X = 99,70 \pm 2,56 \%$
10,0	10,18	101,8		10,0	9,88	98,8	

Скринінгові дослідження ґрунтуються на розділенні отрут залежно від їх кислотно-основних властивостей, а також розчинності в гідрофільних (у водних розчинах кислот і лугів) та ліпофільних (у хлороформі) розчинниках. Лікарські речовини кислотного та основного характеру можуть знаходитися в тканинах органів залежно від pH середовища як в іонізованому, так і в неіонізованому (молекулярному) стані. Якщо для екстракції речовин в іонізованій формі широко використовуються гідрофільні розчинники, то для речовин в молекулярній формі — ліпофільні [6, 7, 9–11].

Для проведення аналізу застосовували модельні суміші, які включали по 5 г тканини печінки без ознак гниття при додаванні 1,0 мл водного розчину, що вміщував по 1,0 мг кожного з препаратів, та залишали при кімнатній температурі на добу. Для скринінгу лікарських речовин використовували раніше розроблену методику екстракції отрут хлороформом з тканини печінки [6, 7, 9]. На етапі пробопідготовки біологічних об'єктів застосовували дві скляні колонки для екстракції речовин кислотного й основного характеру. У першу колонку (для отрут кислотного характеру) переносили модельну суміш, яку попередньо піддавали гомогенізації та зневодненню з 15–20 г безводного натрію сульфату при додаванні 1–2 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти для переведення етаміналу натрію в імідну форму. У другу колонку переносили модельну суміш, яку готовили аналогічно, але при додаванні 1–2 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду, в результаті чого прокайну гідрохлорид переводили в основу. Після безперервної екстракції отрут хлороформом одержували дві витяжки, які очищали від домішок екстракційним методом у поєднанні з тонко-

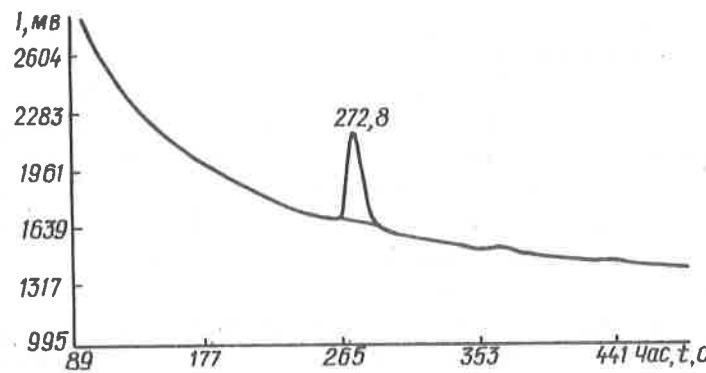


Рис. 2. Фрагмент хроматограми розчину етаміналу натрію в ацетоні (10 мг/мл)

шаровою хроматографією, а потім аналізували досліджувані речовини методом газо-рідинної хроматографії.

Екстракційне очищення [4, 6, 7, 9] проводилось після висушування витяжок досуха при кімнатній температурі з використанням екстракції домішок гексаном (тричі по 5 мл), потім сухі залишки розчиняли відповідно у 20 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти (утворення прокайну гідрохлориду) та в 20 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду (утворення етаміналу натрію). Речовини екстрагували з водних фаз хлороформом (по 15 та 10 мл), створюючи оптимальні значення pH середовища — pH 2–3 при додаванні 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти (для етаміналу) та pH 9–10 при додаванні 25 % розчину амоніаку (для прокайну). Отримані екстракти після випаровування до 5 мл та фільтрування через 0,5 г безводного натрію сульфату знову випаровували до об'єму 1–1,5 мл та проводили ТШХ-очищення.

Умови хроматографічного очищення вибрані відповідно до рекомендацій Міжнародного комітету з систематичного токсикологічного аналізу Міжнародної асоціації судових токсикологів [3, 4, 10]. Для очищення та ідентифікації етаміналу застосовували систему розчинників хлороформ—ізопропанол—25 % розчин амоніаку (4,5:4,5:0,5), хроматографічні пластинки «Сорбфіл» (тип сорбенту — силікагель КСКГ; тип основи — полістилен; зв'язувальна речовина — силіказоль; зерніння — 5–17 мкм; товщина шару — 100 ± 10 мкм); проявники — 2 % розчин ртуті сульфату та 0,2 % розчин дифенілкарбазону у хлороформі (чутливість проявника — 7 мкг препарату у плямі фіолетового кольору). Rf етаміналу — 0,75–0,80. Для очищення та ідентифікації прокайну застосовували систему розчинників метанол—25 % розчин амоніаку (100:1,5); хроматографічні пластинки «Сорбфіл»; проявник — реактив Драгендорфа в модифікації за Мунье (чутливість проявника — 5 мкг препарату у плямі оранжево-коричневого кольору). Rf прокайну — 0,50–0,54; домішки розташовувалися на лініях старту та фінішу.

ТШХ-очищення хлороформної витяжки проводили за наведеною раніше методикою [9]. Речовини елюювали з шару сорбенту хлороформом (двічі по 5 мл), хлороформні елюати випаровували, сухий залишок розчиняли в 1–2 мл ацетону, отриманий розчин випаровували до об'єму 0,1 мл і проводили ГРХ-аналіз. Для кількісного визначення препаратів застосовували градуювальні графіки. Одержані результати наведено в табл. 2.

Таблиця 2

*Результати кількісного аналізу етаміналу натрію та прокайну гідрохлориду в екстрактах з тканини печінки ГРХ-методом (середнє з трьох визначень)*

Внесено етаміналу натрію, мкг	Знайдено етаміналу натрію		Метрологічні характеристики	Внесено прокайну гідрохлориду, мкг	Знайдено прокайну гідрохлориду		Метрологічні характеристики
	мкг	%			мкг	%	
1000,0	778,3	77,8	X = 73,50, S <sup>2</sup> = 8,95,	1000,0	655,1	65,5	X = 63,98, S <sup>2</sup> = 4,16,
1000,0	714,8	71,5	S = 2,99, Sx = 1,34,	1000,0	662,7	66,3	S = 2,04, Sx = 0,91,
1000,0	726,1	72,6	ΔX = 3,71, ε = ± 5,05 %,	1000,0	631,7	63,2	ΔX = 2,54, ε = ± 3,97 %,
1000,0	752,4	75,2	X + ΔX = 73,50 ± 3,71 %	1000,0	611,1	61,1	X + ΔX = 63,98 ± 2,54 %
1000,0	703,9	70,4		1000,0	638,3	63,8	

Таким чином, поєднання скринінгу на етапі екстракції хлороформом лікарських речовин з тканини печінки трупа з хроматографічними методами (тонкошаровою та газо-рідинною хроматографією) дозволяє розділити речовини кислотного й основного характеру, ідентифікувати їх та кількісно визначити вміст в отриманих екстрактах (прокайну — 63,98 % з відносною похибкою аналізу ±3,97 %; етаміналу — 73,50 % з відносною похибкою ±5,05 %).

## Висновки

1. Розроблено методику скринінгу отрут кислотного та основного характеру на етапі екстракції хлороформом з біологічного матеріалу на прикладі суміші, яка вміщує етамінал натрію і прокайн гідрохлорид.

2. Встановлено, що при застосуванні уніфікованих умов ГРХ-аналізу абсолютний час утримування етаміналу натрію становив  $272,8 \pm 0,03$  с, прокайн гідрохлориду —  $1504,3 \pm 0,02$  с; відносна похибка кількісного аналізу препаратів у модельних розчинах для етаміналу натрію дорівнювала  $\pm 2,12\%$ , для прокайну гідрохлориду —  $\pm 2,57\%$ .

3. Встановлено, що поєднання скринінгу на етапі екстракції хлороформом лікарських речовин з тканини печінки трупа з хроматографічними методами (тонкошаровою та газо-рідинною хроматографією) дозволяє розділити речовини за їх фізико-хімічними властивостями, ідентифікувати їх та кількісно визначити вміст в отриманих екстрактах (прокайн —  $63,98\%$  з відносною похибкою аналізу  $\pm 3,97\%$ ; етаміналу —  $73,50\%$  з відносною похибкою  $\pm 5,05\%$ ).

1. Беляев А.В., Сорокин В.И., Орлова О.С. и др. // Суд.-мед. экспертиза. — 1997. — № 3. — С. 23—28.
2. Болотов В.В., Баюрка С.В., Маміна О.О. та ін. // Вісн. фармації. — 1997. — № 2. — С. 71—74.
3. Дегтерев Е.В., Гаевский А.В., Зенкова Е.А. // Хим.-фармац. журн. — 1998. — № 8. — С. 48—54.
4. Еремін С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. — М.: Мысль, 1993. — 259 с.
5. Маміна О.О. // Вісн. фармації. — 2001. — № 1. — С. 20—24.
6. Маміна О.О. // Фармац. журн. — 2001. — № 5. — С. 70—74.
7. Маміна О.О. // Вісн. фармації. — 2001. — № 3. — С. 35.
8. Маміна О.О., Болотов В.В., Бондар В.С. // Фармац. журн. — 2002. — № 1. — С. 47—51.
9. Маміна О.О., Болотов В.В., Бондар В.С. // Там же. — 2003. — № 2. — С. 68—72.
10. Садыков З.К., Икрамов Л.Т. // Суд.-мед. экспертиза. — 1990. — № 4. — С. 32—34.
11. Саломатин Е.М., Николаева Э.Г. // Там же. — 1999. — № 3. — С. 21—22.
12. Flanagan R.J. Basic analytical toxicology. — Geneva: World Health Organization, 1995. — 363 p.
13. Kidwell D.A., Holland J.C., Athanasis S. // J. Chromatogr. B. — 1998. — № 1. — P. 111—135.
14. Lai Chi-Kong, Lee Ting, Au Kam-Ming et al. // Clin. Chem. — 1997. — № 2. — P. 312—325.
15. Moeller M.R., Steinmeyer S., Kraemer T. // J. Chromatogr. B. — 1998. — № 1. — P. 9—109.
16. Randall C., Basel Ph.D. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. — Chemical Toxicology Institute, Foster City, California, 2000. — 918 p.
17. Siek T.J., Stradling C.W., McCain M.W. // Clin. Chem. — 1997. — № 4. — P. 619—626.

Надійшла до редакції 16.02.2004.

*E.A.Мамина, В.В.Болотов*

## СКРИНИНГ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ КИСЛОТНОГО И ОСНОВНОГО ХАРАКТЕРА В БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ

Разработана методика скрининга на этапе экстракции хлороформом лекарственных веществ кислотного и основного характера из печени трупа.

Сочетание скрининга с хроматографическими методами (тонкослойной и газо-жидкостной хроматографией) использовано для разделения лекарственных веществ, различных по физическим и химическим свойствам, их идентификации и количественного определения содержания в биологическом объекте (прокайна гидрохлорида —  $63,98 \pm 3,97\%$ ; этаминала натрия —  $73,50 \pm 5,05\%$ ).

*O.O.Mamina, V.V.Bolotov*

## THE SCREENING OF MEDICINAL SUBSTANCES ACID AND BASIC CHARACTER IN BIOLOGICAL MATERIAL

### SUMMARY

The method of screening in stage of extraction with chloroform of medicinal substances acid and basic character from liver of corpse is worked out.

