

**ISSN 0367-3057**

# **ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ**

**5 · 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. БОРИШУК, канд. фармац. наук, академік УАНП (заступник головного редактора), О.П. ВІКТОРОВ, д-р мед. наук, професор (заступник головного редактора), В.П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ, 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. КОРИНЮК, 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. МЕШІШЕН, д-р біол. наук, Н.І. М'ЯКУШКО — відповідальний секретар, І.М. ПЕРЦЕВ, д-р фармац. наук, М.С. ПОНОМАРЕНКО, д-р фармац. наук, академік МАІ (заступник головного редактора), В.В. ПОСТОЛЬНИК, В.В. РУДЕНКО, К.М. СИТНИК, д-р біол. наук, академік НАН України, О.В. СТЕФАНОВ, д-р біол. наук, чл.-кор. АМН України, О.І. ТИХОНОВ, д-р фармац. наук, академік АНТК України, В.Д. ЧЕРЕДНИЧЕНКО, канд. фармац. наук, В.П. ЧЕРНИХ, д-р хім. та д-р фармац. наук, чл.-кор. НАН України (заступник головного редактора), О.В. ЩЕРБАК, канд. мед. наук

## РЕДАКЦІЙНА РАДА

В.Г. БАБЯК, Н.О. ВЕТЮТНЕВА, д-р фармац. наук, Д.С. ВОЛОХ, д-р фармац. наук, академік МАІ, О.І. ГРИЗОДУБ, д-р фармац. наук, О.П. ГУДЗЕНКО, канд. фармац. наук, М.О. КАЗАРІНОВ, д-р фармац. наук, Т.Г. КАЛИНЮК, д-р фармац. наук, Т.В. КОВАЛЬЧУК, канд. фармац. наук, Ф.А. КОНЄВ, д-р фармац. наук, О.П. ЛАЗАРЄВ, д-р біол. наук, А.П. ЛЕБЕДА, канд. с.-г. наук, 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

## ШАНОВНІ ДРУЗІ!

*Розпочинається передплата  
на «ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ»  
на 2005 рік.*

*Передплату на журнал можна здійснити через:*

- *Місцеві відділення зв'язку*
- *Редакцію журналу (тел./факс (044) 205-49-19)*
- *ТОВ «Бізнес Преса» (тел. (044) 248-74-60, 220-46-16)*
- *АТЗТ «Самміт» (тел./факс (044) 290-77-45, 573-97-44)*
- *ООО «Фірма Періодика» (тел. 228-00-24, 228-61-65)*
- *ЗАТ «Передплатне Агентство «KSS» (тел. (044) 464-02-20  
багатоканальний, інтернет-передплата: [www.kss.kiev.ua](http://www.kss.kiev.ua))*

*Редакція*

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 5

Двомісячний  
науково-практичний журнал

ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.

ВЕРЕСЕНЬ—ЖОВТЕНЬ

2004 • Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

## ЗМІСТ

### МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

Громовик Б.П., Левицька О.Р., Юзевич В.М., Гасюк Г.Д., Ярко Н.Б. Принципи формування переліків лікарських засобів для стандартів медикаментозної терапії.....	3
Мищук З.М., Куценко С.А., Дорохова Л.П. Вибір аптечним закладом постачальників за нечіткими оцінками параметрів обслуговування.....	9
Бойко А.І. Фармакоекономічний аналіз схем лікування цукрового діабету.....	14

### ФАРМАЦЕВТИЧНІ КАДРИ

Пономаренко М.С., Сястиня М.Л., Вовк Н.Б., Огороднік В.В., Іванисенко В.Г., Сабо Янош, Борищук В.О., Бабський А.А., Пономаренко Т.М. Концептуальні підходи щодо теоретичної реформи безперервної післядипломної освіти фармацевтичних кадрів упродовж життя.....	20
Слабий М.В. Розробка та апробація моделей визначення потреби у клінічних провізорах на прикладі Львівської області.....	25

### КОНГРЕСИ. З'ЄЗДИ. КОНФЕРЕНЦІЇ. СЕМІНАРИ

Цуркан О.О. Науково-практична конференція «Екстреморальне виготовлення лікарських засобів. Сучасний стан та перспективи».....	29
Соболєвський В.П. Екстреморальні ліки. Рудимент минулого чи об'єктивна необхідність?....	33
Москаленко В.М. До питання виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки.....	38
Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Сучасний стан і перспективи екстреморального приготування ліків в умовах аптек.....	40
Коритнюк Р.С. Сучасні технології та проблеми виготовлення стерильних лікарських засобів в аптеках.....	47
Горюнова Л.Г. Сучасні проблеми аптечної служби.....	48
Стрий В.П. Об'єктивні та суб'єктивні фактори і проблеми екстреморального виготовлення ліків в умовах лікарняної аптеки.....	49
Селіхова Л.М. Чи варто реанімувати екстреморальну рецептуру? .....	50