The combination of screening with chromatographic methods (Thin-layer and Gas-liquid Chromatography) is used for division of medicinal substances with different physical and chemical properties, identification them and quantitative determination of contents in biological object (procaine hydrochloride —  $63,98 \pm 3,97\%$ ; pentobarbital sodium —  $73,50 \pm 5,05\%$ ).

**Т.В.КОВАЛЬЧУК, канд. фармац. наук, О.В.СЕРЕДА, канд. хім. наук,  
А.О.ЦУРКАН, провізор, С.А.ШКЛЯЄВ, канд. фармац. наук,  
В.В.ЮРЧЕНКО, канд. хім. наук, А.В.ГУДЗЕНКО**

*Інститут фармакології та токсикології АМН України,  
Дослідна станція лікарських рослин УААН, с. Березоточа Полтавської області,  
Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І.Медведя МОЗ України,  
Медичний інститут Української асоціації народної медицини*

## **СТАНДАРТИЗАЦІЯ СУМАРНОГО ФІТОПРЕПАРАТУ ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ**

### **ПОВІДОМЛЕННЯ II**

У повідомленні I наведені результати щодо використання та розробки методів ВЕРХ, ГРХ та ТШХ для якісного аналізу багатокомпонентної фітокомпозиції у вигляді настоїки — сумарного рослинного простатопротекторного препарату (СРПП) [1]. Мета даного дослідження — розробка методик кількісного аналізу діючих речовин СРПП.

Для визначення хлорогенової та кофейної кислот, рутину, гіперозиду і кверцетину були отримані калібрувальні прямі. Результати рідинно-хроматографічного визначення цих сполук в окремих рослинах і в препараті наведені в табл.

*Результати рідинно-хроматографічного визначення вмісту фенольних сполук у спиртових витяжках окремих компонентів СРПП та у препараті, мг/л*

Компоненти СРПП	Кислоти		Рутин	Гіперозид	Кверцетин
	хлорогенова	кофейна			
Валеріана лікарська	135	19	0	0	0
Звіробій звичайний	45	10	60	120	135
Золотушник звичайний	430	0	662	80	120
Арніка гірська	135	9	0	350	0
Нагідки лікарські	60	<1	130	20	0
Гричики звичайні	<5	0	0	0	0
Парилі звичайне	0	0	0	0	0
Ехінацея пурпурова	<5	12	0	0	0
СРПП	220	<5	300	190	50

Оскільки флавоноли групи кверцетину є основними діючими речовинами звіробою, золотушника, арніки, нагідок, парила і препарату в цілому (див. табл.), нами запропоновано метод кількісного визначення флавоноїдів.

У зв'язку з тим, що через складний вміст і накладання УФ-спектрів поглинання різних компонентів застосування прямого спектрофотометрування для кількісного визначення стає неможливим, нами для визначення комплексу суми флавоноїдів, що утворюється з хлоридом алюмінію, пропонується диференційний метод спектрофотометрії. УФ-спектри спиртового розведення препарату з добавкою хлориду алюмінію і без нього подані на рис. 1.

За даними ВЕРХ сумарний вміст рутину і гіперозиду превалює над іншими флавоноїдами, тому визначення вмісту суми флавоноїдів проводиться в перерахунку на рутин. У методі диференційної спектрофотометрії оптична густина досліджуваного розчину з комплексоутворювачем вимірюється відносно досліджуваного розчину без добавки хлориду алюмінію, тому аналогічно про-

водяться виміри оптичної густини розчину стандартного зразка (СЗ) рутину. Запропонована методика наведена нижче.

Другим важливим класом активних речовин у препараті є фітостерини. Розроблене нами кількісне визначення стеринів ґрунтуються на кольоровій реакції взаємодії стероїдних сполук з розчином Ліберманна—Бурхарда [2]. Ця реакція зумовлена здатністю стероїдних сполук до дегідратації та дегідрування під впливом концентрованої сірчаної кислоти з додаванням оцтової кислоти. Спектр поглинання продукту забарвлення характеризується максимумом вбирання при 630 нм (рис. 2), а оптична густина має прямолінійну залежність від концентрації ситостерину в межах 0,4—2 мг.

Кількісний вміст стероїдних сполук у СРПП визначали за калібрувальним графіком або за величиною оптичної густини продукту взаємодії препарату з реагентом Ліберманна—Бурхарда, використовуючи для порівняння забарвлення того ж реагтиву з розчином стандартного зразка  $\beta$ -ситостерину.

### Експериментальна частина

**Методика кількісного визначення суми флавоноїдів.** 1 мл препарату поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл і доводять 70 % етиловим спиртом до мітки (розчин  $A_{\text{досл.}}$ ). 5 мл отриманого розчину переносять у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 1 мл 1 % розчину алюмінію хлориду і доводять об'єм розчину 70 % спиртом до мітки (розчин  $B_{\text{досл.}}$ ).

Через 30 хв вимірюють оптичну густину розчину  $B_{\text{досл.}}$  на спектрофотометрі при довжині хвилі 410 нм у кюветі з шаром завтовшки 10 мм. Як розчин порівняння використовують розчин, до складу якого входить 5 мл розчину  $A_{\text{досл.}}$  і 2 краплі розведеної хлористоводневої кислоти, доведений 70 % спиртом до мітки в мірній колбі місткістю 25 мл.

Паралельно вимірюють оптичну густину розчину комплексу рутину з хлоридом алюмінію.

Вміст суми флавоноїдів у препараті у перерахунку на рутин у відсотках ( $X$ ) обчислюють за формулою

$$X = \frac{A \cdot m_o \cdot W \cdot 0,5 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 25 \cdot 100}{A_o \cdot V \cdot V \cdot 50 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{A \cdot m_o \cdot W \cdot 0,025}{A_o \cdot V}$$

де  $A$  — оптична густина досліджуваного розчину;

$A_o$  — оптична густина розчину СЗ рутину;

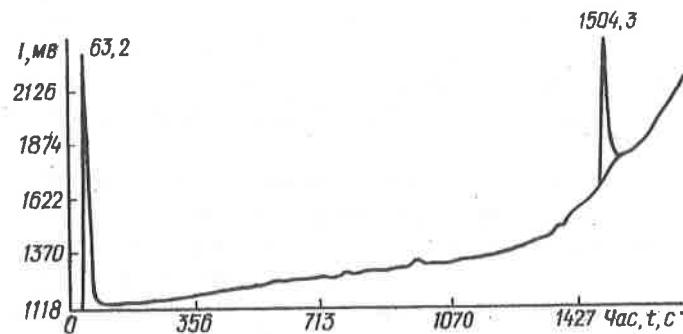


Рис. 1. УФ-спектри:  
1 — спиртового розчину препарату, 2 — спиртового розчину препарату з додаванням хлориду алюмінію

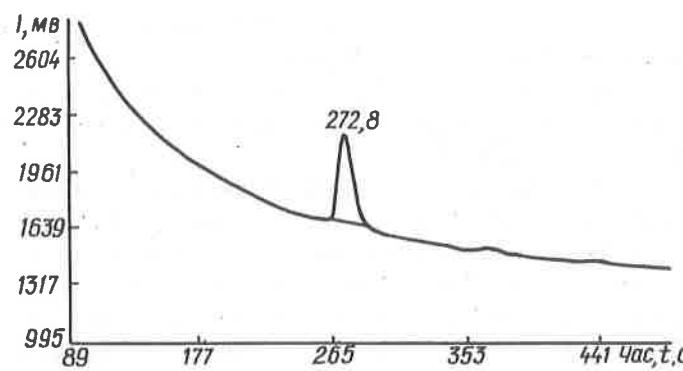


Рис. 2. Спектри поглинання продукту взаємодії ситостерину з реагентом Ліберманна—Бурхарда

$m_o$  — наважка СЗ рутину, г;

$W$  — вміст основної речовини в СЗ рутину, %;

$V$  — об'єм препарату, взятий на аналіз, мл.

Вміст флавоноїдів у препараті у перерахунку на рутин має бути не менше 0,1 %.

Для кількісного визначення суми флавоноїдів готували відповідні реактиви.

**Приготування розчину комплексу СЗ рутину.** 0,05 г (точна наважка) СЗ рутину поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, розчиняють при нагріванні на водяному огрівнику в 40 мл 96 % етилового спирту, після охолодження доводять обсяг розчину тим же спиртом до мітки і перемішують (розчин  $A_{ct}$ ). 0,25 мл отриманого розчину  $A_{ct}$  поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 1 мл 1 % розчину алюмінію хлориду і доводять об'єм розчину 70 % спиртом до мітки. Оптичну густину вимірюють не раніше ніж через 30 хв після приготування розчину. Як розчин порівняння використовують розчин, що містить 0,25 мл розчину  $A_{ct}$ . СЗ рутину і 2 краплі розведеної хлористоводневої кислоти, доведений 70 % спиртом до мітки в мірній колбі місткістю 25 мл.

**Приготування 1 % розчину алюмінію хлориду.** 1 г алюмінію хлориду розчиняють у 80 мл води в мірній колбі місткістю 100 мл і доводять об'єм розчину водою до мітки.

**Методика кількісного визначення фітостеринів.** Близько 10 г (точна наважка) препарату поміщають у круглодонну колбу місткістю 100 мл і випарюють на водяному огрівнику насухо. До залишку додають 30 мл 5 % спиртового розчину калію гідроксиду і кип'ятять суміш зі зворотним холодильником протягом 2 год на водяному огрівнику. Після омилення вміст колби кількісно переносять за допомогою 100 мл води у ділільну лійку місткістю 250 мл, додають 40 мл ефіру, збовтують протягом 5 хв і після розділення шарів нижній (водний) шар відокремлюють і почергово екстрагують 30 і 20 мл ефіру. Ефірні витяжки зливають і послідовно промивають спочатку 20 мл води, потім 20 мл води з додаванням 0,1 мл кислоти хлористоводневої концентрованої; знову 20 мл води і 20 мл 3 % розчину калію гідроксиду та водою до негативної реакції за фенол-фталейном.

Ефірні екстракти переносять у круглодонну колбу місткістю 200 мл зі шліфом і фільтрують через паперовий фільтр «синя стрічка», що має 2 г безводного сульфату натрію. Ділільну лійку ополіскують 10 мл ефіру, одержану рідину фільтрують через той саме фільтр і упарюють за допомогою водоструминного насоса на теплому (до 40 °C) водяному огрівнику насухо. Залишок розчиняють у 5 мл оцтової кислоти безводної.

2 мл одержаного розчину поміщають у пробірку з притертвою пробкою місткістю 10 мл, додають 4 мл реактиву Ліберманна—Бурхарда, збовтують і витримують протягом 15 хв у темному місці. Паралельно готують контрольний розчин, для чого 10,0 мг (точна наважка)  $\beta$ -ситостерину (Fluka, Sigma) вміщують у мірну колбу місткістю 5 мл, додають 4 мл кислоти оцтової безводної, перемішують і цією ж кислотою доводять до мітки.

0,2 мл одержаного розчину (0,4 мг  $\beta$ -ситостерину) вносять у пробірку з притертвою пробкою, додають 1,8 мл кислоти оцтової безводної і 4 мл реактиву Ліберманна—Бурхарда, перемішують і витримують у темному місці протягом 15 хв, після чого вимірюють оптичну густину досліджуваного та контрольного розчинів на спектрофотометрі при довжині хвилі 630 нм у кюветі з шаром завтовшки 10 мм, використовуючи як розчин порівняння розчин, що містить 2 мл кислоти оцтової безводної та 4 мл реактиву Ліберманна—Бурхарда, який також витримують 15 хв у темному місці.