### ОГЛЯДИ

Буднікова Т.М., Гульпа В.С., Шматенко О.П., Алмакаєва Л.Г. Виробництво ампул медичного призначення. Повідомлення II.....	52
Зареченський М.А., Болотов В.В., Зареченський В.М. Іонселективні електроди для визначення лікарських речовин.....	58

### НЕКРОЛОГ

Пам'яті Олександра Вікторовича Щербака.....	64
---	----

### ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Ягодинець П.І., Скрипська О.В., Бліндер О.В. Синтез і біологічна активність кумариновмісних імідазолів.....	65
Блажеєвський М.Є., Бондаренко Н.Ю. Кількісне визначення парацетамолу в лікарських формах методом хемілюмінесценції.....	68
Костишин Л.П. Порівняльна оцінка методів виділення кломіпраміну та меліпраміну з біологічного матеріалу.....	74
Герасименко О.І., Сухін О.П., Мужановський Е.Б., Фартушний А.Ф., Тохтомишева О.Є., Шевченко В.В., Чубаров С.В., Салієв С.О., Хірдаєв І.П. Ідентифікація та визначення кетаміну в біологічному матеріалі.....	78





Гриценко В.І., Чуешов В.І., Рубан О.А. Розробка математичної моделі реологічних параметрів поліетиленоксидної основи.....	81
Свєчнікова О.М., Бризицький О.А., Ісаєв С.Г. Кислотно-основні властивості заміщених 5-аміно-N-фенілантранілової кислоти.....	85
Ткаченко Є.В., Лесик Р.Б., Лук'янчук В.Д. Порівняльна оцінка протигіпоксичної дії похідних тіазолідину.....	88
Яковлєва Л.В., Карбушева І.В. Дослідження впливу елгацину на міокард щурів різного віку.....	93
Горохова Т.А., Марсов М.Г., Соленнікова С.М., Белоногова В.Д., Фурса М.С. Елементний склад пагонів чорниці з деяких центральних та північних регіонів Європейської частини Росії.....	99
<b>РЕЦЕНЗІЇ</b>	
Прокопішин В.І., Паніна Т.П. Рецензія на книгу О.І.Тихонова і Т.Г.Ярних «Технология лекарств».....	102

## До відома авторів!

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 «Укросцібанк», р/р 26000026432131, МФО 322012. На видання журналу «Фармацевтичний журнал».

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

Фармацевтичний журнал № 5, вересень—жовтень, 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 10.09.2004. Підписано до друку 11.10.2004. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1, Ум.-друк. арк. 9,1. Обл.-вид. арк. 10,78. Зам. 4-2086.

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.

УДК 615.33:614.274

*Б.П.ГРОМОВИК, канд. фармац. наук, доц., О.Р.ЛЕВИЦЬКА, канд. фармац. наук, В.М.ЮЗЕВИЧ, д-р фіз.-мат. наук, проф., Г.Д.ГАСЮК, канд. фармац. наук, доц., Н.Б.ЯРКО, канд. фармац. наук, доц.*

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,  
Фізико-механічний інститут НАН України, Львів*

## ПРИНЦИПИ ФОРМУВАННЯ ПЕРЕЛІКІВ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ СТАНДАРТІВ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ

### Постановка проблеми

В умовах переходу до страхової медицини важливе значення має питання вибору найшвидшого, найефективнішого та найдешевшого способу лікування. На це спрямована Державна програма забезпечення населення лікарськими засобами на 2004—2010 рр., затверджена Постановою Кабінету Міністрів України № 1162 від 25.07.2003 р., яка передбачає поліпшення здоров'я населення шляхом забезпечення його ефективними, безпечними та якісними лікарськими засобами. Одним з етапів цього процесу є впровадження Національного переліку основних лікарських засобів та виробів медичного призначення [9, 16]. У свою чергу, основним механізмом впровадження Національного переліку є розроблення стандартних схем лікування і на їх основі відповідних формуллярів (особливих списків препаратів) для лікувально-профілактичних закладів. Операціювання формуляра ґрунтуються на клінічній епідеміології, фармакоепідеміології, фармакоекономіці та моніторингу результатів [14]. Розроблення і впровадження формулярів можливе завдяки логістичному підходу до раціоналізації відбору, закупівлі та використання ліків лікувально-профілактичними закладами, оскільки сучасний фармацевтичний ринок характеризується великою кількістю найменувань як оригінальних препаратів, так і препаратів-дженериків виробництва різних фірм і різного рівня якості, ефективності, безпечності та вартості [1].