Вміст стеринів ( $X$ ) у препараті в перерахунку на  $\beta$ -ситостерин у відсотках вираховують за формулою

$$X = \frac{A_f \cdot m_o \cdot 0,2 \cdot 5 \cdot 100}{A_o \cdot a \cdot 2 \cdot 5} = \frac{A_f \cdot m_o \cdot 0,2 \cdot 100}{A_o \cdot a \cdot 2},$$

де  $A_f$  — оптична густина дослідженого препарату;

$A_o$  — оптична густина розчину стандартного зразка  $\beta$ -ситостерину;

$m_o$  — наважка стандартного зразка  $\beta$ -ситостерину, г;

$a$  — маса наважки препарату, г.

Вміст ситостеринів у препараті в перерахунку на  $\beta$ -ситостерин має бути не менше 0,03 %.

Для кількісного визначення фітостеринів готували відповідні розчини.

*Приготування 3 % розчину калію гідроксиду.* 3 г калію гідроксиду вносять в мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у воді при збовтуванні, охолоджують і доводять об'єм розчину водою до позначки.

*Приготування 5 % спиртового розчину калію гідроксиду.* 5,0 г калію гідроксиду вміщують в мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у 5 мл води, охолоджують, доводять об'єм розчину 96 % спиртом до мітки і перемішують.

Обидва розчини використовують свіжовиготовленими.

При кількісному визначенні стероїдних сполук весь лабораторний посуд повинен бути сухим.

## Висновок

Отримані за методами спектрофотометрії та високоефективної рідинної хроматографії дані дозволили розробити методики кількісного аналізу флавоноїдів та стеринів у сумарному рослинному препараті простатопротекторної дії. Визначено вміст флавоноїдів (не менше 0,1 %) та ситостеринів у перерахунку на  $\beta$ -ситостерин (не менше 0,03 %).

1. Ковалчук Т.В., Середа О.В., Цуркан А.О. та ін. — Фармац. журн. — 2004. — № 2. — С. 67—72.
2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. — М.: Высш. шк., 1985. — С. 597.
3. Лікарські рослини: Енциклопед. довідник / За ред. А.М. Гродзінського. — К. Голов. ред. УРЕ, 1989. — С. 329.

Надійшла до редакції 16.02.2004.

*T.B.Ковальчук, A.B.Середа, A.A.Цуркан, S.A.Шкляєв,  
B.B.Юрченко, A.B.Гудзенко*

## СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУММАРНОГО ФИТОПРЕПАРАТА ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВІЯ

### Сообщение II

С целью стандартизации исследована многокомпонентная фитокомпозиция в виде настойки — суммарный растительный простатопротекторный препарат. Исследуемый препарат содержит флавоноиды группы кверцетина — рутин, гиперозид, кофейную и хлорогеновую кислоты, кверцетин, а также фитостерины. Количественное определение препарата с использованием спектрофотометрии и ВЭЖХ основано на определении содержания суммы флавоноидов в пересчете на рутин, а также стеринов в пересчете на  $\beta$ -ситостерин.

*T.V.Kovalchuk, O.V.Sereda, A.O.Tsurkan, S.A.Shklyajev,  
V.V.Jurchenko, A.V.Gudzenko*

## THE STANDARTISATION OF SUMMAR PROSTATOPROTECTOR FITOPREPARAT

### Report II

### SUMMARY

The multicomponent fitocomposition as tinctura was investigated. It contents flavonoids of quercetin group and fitosterins. For standartisation of them we used UV-spectrophotometry and HPLC.

*Р.С.КОРИТНЮК, д-р фармац. наук, проф., Л.Л.ДАВТЯН, канд. фармац. наук, доц.,  
О.Я.КОРИТНЮК, канд. мед. наук, П.І.СЕРЕДА, д-р мед. наук, проф.*

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

## **ВИЗНАЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ЛІКАРСЬКИХ ПЛІВОК «ВІРУПЛЕН» У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТУ ЩУРІВ**

Сучасний світ, що оточує людину, з небувалою швидкістю породжує нові хімічні та біологічні речовини і дуже важливо встановити характер їх впливу на організм людини, а тим більше знайти засоби їх корекції і протекції.

Інтерес до вивчення фармакокінетики лікарських засобів (ЛЗ) викликаний сподіванням фахівців на те, що цей напрямок дозволить створити глибокі наукові та об'єктивні основи їх ефективного та безпечного використання.

Фармакокінетика лікарських речовин включає оцінку особливостей транспорту лікарських речовин у тканини й органи, а також визначення швидкості транспорту та елімінації з тим, щоб у подальшому оцінювати зв'язок між індивідуальною реакцією організму і ефективністю лікування, що проводиться [1, 4, 7–9]. Тому метою даної роботи стало вивчення фармакокінетичних параметрів лікарських плівок (ЛП) «Віруплен» у тканинах пародонту щурів.

ЛП «Віруплен», отримані на кафедрі технології ліків та клінічної фармації КМАПО ім. П.Л.Шупика, являють собою нову лікарську форму для застосування у стоматологічній практиці при герпес-вірусній інфекції у вигляді полімерних пластинок масою 16 мг, що містять основну діючу речовину «Ацикловір» у кількості 680 мкг.

Для дослідження фармакокінетичних параметрів пародонтальних лікарських плівок «Віруплен» була використана однокамерна модель [2, 3, 5, 6].

### **Експериментальна частина**

Фармакокінетичні параметри ЛП «Віруплен» досліджували в тканинах пародонту п'яти білих щурів лінії Вістар після одноразового сублінгвального аплікаційного введення цих ЛП. Після введення препарату в організм через визначені проміжки часу (від 3 хв до 8 год) під ефірним наркозом щурів усипляли, проводили забір тканини пародонту, після чого діючі речовини екстрагували за допомогою органічних розчинників.

Час, що відповідав моменту взяття проб, послідовно подвоювали, що дозволяло звести до мінімуму кількість вимірюваних концентрацій препарату у тканинах.

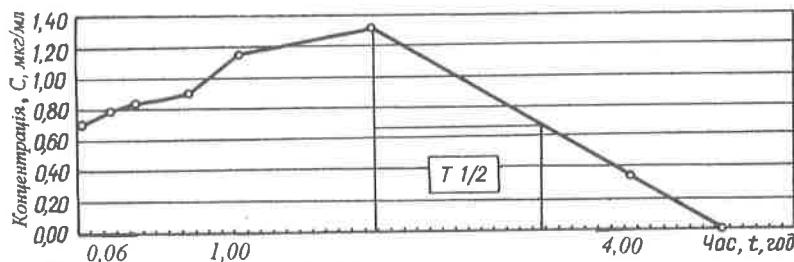
Концентрацію ацикловіру у тканинах пародонту визначали мас-хроматографічним методом.

### **Результати та їх обговорення**

Результати досліджень фармакокінетичних параметрів ЛП «Віруплен» у тканинах пародонту щурів показали, що концентрація ЛП «Віруплен» в тканинах пародонту щурів ( $P = 95\%$ ,  $t = 2,74$ ;  $\bar{X} = 5$ ) становила: при 3 хв — 0,71, при 7,5 хв — 0,78, при 15 хв — 0,84, при 30 хв — 0,90, при 1 год — 1,15, при 2 год — 1,32, при 4 год — 0,35 мкг/мл. Діючих речовин не виявлено.

На основі отриманих результатів будували фармакокінетичну криву залежності час—концентрація для ацикловіру (рис.).

Оскільки нам відома введена доза ацикловіру, то можливо оцінити фармакокінетичні параметри препарату. Доза ацикловіру, введена в ЛП, становить 680 мкг. Щуром масою 200 г було введено  $D/g = 3,40$  мкг/г ацикловіру.



Крива залежності зміни концентрації ацикловіру у тканинах пародонту

шурів від часу:

$T_{1/2}$  — час напіввиведення

Ряд патологічних та фізіологічних процесів визначає величини доз і часу їх введення шурам. Стан шурів з точки зору фармакокінетики оцінюється за допомогою специфічних фармакокінетичних змінних, основними з яких є об'єм розподілу та кліренс.

Об'єм розподілу ( $V_d$ , мл/г) визначали за формулою

$$V_d = \frac{D}{C_0} = 4,78 \quad (1),$$

де  $D$  — доза лікарського засобу, мкг/г;

$C_0$  — початкова концентрація діючої речовини, мкг/мл.

Для кількісного визначення процесу елімінації використовували період напіввиведення лікарського препарату з організму. Він характеризує швидкість падіння вмісту препарату в досліджуваних рідинах і тканинах організму. Час напіввиведення препарату на швидкості елімінації ( $T_{1/2} k_e$ ) і на швидкості всмоктування ( $T_{1/2} k_a$ ), вирахувані з рис., становив 120 і 192 хв відповідно.

Константу швидкості елімінації препарату  $k_e$  визначали за формулою

$$k_e = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} = \frac{0,693}{T_{1/2}} = 0,0058 \quad (2),$$

де  $k_e$  — константа швидкості елімінації препарату, 1/хв;

$T_{1/2}$  — час напіввиведення, хв.

Для ацикловіру константа швидкості елімінації дорівнювала 0,0058 1/хв.

За тією ж формулою (2) визначали константу швидкості всмоктування препарату  $k_a$ , що для ацикловіру становила 0,0036 1/хв.

Виходячи зі значення констант  $k_e$  і  $k_a$ , можна вважати, що аплікаційне введення ЛП на ясна шурів являє приклад фліп-фlop феномену, тому що в ЛП константа швидкості елімінації ацикловіру більше константи швидкості його всмоктування.

Час досягнення максимальної концентрації у тканинах пародонту  $t_{max}$ , що є функцією, яка відображає співвідношення між величинами констант швидкості всмоктування та елімінації, визначали за формулою

$$t_{max} = \frac{k_a}{k_a - k_e} = 94,09 \quad (3),$$

де  $t_{max}$  — час досягнення максимальної концентрації у тканинах пародонту, хв;

$k_a$  — константа швидкості елімінації діючої речовини, 1/хв;

$k_e$  — константа швидкості всмоктування діючої речовини, 1/хв.

Час досягнення максимальної концентрації у тканинах пародонту для ацикловіру становить 94,09 хв.

Кліренс препарату пов'язаний з константою швидкості елімінації і поєднує розподіл таким співвідношенням:

$$Cl = k_e \cdot V_d = 0,028 \quad (4),$$

де  $Cl$  — кліренс препарату, мл/(хв · г);

$k_e$  — константа швидкості елімінації препарату, 1/хв;

$V_d$  — об'єм розподілу, мл/г.

Кліренс у перерахунку на 200 г маси щурів становив:  $Cl_{200} = 5,54$  мл/хв.

Площу під кривою (AUC) — концентрацію лікарського препарату від моменту його введення в організм до повного видалення з нього — вираховували за формулою

$$AUC = \frac{D}{Cl} = 121,42 \quad (5),$$

де  $AUC$  — площа під кривою, мкг · хв/мл;

$D$  — доза лікарського препарату, мкг/г;

$Cl$  — кліренс препарату, мл/(хв · г).

Площа під кривою для ацикловіру дорівнювала 121,42 мкг · хв/мл.

Середній час утримування (MRT) лікарської речовини визначали за формuloю

$$MRT = \frac{1}{k_e} = 172,41 \quad (6),$$

де  $MRT$  — середній час утримування лікарської речовини, хв;

$k_e$  — константа швидкості елімінації препарату, 1/хв.

Середній час утримування для ацикловіру становив 172,41 хв.

Сумарну площа під кривою AUMC у певний час визначали за формулою

$$AUMC = MRT \cdot AUC \quad (7),$$

де  $MRT$  — середній час утримування, хв;

$AUC$  — площа під кривою, мкг · хв/мл.

Для ацикловіру середній час утримування становив 20934,02 мкг · хв<sup>2</sup>/мл.

Зведені фармакокінетичні параметри для ацикловіру у тканинах пародонту щурів наведені в таблиці.

#### Фармакокінетичні параметри ЛП «Віруплен» у тканинах пародонту щурів

Фармакокінетичні параметри	Цифрові показники	Фармакокінетичні параметри	Цифрові показники
D — доза лікарського препарату	680 мкг	$k_a$ — константа швидкості всмоктування препарату	0,0036 1/хв
D/g — доза лікарського препарату на 1 г маси щура	3,40 мкг/г	$t_{max}$ — час досягнення максимальної концентрації у крові	94,09 хв
$C_{max}$ — максимальна концентрація	1,32 мкг/мл	Cl — кліренс	0,028 мл/(хв · г)
$C_0$ — початкова концентрація діючої речовини	0,71 мкг/мл	$Cl_{200}$ — кліренс на 200 г маси щурів	0,0056 л/хв
$V_d$ — об'єм розподілу	4,78 мл/г	AUC — площа під кривою	121,42 мкг · хв/мл
$T_{1/2} k_e$ — напіввиведення препарату на швидкості елімінації	120 хв	MRT — середній час утримування	172,41 хв
$T_{1/2} k_a$ — напіввиведення препарату на швидкості всмоктування	192 хв	AUMC — сумарна площа під кривою	20934,02 мкг · хв <sup>2</sup> /мл
$k_e$ — константа швидкості елімінації препарату	0,0058 1/хв		

Таким чином, отримані дані свідчать, що ЛП «Віруплен» мають переважно місцеву дію і завдяки швидкій елімінації не чинять пошкоджуючої дії на організм.

## Висновки

1. Експериментально визначено фармакокінетичні параметри плівок «Віруплен» в тканинах пародонту щурів. Зокрема, встановлені числові значення періоду напіввиведення, кліренсу, сумарної площині під кривою концентрація—час, об'єм розподілу, константа швидкості всмоктування та елімінації тощо.

Отримані фармакокінетичні дані свідчать, що ЛП «Віруплен» мають переважно місцеву дію і завдяки швидкій елімінації не чинять пошкоджуючої дії на організм.

2. Результати проведених досліджень свідчать про перспективність використання нового лікарського препарату «Віруплен» в умовах клініки.

1. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Введение в клиническую фармакологию. — М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2002. — 128 с.
2. Давтян Л.Л., Дзюбан Н.Ф., Бирюкова С.В. та ін. // Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім П.Л.Шупика. — К., 2000. — Вип. 9, Кн.1. — С. 588—592.
3. Давтян Л.Л., Коритнюк О.Я., Дзюблік І.В. та ін. // Там же. — К., 2002. — Вип. 11, Кн.3. — С. 216—222.
4. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеєва С.А. Фармакокінетика. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2001. — 384 с.
5. Мирошниченко И.И. Основы фармакокинетики. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 192 с.
6. Babb J., Rogatko A., Zacks S. // Stat. Med. — 1998. — Vol. 17. — P. 1103—1120.
7. Laznick M., Jindrova O., Hamplova I. // Fundam. Clin. Pharmacol. — 1996. — Vol. 10, № 1. — P. 35—46.
8. Levy G. // Clin. Pharmacol. Ther. — 1998. — Vol. 63, № 5. — P. 501—505.
9. Schlatter J., Di Blasi-Bouvet S., Raynaud F. et al. // Cell. Mol. Biol. — 1999. — Vol. 30, № 3. — P. 363—368.

Надійшла до редакції 12.12.2003.

*P.C.Коритнюк, Л.Л.Давтян, А.Я.Коритнюк, П.И.Середа*

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК «ВИРУПЛЕН» В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА КРЫС

Экспериментально определены фармакокинетические параметры лекарственных пленок «Вируплен» в тканях пародонта крыс. Установлены числовые показатели периода полувыведения, клиренса, суммарной площади под кривой концентрация—время, объем распределения, константа скорости всасывания, элиминации и др.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что лекарственные пленки «Вируплен» представляют несомненный интерес для терапии герпес-вирусной инфекции.

*R.S.Koritnyuk, L.L.Davtian, O.Y.Koritnyuk, P.I.Sereda*

## DEFINITION OF PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF FILMS «VIRUPLEN» IN TISSUES PARODONT OF RATS

### SUMMARY

Are experimentally determined pharmacokinetics parameters of films «Viruplen» in tissues of rats. Numerical parameters of the period removing, klirens, the total area under curve concentration—time, volume of distribution, a constant of speed absorbtion and elimination are established, etc.

The received results allow to assume, that medicinal film «Viruplen» represent doubtless interest for therapy herpes-virus infections.

*М.В.ОГЛОБЛІНА, провізор, Р.Б.ЛЕСИК, канд. фармац. наук, доц.,  
В.Д.ЛУК'ЯНЧУК, д-р мед. наук, проф.,  
Б.С.ЗІМЕНКОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, проф.*

*Луганський державний медичний університет,  
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького*

## **ОПРАЦЮВАННЯ ОПТИМАЛЬНОГО РЕЖИМУ ДОЗУВАННЯ ПОТЕНЦІЙНОГО ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРА 5-ФЕНІЛПРОПЕНИЛДЕН- 2-ТІОКСО-4-ОКСОТАЗОЛІДИН-3-АЦЕТАТУ НАТРІЮ НА МОДЕЛІ ГОСТРОЇ ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ**

У теперішній час арсенал лікарських засобів, що застосовуються у невідкладній фармакотерапії гострого порушення мозкового кровообігу, є достатньо широким і різноманітним. Проте жодна з існуючих схем лікування не має необхідного терапевтичного ефекту. Проблема високоефективної та безпечної фармакокорекції цереброваскулярних порушень особливо актуальна для України, де смертність від інсультів у 2,5—3 рази перевищує ці показники у розвинутих країнах. Крім того, в Україні немає іншої патології, яка б так суттєво відрізнялась за рівнем летальності від світових стандартів [1—3, 6, 7, 10—14]. Таким чином, одним з пріоритетних завдань сучасної фармацевтичної науки є пошук високоефективних церебропротекторів як серед відомих лікарських засобів, так і серед нових оригінальних сполук для забезпечення максимально повного відновлення неврологічних функцій у хворих, які перенесли мозковий інсульт.

Результати проведених нами попередніх скринінгових досліджень показали [5], що похідне тіазолідину Les-13 (5-фенілпропенілден-2-тіоксо-4-оксоТАЗОЛІДИН-3-ацетат натрію) проявляє значну протиішемічну активність порівняно з відомими церебропротекторами.

Метою зазначеного фрагмента комплексних фармакометричних досліджень було опрацювання режиму дозування потенційного церебропротектора Les-13 з використанням методу двофакторного експерименту в умовах гострої ішемії головного мозку [8].

### **Матеріали та методи дослідження**

Досліди виконано на білих щурах лінії Вістар обох статей масою 140—160 г відповідно до методичних рекомендацій [4]. Як експериментальну модель використано патологічний процес, який розвивається у тварин в умовах одномоментної незворотної двосторонньої оклюзії загальних сонніх артерій до ділянки її буфукації на зовнішню та внутрішню гілки. 5-Фенілпропенілден-2-тіоксо-4-оксоТАЗОЛІДИН-3-ацетат натрію вводили одноразово внутрішньоочеревинно у вигляді 1 % водного розчину в різних дозах (50,0, 100,0 і 150,0 мг/кг) та в різний період (за 1 год до моменту перев'язування загальних сонніх артерій, безпосередньо у процесі оклюзії і через 1 год після лігування судин). Оперативне втручання проводили згідно з методичними рекомендаціями [4] під натрій-тіопенталовим (70 мг/кг) наркозом шляхом розтинання шкіри по шиї уздовж трахеї, наступного тупого розшарування підшкірно-жирової клітковини і м'язів, препарування правої та лівої загальних сонніх артерій та їх перев'язуванням шовковою лігатурою. Зменшення оперативного доступу здійснено пошарово з подальшою обробкою шкіри 2 % розчином діамантового зеленого.

Критеріями церебропротекторної активності Les-13 були середній термін життя тварин (у годинах) та їх виживання (у %). Дослідну групу становили тва-

рини з привитою гострою ішемією мозку, яким вводили Les-13. Контрольній групі тварин замість Les-13 вводили еквіважну кількість фізіологічного розчину.

Оцінку протиішемічної активності проводили в динаміці через 9, 22 та 36 год з моменту накладання лігатур на загальні сонні артерії.

## Результати та їх обговорення

Результати проведених фармакометричних дослідів наведені в табл. 1.

Таблиця 1

*Вплив Les-13 на динаміку виживання і середній термін життя щурів з гострою ішемією головного мозку*

№ досліду	$d_1$ , год	$d_2$ , мг/кг	Час з моменту лігування загальних сонніх артерій, год					
			9		22		36	
			В, %	СТЖ, год	В, %	СТЖ, год	В, %	СТЖ, год
1	+1	+1	83,4	8	50	17	33,3	22
2	+1	-1	33,3	6,33	0	9,5	0	9,5
3	-1	+1	100	9	100	22	83,3	34
4	-1	-1	66,7	7,33	16,7	12,17	16,7	14,5
5	0	0	66,7	7,83	16,7	13,33	16,7	15,67
6	+1	0	50	7,17	33,3	11,67	33,3	16,33
7	-1	0	100	9	83,4	20,17	16,7	23,17
8	0	+1	83,4	8,5	83,4	19,33	33,3	25
9	0	-1	66,7	7,67	16,7	12,17	0	12,5

Позначення. В — виживання, %, СТЖ — середній термін життя, год,  $d_1$  — час введення сполуки: -1 — за 1 год до оклюзії, 0 — одномоментно, +1 — через 1 год після оклюзії,  $d_2$  — доза Les-13 (-1 — 50 мг/кг, 0 — 100 мг/кг, +1 — 150 мг/кг).

Розрахунок коефіцієнтів полінома залежності виживання тварин від доз та експозиції введення Les-13 проводили за формулою

$$E(d_1, d_2) = a_0 + a_1 d_1 + a_2 d_2 + a_{11} d_{11} + a_{22} d_{22} + a_{12} d_1 d_2 \quad \dots (1),$$

де  $d_1$  — період введення сполуки, год;

$d_2$  — доза, мг/кг;

$E$  — залежність ефективності виживання тварин від періоду введення ( $d_1$ ) і дози ( $d_2$ ) при внутрішньоочеревинному застосуванні Les-13;

$a_0, a_1, a_2, a_{11}, a_{12}, a_{22}$  — коефіцієнти.

При розрахунках використано константи (табл. 2), описані в методиці [8].