### Аналіз останніх публікацій і досліджень

Головною складовою формуляра мають бути стандарти фармакотерапії, що їх розробляють на основі міжнародного досвіду і даних доказової медицини та фармації, спираючись на доказово-визначені страхові переліки лікарських засобів (основні, додаткові) та схеми лікування, для досягнення максимального терапевтичного ефекту в більшості хворих при найменших витратах [8].

Дослідження в цьому напрямку проводились рядом учених. Так, показано, що, враховуючи дефіцит засобів державного бюджету та порівняно низькі доходи більшості населення, а також спонтанний характер розвитку національного фармацевтичного ринку, стандарти надання ефективної фармацевтичної допомоги повинні, насамперед, відображати потребу в препаратах спеціальної та невідкладної допомоги. Крім того, розроблено критерії віднесення препаратів до основного, додаткового та резервного переліків, а також визначено основні та додаткові страхові переліки для онкологічних хворих абдомінального, проктологічного та гінекологічного профілів, хворих з серцево-судинними захворюваннями, діабетом та психоневрологічними патологіями [10].

Визначено страховий перелік препаратів (основний та додатковий) спеціальної терапії стенокардії [11]. Сформовано перелік специфічних препаратів

для лікування сечокам'яної хвороби та інфекційно-запальних процесів [4], а також опрацьовано моделі лікування урологічних нозологій та проведено їх фармакоекономічне дослідження, виходячи з уніфікованих стандартів медичних технологій для урологічних захворювань [3]. Відпрацьовано формулярний список антибіотиків для медичної служби Збройних сил України [17]. Розроблено методичні підходи до визначення моделі фармацевтичного формулляра, який є самостійною складовою частиною медико-економічного стандарту, що формується на основі стандартів медичних технологій [8], запропоновано стандартизовані варіанти лікарського забезпечення пільгової категорії населення промислових регіонів — хворих на шизофренію шубоподібну та епілепсію [2] тощо.

### **Невирішенні частини загальної проблеми**

В Україні розроблені і затверджені Наказом Міністерства охорони здоров'я № 226 від 27.07.98 р. «Тимчасові галузеві уніфіковані стандарти медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню в ЛПЗ України» і «Тимчасові стандарти обсягів, діагностичних досліджень, лікувальних заходів та критерії якості лікування дітей». У більшості своїх стандарти медичних технологій містять лише перелік фармакологічних груп лікарських засобів без зазначення конкретних схем лікування [13]. Тому дослідження щодо створення страхових переліків лікарських засобів для лікування конкретної нозології є актуальними.

Це підтверджує також той факт, що у своїй практичній діяльності лікар, як правило, оперує обмеженим переліком лікарських засобів. З великої кількості аналогічних препаратів він звичайно обирає той, який йому добре відомий, або той, що дешевший. Проте це не означає, що вибір зроблений на користь кращого лікарського засобу.

### **Формування цілей статті**

Ми поставили собі за мету розробити методичний підхід до формування переліку лікарських засобів для включення у стандарти медикаментозної терапії конкретних нозологій.