Таблиця 2

*Константи для розрахунку коефіцієнтів полінома двофакторного експерименту*

№ досліду	* $C_j$	9	6	6	6	6	4
	$a_i$	$a_0$	$a_1$	$a_2$	$a_{11}$	$a_{22}$	$a_{12}$
1	(+1;+1)	-1	+1	+1	+1	+1	+1
2	(+1;-1)	-1	+1	-1	+1	+1	-1
3	(-1;+1)	-1	-1	+1	+1	+1	-1
4	(-1;-1)	-1	-1	-1	+1	+1	+1
5	(0;0)	+5	0	0	-2	-2	0
6	(+1;0)	+2	+1	0	+1	-2	0
7	(-1;0)	+2	-1	0	+1	-2	0
8	(0;+1)	+2	0	+1	-2	+1	0
9	(0;-1)	+2	0	-1	-2	+1	0

\* $C_j$  — константи, необхідні для розрахунку коефіцієнта полінома (рівняння 1).

Коефіцієнти полінома визначали як частку суми добутку результатів кожної серії експериментів на вектор, наведений у табл. 2, та відповідного значення  $C_j$ .

Таким чином, при аналізі ефективності коефіцієнт полінома  $a_0$  визначають за формулою

$$a_0 = \frac{(-1 \cdot E_1) + (-1 \cdot E_2) + (-1 \cdot E_3) + (-1 \cdot E_4) + (5 \cdot E_5) + (2 \cdot E_6) + (2 \cdot E_7) + (2 \cdot E_8) + (2 \cdot E_9)}{9},$$

де  $E_j$  ( $j = 1..9$ ) — ефективність Les-13 у відповідному досліді.

Розрахунок коефіцієнтів ( $a_1, a_2, a_{11}, a_{12}, a_{22}$ ) інших залежностей  $E_i(d_1, d_2)$  проводили аналогічно.

У результаті математичних розрахунків експериментальних даних (табл. 1) одержано інформативну модель ( $R$  інформативності  $> 95\%$ ) [7], яка адекватно описує в кодованому вигляді вплив досліджуваної сполуки на виживання та середню тривалість життя щурів в умовах гострої ішемії головного мозку. Після усунення статистично незначущих членів одержано моделі у вигляді рівнянь регресії, які описують залежність протиішемічної активності Les-13 від доз та експозиції введення (табл. 3).

Таблиця 3

*Математична модель залежності виживання і середнього терміну життя тварин з гострою ішемією головного мозку від дози та експозиції введення Les-13*

Період, год	Функції
9	$V_9(d_1, d_2) = 72,256 - 16,667d_1 + 16,683d_2 - 0,033d_1^2 + 0,017d_2^2 + 4,2d_1d_2$ $T_9(d_1, d_2) = 8,13 - 0,638d_1 + 0,695d_2 - 0,195d_1^2 - 0,195d_2^2$
22	$V_{22}(d_1, d_2) = 38,933 - 19,467d_1 + 33,333d_2 + 8,3d_1^2 - 8,325d_1d_2$ $T_{22}(d_1, d_2) = 14,74 - 2,695d_1 + 4,082d_2 + 0,475d_1^2 + 0,305d_2^2 - 0,583d_1d_2$
36	$V_{36}(d_1, d_2) = 12,967 - 8,367d_1 + 22,317d_2 + 13,9d_1^2 + 5,55d_2^2 - 8,35d_1d_2$ $T_{36}(d_1, d_2) = 16,928 - 3,973d_1 + 7,417d_2 + 2,193d_1^2 + 1,193d_2^2 - 1,75d_1d_2$

**Позначення.**  $V_i(d_1, d_2)$  — функція, яка описує виживання щурів залежно від дози та часу введення сполуки [ $i = 9, 22, 36$ ];  $T_i(d_1, d_2)$  — функція, яка описує середній термін життя тварин залежно від дози та часу введення сполуки [ $i = 9, 22, 36$ ].

Одержані результати у вигляді графіка подано на рис 1.

Наступним етапом дослідження був розрахунок найбільш ефективної дози та часу введення 5-фенілпропенілден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-ацетату натрію шляхом розв'язання системи рівнянь, виходячи з умови збільшення рівня виживання та середньої тривалості життя тварин:

через 9 год після оклюзії сонних артерій

$$\begin{cases} V_9(d_1, d_2) = 72,256 - 16,667d_1 + 16,683d_2 - 0,033d_1^2 + 0,017d_2^2 + 4,2d_1d_2 \rightarrow \max \\ T_9(d_1, d_2) = 8,13 - 0,638d_1 + 0,695d_2 - 0,195d_1^2 - 0,195d_2^2 \rightarrow \max \end{cases} \dots 1;$$

через 22 год після оклюзії сонних артерій

$$\begin{cases} V_{22}(d_1, d_2) = 38,933 - 19,467d_1 + 33,333d_2 + 8,3d_1^2 + 8,325d_1d_2 \rightarrow \max \\ T_{22}(d_1, d_2) = 14,74 - 2,695d_1 + 4,082d_2 + 0,475d_1^2 + 0,305d_2^2 - 0,583d_1d_2 \rightarrow \max \end{cases} \dots 2;$$

через 36 год після оклюзії сонних артерій

$$\begin{cases} V_{36}(d_1, d_2) = 12,967 - 8,367d_1 + 22,317d_2 + 13,9d_1^2 + 5,55d_2^2 - 8,35d_1d_2 \rightarrow \max \\ T_{36}(d_1, d_2) = 16,928 - 3,973d_1 + 7,417d_2 + 2,193d_1^2 + 1,193d_2^2 - 1,75d_1d_2 \rightarrow \max \end{cases} \dots 3.$$

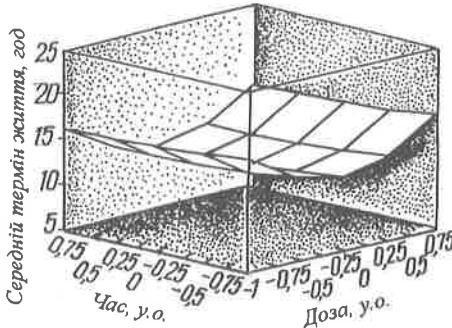
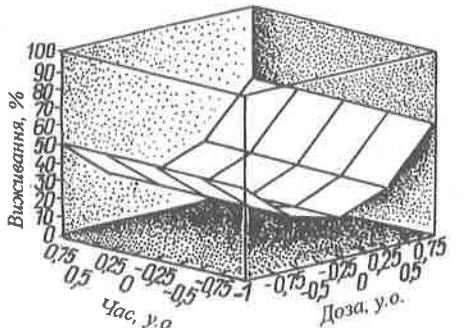
Для цього були знайдені часткові похідні  $V'(d_1, d_2)_{d_1}$ ,  $V'(d_1, d_2)_{d_2}$ ,  $T'(d_1, d_2)_{d_1}$  і  $T'(d_1, d_2)_{d_2}$  кожної із систем рівнянь 1, 2 та 3. Для визначення точок екстремуму одержані похідні вихідних функцій було прирівняно до нуля (рівняння 4)

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial V_1(d_1, d_2)}{\partial d_1} = 0 \\ \frac{\partial V_1(d_1, d_2)}{\partial d_2} = 0 \\ \frac{\partial T_1(d_1, d_2)}{\partial d_1} = 0 \\ \frac{\partial T_1(d_1, d_2)}{\partial d_2} = 0 \end{array} \right. \quad \dots 4,$$

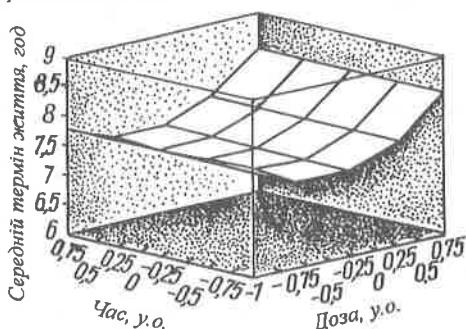
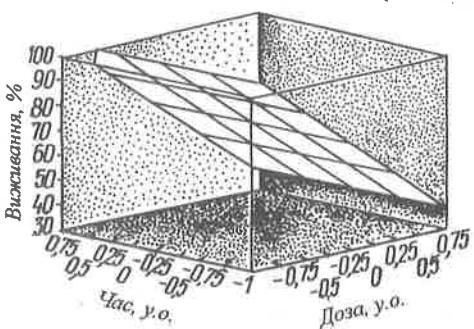
а також розраховано визначники матриць

$$\Delta = \begin{vmatrix} A & B \\ B & C \end{vmatrix} = AC - B^2, \text{ де } A = \frac{\partial^2 V}{\partial d_1^2}, B = \frac{\partial^2 V}{\partial d_1 \partial d_2}, C = \frac{\partial^2 V}{\partial d_2^2}$$

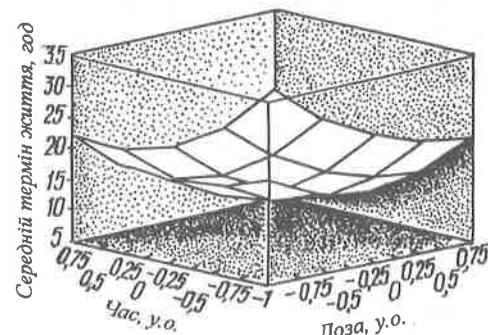
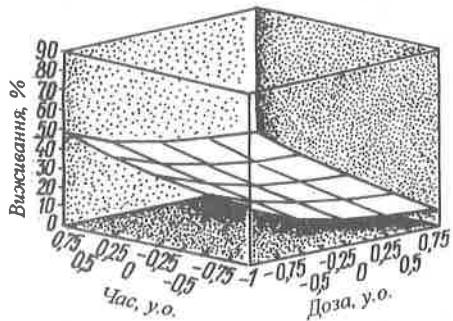
$$\Delta_1 = \begin{vmatrix} A_1 & B_1 \\ B_1 & C_1 \end{vmatrix} = A_1 C_1 - B_1^2, \text{ де } A_1 = \frac{\partial^2 T}{\partial d_1^2}, B_1 = \frac{\partial^2 T}{\partial d_1 \partial d_2}, C_1 = \frac{\partial^2 T}{\partial d_2^2},$$



Період спостереження 9 годин



Період спостереження 22 години



Період спостереження 36 годин

Рис. 1. Графічна залежність виживання та середнього терміну життя експериментальних тварин на моделі гострої ішемії головного мозку від дози та експозиції введення Les-13 в різні періоди спостереження

Таблиця 4

Оптимальні дози та час введення 5-фенілпропеніліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-ацетату натрію, розраховані для різних періодів спостереження

Період, год	Оптимальна доза, мг/кг	Оптимальний час введення, хв*
9	134,80	— 70,54
22	147,05	— 51,72
36	91,80	— 138,00

\*Від'ємне значення характеризує оптимальний час внутрішньовенного введення Les-13 до моменту лігування загальних сонніх артерій, при якому досягається максимальна ефективність сполуки.

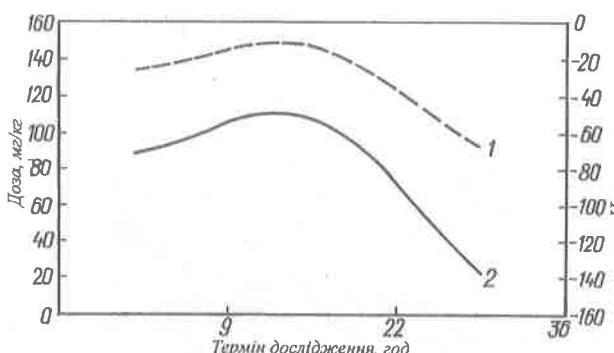


Рис. 2. Криві залежності величини дози (1) та часу введення (2) 5-фенілпропеніліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-ацетату натрію від термінів дослідження  
втрати Les-13 за 138 хв до початку гострої ішемії у дозі 91,80 мг/кг. Зазначений дозовий режим сполуки значно збільшує виживання тварин і віддаляє терміни їх загибелі (до 36 год).

Таким чином, для Les-13 встановлено оберненопропорційний взаємозв'язок між оптимальною дозою та часом введення, на основі якого при збільшенні дози час введення скорочується, а при зменшенні — збільшується (рис. 2).

## Висновки

1. Методом математичного моделювання експериментальних даних з подальшим аналізом одержаних систем залежностей виживання і середнього терміну життя тварин від дози потенційного церебропротектора Les-13 встановлено, що досліджувана сполука в умовах гострої ішемії головного мозку проявляє дозозалежну протекторну активність, яка корелює з часом введення речовини до початку моделювання досліджуваного патологічного стану.

2. Встановлено, що оптимальним є введення Les-13 в дозі 91,80 мг/кг за 138,00 хв до початку моделювання гострого ішемічного інсульту.

- Булеца Б.А., Айбен Е. // Журн. неврологии и психиатрии. — 1998. — № 9. — С. 52—54.
- Верещагин Н.В. // Вестн. Рос. АМН. — 1993. — № 7. — С. 40—45.
- Возіанов О.Ф. // Фармакол. вісн. — 1998. — № 6. — С. 30—36.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. О.В. Стефанова. — К., 2002. — 567 с.
- Лук'янчук В.Д., Лесик Р.Б., Оглобліна М.В. // Фармац. журн. — 2003. — № 6. — С. 51—56.
- Маньковский М.Б., Кузнецова С.М. // Журн. АМН України. — 1996. — Т. 2, № 2. — С. 232—242.
- Покровський А.В., Кишко В.А. // Рос. мед. журн. — 1999. — № 3. — С. 232—242.
- Рафаел Э.Э., Николаев Н.И. Некоторые методы планирования математического анализа биологических экспериментов. — К.: Наук. думка, 1971. — 157 с.
- Boiten M., Lodder J., Warlow C.P. // Cerebrovasc. Dis. — 1996. — № 6. — P. 281—287.

Для кожного періоду дослідження розраховано відповідні значення  $d_1$  та  $d_2$ , які задовольняють вимоги (рівняння 4).

У результаті проведених математичних розрахунків встановлено оптимальні дози та час введення досліджуваної сполуки в різні періоди дослідження (табл. 4).

Слід відзначити, що досліджувана речовина проявляє максимальну активність у різni періоди введення до моменту гострої ішемії головного мозку (за 51,72—138,00 хв). У той же час оптимальна доза Les-13, необхідна для реалізації максимального виживання і середнього терміну життя тварин, коливається в діапазоні 91,80—134,80 мг/кг залежно від періоду дослідження.

На підставі динаміки моделюваного патологічного стану нами встановлено, що для подальших поглиблених досліджень оптимально використовувати Les-13 за 138 хв до початку гострої ішемії у дозі 91,80 мг/кг. Зазначений дозовий режим сполуки значно збільшує виживання тварин і віддаляє терміни їх загибелі (до 36 год).

10. Bonita R. // Lancet. — 1992. — Vol. 339, № 8789. — P. 342—344.
11. Brainin V. // Eur. J. Neurol. — 1997. — Vol. 4, № 5. — P. 435—441.
12. Kidwell C.S., Liebeskind D.S., Starkman S. et al. // Strok. — 2001. — Vol. 3296. — P. 1349—1359.
13. Schulte B.P.M. // Progress in cerebrovascular disease. — Amsterdam; New York; Oxford: Elsevier, 1990. — P. 3—18.
14. Wade D.T. // Lancet. — 1992. — Vol. 339, № 8796. — P. 891—973.

Надійшла до редакції 16.02.2004.

*М.В.Оглоблина, Р.Б.Лесик, В.Д.Лукянчук, Б.С.Зименковский*

## РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОГО РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ ПОТЕНЦІАЛЬНОГО ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРА 5-ФЕНИЛПРОПЕНИЛИДЕН-2-ТИОКСО- 4-ОКСОТИАЗОЛИДИН-3-АЦЕТАТА НАТРИЯ НА МОДЕЛІ ОСТРОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Результаты проведенных математических исследований по определению оптимальной дозы 5-фенилпропенилиден-2-тиоксо-4-оксоТиазолидин-3-ацетата натрия (Les-13) на основании экспериментальных данных позволили установить, что введение Les-13 в дозе 91,80 мг/кг максимально увеличивает среднюю продолжительность жизни животных в условиях двусторонней ишемии головного мозга.

*M.V.Ogloblina, R.B.Lesyk, V.D.Lukyanchuk, B.S.Zimenkovsky*

### MODELING OF OPTIMAL DOSAGE PROCEDURE OF SODIUM 5-PHENYLPROPENILIDENE-2-THIOXO-4-OXOTHIAZOLIDINE-3-ACETATE USING IN CONDITIONS OF ACUTE BRAIN'S ISCHEMIA

#### SUMMARY

On the base experimental data mathematical calculations of the sodium 5-phenylpropenilidene-2-thioxo-4-oxothiazolidine-3-acetate (Les-13) optimal dose were established that the using of Les-13 in the dose of 91,80 mg/kg at most increased lifetime of animals in conditions of acute brain's ischemia.

УДК 547.915.005:598.6

*В.П.КОВТУН, здобувач, П.Ю.ШКРОБОТЬКО,  
М.С.ФУРСА, д-р фармац. наук, проф.*

*Ярославська державна медична академія,  
Запорізький державний медичний університет*

## ФІЗИКО-ХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТОПЛЕННОГО ЖИРУ ТА ЙОГО ФРАКЦІЙ З ВІДХОДІВ ПЕРЕРОБКИ КУРЕЙ

Курячий жир знаходить різноманітне застосування в медицині та косметиці [1—8]. Так, його рідка фракція використовується як основа для псоберанової мазі, яку застосовують при лікуванні хвороб шкіри [6]. Як масляну фазу його включають у засіб для лікування шкірних хвороб [7]. Як розчинник діючих речовин він входить в окремі супозиторії, наприклад, з евкаліптом, що проявляють антимікробну та антивірусну дію, або з сангвіритрином, що показані для лікування міопатій та чутливих і рухових порушень нервової системи у дітей, зокрема поліомеліту та дитячого церебрального паралічу [4, 8].

Високу протизапальну та протимікробну дію виявляє захисно-профілактичний косметичний крем для догляду за шкірою, створений з використанням легкоплавкої фракції курячого жиру [1]. Курячий жир входить і до складу крему для ніг з підвищеною біологічною активністю, що забезпечує загоєння дрібних подряпин та ран і виявляє пом'якшувальну дію на шкіру, [5], а також до складу крему, який при систематичному застосуванні запобігає випаданню волосся і стимулює його ріст [3].

Ураховуючи вищевикладене, ми розробили технологічну схему виробництва топленого курячого жиру з відходів переробки курей [2]. На установці періодичної дії курячий жир розділяли на легкоплавку (ЛПФ), тугоплавку (ТПФ) та рідинну (РФ) фракції, основні органолептичні властивості, фізико-хімічні показники та жирнокислотний склад яких узагальнені в табл. 1—3.

Таблиця 1

*Основні органолептичні властивості фракцій курячого жиру*

Властивість	Коротка характеристика		
	ЛПФ	ТПФ	РФ
Колір при температурі 20 °C	Від світло-жовтого до жовтого	Білий з жовтуватим відтінком	Жовтий
Запах		Специфічний для курячого жиру	

Як видно з даних, наведених у табл. 1, різні фракції курячого жиру насамперед відрізняються одна від одної за інтенсивністю білого та жовтого кольорів.

Таблиця 2

*Деякі фізико-хімічні показники фракцій курячого жиру*

Показник	Коротка характеристика або значення		
	ЛПФ	ТПФ	РФ
Консистенція при 15 °C	мазеподібна	тверда	рідка
Прозорість у розтопленому стані		прозора	
Частка вологи, %	0,2	0,2	0,2
Температура топлення, °C	15	40	25
Йодное число, %	68	67	70
Кислотне число, мг КОН	2,5	2,5	2,5
Перекисне число, %	0,1	0,1	0,1
Частка неомилюваних речовин, %	0,3	0,3	0,3
Вміст мила (якісна проба)		не допускається	

Примітка. Значення показників не повинні перевищувати наведені в таблиці цифри.

З даних, поданих у табл. 2, видно, що до основних відмітних ознак досліджуваних фракцій курячого жиру слід віднести їх консистенцію і температуру топлення.

Оскільки кожна фракція характеризується специфічними ознаками (табл. 1, 2), нами проведена порівняльна характеристика складу та вмісту жирних кислот різних фракцій методом газової хроматографії (табл. 3). Усього виявлено 15 кислот. Серед них домінують кислоти  $C_{18}$  ряду (стеаринова, олеїнова, лінолева з подвійними зв'язками в положенні 6, 12 чи 6, 9, ліноленова). Їх вміст становив відповідно у ТПФ — 64,87 %, у ЛПФ — 72,60 %, у РФ — 73,49 %.

У досліджуваних фракціях знайдено 6 наасичених і 9 ненасичених кислот. Найбільше наасичених кислот (40,35 % від загальної суми) містилось у ТПФ, а ненасичених (69,55 %) — у РФ. В усіх фракціях переважав вміст 4-х кислот: олеїнової, пальмітинової, лінолевої та стеаринової. Решту 11 кислот виявлено в незначних кількостях (до 1 %). При подібному наборі в кожній фракції відзначено накопичення різної кількості кислот з домінуючим вмістом окремих з них. Так, порівняно з іншими фракціями у ТПФ відмічено максимум пальмітинової, стеаринової, маргаринової, пентадицилової та гептадеценової кислот; у ЛПФ — лінолевої, ліноленової, міристинової, лауринової та капріонової кислот; у РФ — олеїнової, гедолеїнової та арахідонової кислот (табл. 3).

Як видно з даних, наведених у табл. 3, значення співвідношення наасичених і ненасичених кислот може бути розташоване таким чином: 0,359 (РФ),

Таблиця 3

Жирнокислотний склад фракцій курячого жиру

Кислота	Індекс	Вміст, % від загальної суми		
		ЛПФ	ТПФ	РФ
Капріонова	C <sub>10:0</sub>	0,02 ± 0,20	сл.	сл.
Лауринова	C <sub>12:0</sub>	0,10 ± 0,20	0,04 ± 0,03	0,03 ± 0,02
Міристинова	C <sub>14:0</sub>	0,90 ± 0,06	0,90 ± 0,14	0,70 ± 0,10
Міристолеїнова	C <sub>14:1</sub>	0,20 ± 0,10	0,17 ± 0,02	0,17 ± 0,04
Пентадицилова	C <sub>15:0</sub>	0,20 ± 0,05	0,21 ± 0,09	0,14 ± 0,05
Пальмітинова	C <sub>16:0</sub>	19,10 ± 0,94	27,70 ± 0,80	18,50 ± 0,60
Маргаринова	C <sub>17:0</sub>	0,40 ± 0,50	0,60 ± 0,05	0,40 ± 0,05
Гептодеценова	C <sub>17:1</sub>	0,29 ± 0,02	0,21 ± 0,02	0,29 ± 0,04
Стеаринова	C <sub>18:0</sub>	6,80 ± 0,71	10,90 ± 0,10	5,20 ± 0,10
Олеїнова	C <sub>18:1</sub>	42,40 ± 0,90	38,00 ± 1,60	45,19 ± 1,10
Лінолева	C <sub>18:2</sub> (6, 12)	22,50 ± 0,94	15,30 ± 1,28	22,30 ± 0,23
Лінолева	C <sub>18:2</sub> (6, 9)	0,30 ± 0,08	0,24 ± 0,08	0,30 ± 0,08
Ліноленова	C <sub>18:3</sub>	0,60 ± 0,09	0,43 ± 0,03	0,50 ± 0,08
Гедолеїнова	C <sub>20:1</sub>	0,42 ± 0,07	0,34 ± 0,08	0,48 ± 0,05
Арахідонова	C <sub>20:4</sub>	0,09 ± 0,54	сл.	0,32 ± 0,05
Співвідношення насыщених і ненасичених кислот		27,50/66,82	40,35/54,69	24,97/69,55

0,410 (ЛПФ) та 0,738 (ТПФ). Його найменше значення для РФ вказує на найвищий вміст у ній ненасичених кислот і, навпаки, найвище значення для ТПФ — на найбільше накопичення насыщених кислот.

## Висновок

Визначені органолептичні властивості, фізико-хімічні показники та жирнокислотний склад легкоплавкої, тугоплавкої та рідинної фракцій курячого жиру, одержаного з відходів переробки курей.

1. Пат. РФ А 61К7/48 МКИ<sup>6</sup> Крем для ухода за кожей лица и тела / В.В.Гусев, А.А. Алексеев, А.В.Баринов и др. Рег. номер заявки 4854466/14. Дата подачи 1990.06.15. Дата публикации 1995.08.27.
2. Пат. РФ 1738828 МКИ<sup>6</sup> Способ получения косметического куриного масла / А.И.Зайцев, С.И.Петров, В.Ф.Ковтун. — №4877839; Заявл. 24.10.1990.
3. Пат. РФ А 61К7/075 МКИ<sup>6</sup> Крем для ухода за волосами / А.П.Михалкин, Э.И.Мухтаров, З.Л.Зингман и др. Рег. номер заявки 4946356/14. Дата подачи 1991.05.20. Дата публикации 1994.01.15.
4. Пат. РФ А 61К9/00 МКИ<sup>6</sup> Средство для лечения заболеваний в педиатрии / И.М.Болдина, Р.Г.Мартынова. Рег. номер заявки 92005674/14. Дата подачи 1992.11.24. Дата публикации 1996.09.10.
5. Пат. РФ А 61К7/00 МКИ<sup>6</sup> Крем для ног / В.Ф.Шередин, А.Л.Шапара, В.Г.Радин и др. Рег. номер заявки 93014023/14. Дата подачи 1993.03.18. Дата публикации 1995.07.27.
6. Пат. РФ А 61К9/06 МКИ<sup>6</sup> Способ получения фотосенсибилизирующего средства / Н.С.Николаенко, Г.Л.Генкина, Р.П.Климовская. Рег. номер заявки 93001210/14. Дата подачи 1993.01.11. Дата публикации 1996.10.20.
7. Пат. РФ А 61К9/06 МКИ<sup>6</sup> Средство для лечения вирусных заболеваний кожи / Н.С.Николаенко, Н.А.Крупенникова, И.О.Биктимирова и др. Рег. номер заявки 96101069/14. Дата подачи 1996.01.30. Дата публикации 1998.03.27.
8. Пат. РФ А 61К9/02 МКИ<sup>6</sup> Суппозитории ректальные и вагинальные, обладающие антимикробным, антивирусным действием, и способ их получения / Н.С.Николаенко, Л.Н.Сурнова, Н.Н.Маргелашвили и др. Рег. номер заявки 96118889/14. Дата подачи 1996.09.30. Дата публикации 1998.01.27.

Надійшла до редакції 26.03.2004.

*В.Ф.Ковтун, П.Ю.Шкроботъко, Н.С.Фурса*

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТОПЛЕННОГО ЖИРА  
И ЕГО ФРАКЦИЙ ИЗ ОТХОДОВ ПЕРЕРАБОТКИ КУР.**

Приведены основные органолептические свойства, некоторые физико-химические показатели и жирнокислотный состав топленого жира и его фракций из отходов переработки кур.

*V.P.Kovtun, P.J.Shkrobotko, M.S.Fursa*

**PHYSICAL AND CHEMICAL STUDYING OF OIL AND HIS FRACTIONS FROM WASTE  
PRODUCTS OF PROCESSING OF HENS**

**SUMMARY**

Physical and chemical parameters and fat — acid structure of separate fractions of chicken oil are determined organoleptic properties.

УДК 582.912.46:577.17.049

**М.Г.МАРСОВ, аспірант, М.С.ФУРСА, д-р фармац. наук, проф.,  
Т.А.ГОРОХОВА, канд. фармац. наук, доц., С.М.СОЛЕННИКОВА,  
В.Д.БЄЛОНГОГОВА, канд. фармац. наук, доц.**

**Ярославська державна медична академія,  
Пермська державна фармацевтична академія**

**МАКРО- І МІКРОЕЛЕМЕНТИ БРУСНИЦІ, БУЯХІВ,  
ЧОРНИЦІ ТА МУЧНИЦІ**

Брусниця (*Vaccinium vitis-idaea* L.), буяхи (*V. uliginosum* L.), чорниця (*V. myrtillus* L.) і мучниця (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.) відносяться до відомих лікарських рослин. Так, монографії про листя мучниці входять до фармакопей багатьох країн світу. Повноцінним замінником листя мучниці вважаються листя брусниці, особливо при використанні як діуретичного засобу при аліментарних і серцевих набряках, а також як антисептичного засобу при хворобах сечовивідних шляхів та нирок. Одночасна наявність антимікробних, сечогінних і протизапальних властивостей роблять ці рослини цінними засобами для лікування запальних процесів у сечовивідних шляхах та при нирковій недостатності з порушенням водного і мінерального обміну. До того ж відмітною особливістю листя брусниці є те, що воно сприяє зменшенню кількості сечової кислоти [1—3]. Листя чорниці в науковій медицині застосовують при діабеті, особливо у складі зборів. Меншою мірою знаходить застосування в медичній практиці листя буяхів [1, 3].

Склад біологічно активних речовин листя вищезазначених рослин достатньо вивчений. Однак досліджень стосовно порівняльної характеристики їх елементного складу недостатньо.

За допомогою рентгенофлуоресцентного методу [4] ми проаналізували вміст макро- та мікроелементів у підземних і надземних органах брусниці, а також у пагонах та листі буяхів, чорниці та мучниці. Одержані результати наведено в таблиці.

У досліджуваних зразках визначали вміст 5 макро- (K, Ca, Cl, P, S) та 25 мікроелементів (As, Ba, Br, Ce, Co, Cd, Cr, Cu, Fe, I, La, Mo, Mn, Nd, Ni, Rb, Pb, Sb, Se, Sn, Sr, Ti, V, Zn, Zr). Максимум накопичення деяких мікроелементів (Br, Ni, Rb, Sn, Ti, V) відзначений у підземних органах брусниці, а мінімум більшості з них (Ba, Br, Ce, Cd, Cr, I, La, Mn, Mo, Nd, Ni, Rb, Sb, Se, Ti, V, Zn) — у її плодах.

*Вміст макро- та мікроелементів у підземних і надzemних органах деяких видів деревосіч*

Елемент	Бруслина						Бук						Муничія		Чорнушка	
	1 кореневиці з коренями	2 пагони	3 листя	4 шіпodi	5 пагони	6 листя	7 пагони	8 листя	9 пагони	10 листя	11 листя	листя	листя	листя		
Калій (K)	0,446	0,352	0,384	—	0,192	0,593	0,483	0,200	0,263	0,274	0,386	0,681	0,450	0,261	0,448	
Кальцій (Ca)	0,413	0,340	0,505	1,000	0,791	0,293	0,538	0,454	0,472	0,125	0,445	0,154	0,681	0,163	0,687	
Сірка (S)	0,136	0,128	0,164	0,112	0,090	0,173	0,288	0,248	0,165	0,181	0,173	0,247	0,330	0,096	0,125	
Фосфор (P)	0,219	0,247	0,254	—	0,127	0,362	0,314	0,340	0,362	0,302	0,242	0,483	0,066	0,190	0,239	
Хлор (Cl)	0,060	0,057	0,057	—	0,033	0,096	0,065	0,076	0,098	0,066	0,041	0,042	0,098	0,028	0,048	
Барій (Ba)	58,400	52,200	64,700	11,200	62,600	64,700	52,200	53,200	66,800	64,700	43,800	20,800	35,500	42,300	53,200	
Бром (Br)	7,000	4,450	2,690	1,420	2,470	2,470	2,960	5,360	2,470	2,470	2,220	2,470	3,520	2,580	5,360	
Ванадій (V)	0,527	0,269	0,296	0,128	0,198	0,346	0,232	0,428	0,296	0,198	0,247	0,395	0,346	0,330	0,175	
Залізо (Fe)	270,000	205,000	113,000	140,000	163,000	225,000	1010,000	646,000	1185,000	84,200	98,900	159,000	1195,000	787,000	170,000	1080,000
Йод (I)	0,175	0,105	0,200	0,040	0,135	0,144	0,150	0,210	0,124	0,150	0,100	0,100	0,184	0,250	0,100	0,210
Кадмій (Cd)	0,192	0,164	0,109	0,053	0,137	0,219	0,329	0,270	0,225	0,274	0,164	0,220	0,274	0,164	0,158	0,270
Кобальт (Co)	0,077	0,100	0,035	0,021	0,036	0,059	0,089	0,077	0,168	0,065	0,030	0,178	0,108	0,116	0,048	0,078
Лантан (La)	0,609	1,110	0,304	0,609	0,610	0,610	0,813	0,813	0,630	0,813	0,813	0,813	0,813	0,711	0,905	0,813
Марганець (Mn)	486,000	1032,000	1270,000	28,800	876,000	252,000	72,000	66,000	84,000	1248,000	85,200	192,000	528,000	53,500	44,200	49,400
Мідь (Cu)	2,400	5,380	13,800	1,220	6,150	3,070	6,150	4,030	2,300	6,150	4,610	15,300	4,600	2,300	4,760	0,576
Молібден (Mo)	2,630	1,780	0,112	1,780	1,420	1,780	3,510	1,070	1,780	1,420	1,780	1,780	0,840	1,950	1,920	3,510
Міш'як (As)	0,110	0,066	0,044	0,170	0,104	0,040	1,153	0,283	0,0063	0,197	0,027	0,340	0,116	0,092	0,076	0,492
Неодим (Nd)	0,592	0,659	1,050	0,192	0,659	0,923	0,655	0,769	0,805	0,791	0,659	0,400	0,791	0,685	1,330	0,769
Нікель (Ni)	1,400	0,494	0,462	0,183	0,527	0,791	0,494	0,620	0,494	0,329	0,510	0,824	0,660	0,560	0,659	0,600
Олово (Sn)	9,900	6,420	7,140	7,779	0,197	0,247	0,160	0,991	0,123	0,098	0,243	0,095	0,074	0,074	0,041	0,091
Рубій (Rb)	12,300	8,240	7,550	32,900	3,920	11,000	10,700	7,190	2,500	2,850	5,710	28,500	4,640	4,400	6,920	7,190
Свинець (Pb)	1,120	1,120	0,173	1,140	1,120	0,173	1,140	1,120	0,879	1,230	1,300	0,653	1,300	0,747	1,000	0,990
Селен (Se)	0,127	0,096	0,078	0,020	0,077	0,073	0,038	0,169	0,073	0,057	0,040	0,048	0,077	0,080	0,115	0,169
Строній (Sr)	0,098	0,061	0,044	0,0072	12,400	19,200	6,860	7,760	19,900	26,000	4,180	19,200	13,000	9,230	37,000	7,760
Сурма (Sb)	0,112	0,031	0,032	0,005	0,164	0,098	0,131	0,016	0,049	0,016	0,050	0,115	0,049	0,016	0,104	0,016
Титан (Ti)	22,000	8,400	4,940	1,680	2,600	11,300	5,190	16,000	11,300	8,900	5,440	7,420	6,020	14,500	12,000	
Хром (Cr)	1,020	0,577	0,577	0,134	0,692	9,890	0,807	0,685	0,807	0,461	1,150	0,807	0,690	0,457	0,318	0,800
Церій (Ce)	1,420	1,800	1,800	0,481	1,540	1,290	1,340	0,946	1,290	0,800	1,540	1,030	1,310	1,960	1,340	
Цинк (Zn)	33,800	18,200	9,480	8,150	18,200	29,100	18,200	20,000	20,300	16,200	22,300	17,000	16,200	67,600	55,300	27,600
Цирконій (Zr)	1,940	2,190	1,440	1,010	1,070	1,460	0,970	1,210	1,050	1,370	0,970	0,970	1,530	2,140	2,190	

*Умовні позначення місць зростання.* 1 — с. Арефіно Рибінського району Ярославської області, 2 — с. Варегово Ярославської області, 3 — околиці м. Тугаєва Ярославської області, 4 — околиці м. Буй Костромської області, 5 — с. Пеледуй республіки Саха, 6 — околиці м. Каргополя Архангельської області, 7 — околиці м. Рибінськ Ярославської області, 8,9 — околиці м. Воркути, 10,11 — околиці м. Пощеоньє Ярославської області.

При порівняльній характеристиці елементного складу досліджуваних зразків (табл.) було відмічено такі діапазони концентрацій виявленіх елементів: макроелементи, % — K (0,192—1,000), Ca (0,098—0,791), Cl (0,028—0,098), P (0,066—0,483), S (0,090—0,330); мікроелементи, кг/мг — As (0,0063—0,492), Ba (11,200—66,800), Br (1,420—7,000), Ce (0,481—1,960), Cd (0,053—0,329), Co (0,021—0,178), Cr (0,134—1,150), Cu (0,576—13,800), Fe (84,200—1195,000), I (0,040—0,250), La (0,304—1,110), Mo (0,112—3,510), Mn (28,800—1270,000), Nd (0,192—1,330), Ni (0,183—1,400), Rb (2,500—32,900), Pb (0,173—1,400), Sb (0,005—0,164), Se (0,020—0,164), Sn (0,041—9,900), Sr (0,044—37,000), Ti (1,680—22,000), V (0,128—0,527), Zn (8,150—67,000), Zr (0,851—2,190).

У багатьох досліджуваних зразках вміст токсичних елементів порівняно з вимогами гранично припустимих концентрацій для сировини та харчових продуктів перевищував норму. Так, миш'яком були забруднені лише зразки чорници та бухів з Ярославської області і дещо менше зразок брусниці з Костромської області. Найбільш забруднені міддю були зразки листя брусниці і бухів з Ярославської області. Вміст свинцю, цинку та кадмію перевищував норму в усіх зразках (табл.).

## Висновки

1. За допомогою рентгенофлуоресцентного аналізу визначено вміст 5 макро- (K, Ca, Cl, P, S) та 25 мікроелементів (As, Ba, Br, Ce, Co, Cd, Cr, Cu, Fe, I, La, Mo, Mn, Nd, Ni, Rb, Pb, Sb, Se, Sn, Sr, Ti, V, Zn, Zr) у підземних і надземних органах брусниці, у пагонах і листі бухів, чорници та мучници.
2. Серед досліджуваних зразків сировини відзначено, що найбільш чистими в екологічному відношенні були плоди брусниці.
3. Екологічна неблагополучність досліджуваної сировини насамперед зумовлена високим вмістом цинку й особливо кадмію.

1. Лікарські рослини: Енцикл. довідник / За ред. А.М.Гродзинського. — К.: УРЕ, 1989. — 544 с.
2. Мамчур Ф.І. Довідник з фітотерапії. — К.: Здоров'я, 1986. — 278 с.
3. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Раеопиасеae-Thymclaeaceae / Отв. ред. П.Д.Соколов. — Л.: Наука, 1986. — 336 с.
4. Степанок В.В. Рентгенофлуоресцентный метод в сельском хозяйстве. — Калинин, 1988. — 8 с.

Надійшла до редакції 26.03.2004.

*Н.Г.Марсов, Н.С.Фурса, Т.А.Горохова, С.Н.Соленникова, В.Д.Белоногова*

## МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ БРУСНИКИ, ГОЛУБИКИ, ЧЕРНИКИ И ТОЛОКНЯНКИ

Приведена сравнительная характеристика макро- и микроэлементов подземных и надземных органов брусники (*Vaccinium vitis-idea* L.), голубики (*V. uliginosum* L.), черники (*V. myrtillus* L.) и толокнянки (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.).

*M.G.Marsov, M.S.Fursa, T.A.Gorohova, S.M.Solennikova, V.D.Belonogova*

## MAKRO- AND MICROCELLS OF A COWBERRY, A BLUEBERRY, A BILBERRY AND BEARBERRY

### SUMMARY

The comparative characteristic of element structure of samples of a vegetative material of a cowberry (*Vaccinium vitis-idea* L.), a blueberry (*V. uliginosum* L.), a bilberry (*V. myrtillus* L.) and bearberry (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.) is carried out.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ

При надсиланні статей до редакції «Фармацевтичного журналу» просимо додержуватися таких правил:

1. Статті, написані у стислій формі, українською мовою, необхідно подавати набраними на комп'ютері у двох примірниках на папері разом з дискетою (3,5 або 5,25 дюйма) у будь-яких текстових редакторах, але з обов'язковим зазначенням використаного редактора. При запису на дискету слід додержуватись загальноприйнятих стандартів. Обсяг наукових статей — 6—7 сторінок, включаючи 2—3 таблиці, 2—3 рисунки та список літератури, який не повинен перевищувати 20—30 джерел; обсяг оглядів — 8—10 сторінок, коротких повідомлень та рецензій — 3—5 сторінок.

2. Таблиці повинні бути складені наочно, а заголовки до них точно відповідати змісту граф. Графічний матеріал і таблиці мають бути подані у стандартних програмах в тому ж файлі, що і текст статті.

3. Список літератури до статті має бути складений в алфавітному порядку, містити джерела за останніх п'ять років, причому спочатку наводяться роботи вітчизняних авторів, потім — іноземних.

Цитовані джерела літератури позначаються в тексті статті цифрами (у квадратних дужках). Прізвища іноземних авторів у тексті слід давати в українській транскрипції, прізвища вітчизняних авторів — з ініціалами.

4. До всіх статей мають бути додані короткий реферат російською та резюме англійською мовами (не більше 1/4 сторінки). І в рефераті, і в резюме слід обов'язково зазначати називу статті та прізвища авторів російською та англійською мовами. На початку статті необхідно подавати ключові слова.

5. До наукової статті слід обов'язково додавати акт експертної комісії та супроводжувальний лист відповідної установи або закладу. Стаття повинна мати індекс УДК (універсальної десяткової класифікації). У кінці статті повинні бути підписи авторів, повністю зазначені їх прізвища, імена та по батькові, ученні ступені та звання, посади та місця роботи кожного автора, їхні домашні адреси, номери домашніх і робочих телефонів разом з індексами.

В разі недодержання зазначених вимог статті не прийматимуться до публікації.

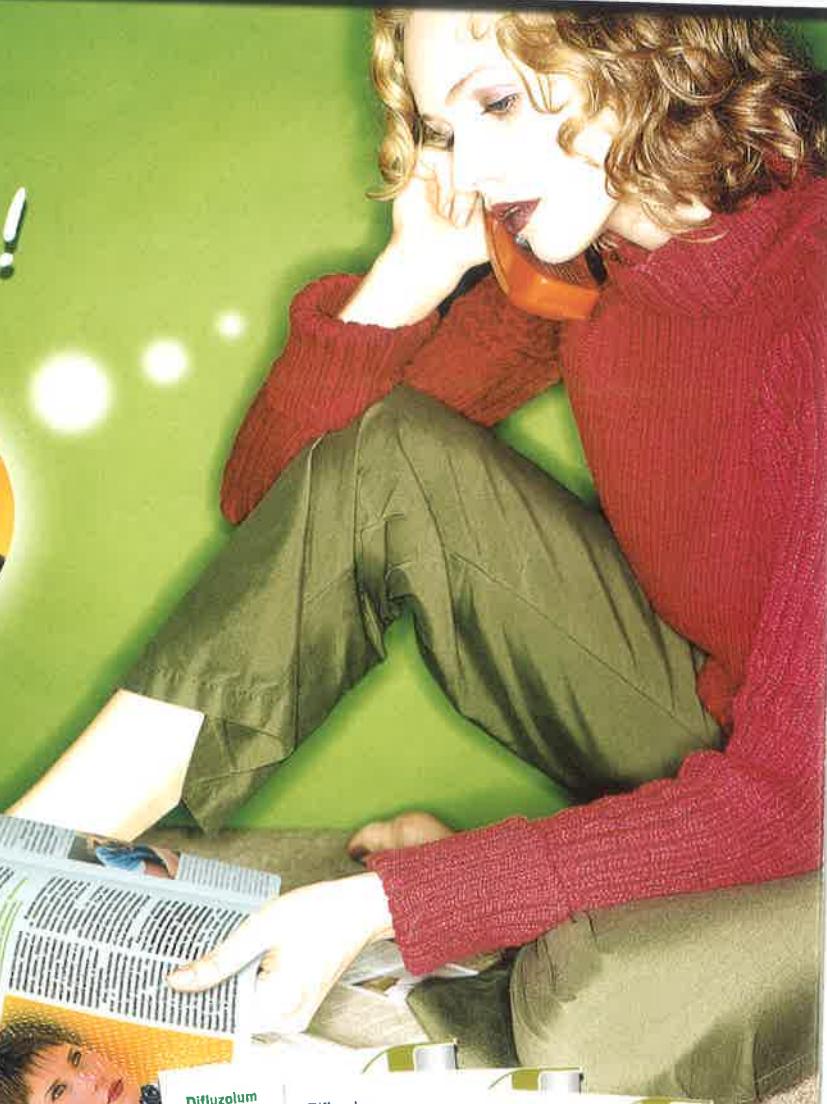
Редакція залишає за собою право скорочувати і вправляти надіслані статті.

Рукописи авторам не повертаються.

Редакція

# ДИФЛЮЗОЛ®

Добра  
нограда!



ВАТ «КІЇВМЕДПРЕПАРАТ»

[www.kievmedpreparat.com](http://www.kievmedpreparat.com)