### **Виклад основного матеріалу дослідження**

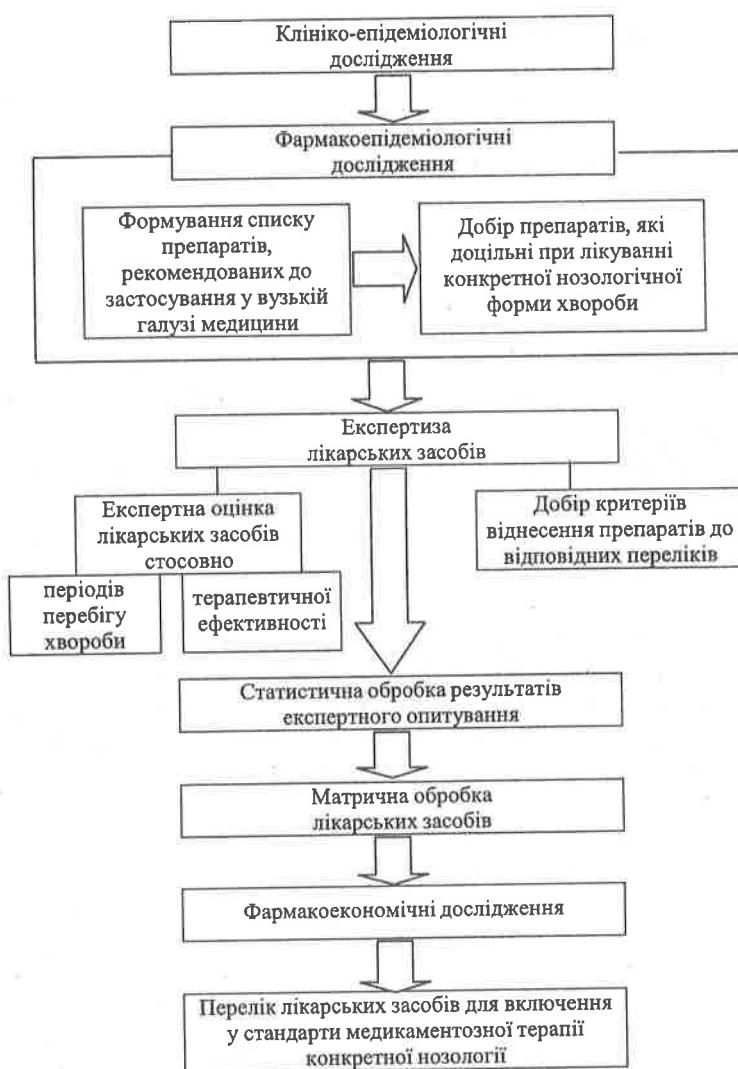
**Теоретичне узагальнення.** Опрацьований методичний підхід складається з шести етапів (див. схему 1). Спочатку аналізується структура захворюваності, виділяються найпоширеніші нозології та досліджуються клінічні особливості захворювання (тобто здійснюються клініко-епідеміологічні дослідження). Далі проводиться аналіз використання лікарських засобів та існуючих схем при лікуванні певних нозологій (фармакоепідеміологічні дослідження). При цьому формується список препаратів, рекомендованих до застосування у вузькій галузі медицини (оториноларингологія, офтальмологія, урологія тощо). Потім висококваліфіковані науковці та лікари-експерти з усієї сукупності запропонованих препаратів вибирають ті, які найдоцільніше використовувати при лікуванні певної нозологічної форми хвороби. На третьому етапі залежно від періодів перебігу хвороби, терапевтичної ефективності препаратів, обраних експертами на попередньому етапі, здійснюється їх експертна оцінка, а також формується критерії віднесення лікарських засобів до відповідних переліків. На четвертому етапі проводиться статистична обробка результатів експертного опитування. При цьому

- формуються первинні бази даних у вигляді файлів щодо загальної кількості рекомендацій для лікування даної нозології, а потім і за стадіями перебігу хвороби та терапевтичної ефективності препарату;
- проводиться оцінка параметрів сукупності препаратів з використанням баз даних;
- формулюються статистичні гіпотези та орієнтовні правила;

## Схема 1

Послідовність створення переліків лікарських засобів для страхової медицини згідно із запропонованою методикою

Джерело: авторська розробка



- підбираються математичні формули, які описують експериментальні дані;

— здійснюється оцінка відхилення експериментальних даних.

Результати статистичної обробки даних експертного опитування є основою для п'ятого етапу дослідження, на якому здійснюється матрична обробка лікарських засобів за частотою призначення та ефективністю. Заключний етап методичного підходу — фармацеономічні дослідження, які дають можливість створити перелік лікарських засобів для включення у стандарти медикаментозної терапії певної нозології.

*Апробація методичного підходу.* За даними проведеного нами аналізу динаміки захворюваності у Львівській області за останніх п'ять років виявлено, що однією з найпоширеніших нозологій серед хвороб вуха, яка має тенденцію до зростання, є гострий середній отит (ГСО). Дані літератури показують, що у світі в останні роки частота гострого середнього отиту збільшується і має тен-

денцію переходити в ускладнення (рецидивуючий, секреторний, хронічний гнійний отит) [6]. Однією з причин переходу ГСО в хронічну форму та виникнення ускладнень є нерациональна терапія (відсутність, недостатньо інтенсивне, недостатньо тривале і неправильне лікування) [5].

Таким чином, проблема лікування ГСО залишається актуальною, соціально значущою, про що свідчать публікації стосовно пошуку ефективніших методів терапії цієї хвороби у вітчизняній та зарубіжній літературі [12, 15].

Ураховуючи вищевикладене, нами проведено двоетапне опитування спеціалістів щодо фармакотерапії ГСО.

В опитуванні брало участь 35 лікарів-оториноларингологів стаціонарів та поліклінік Львова, у т.ч. науковці кафедри оториноларингології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Більш як третину з них (37,2 %) становили працівники спеціалізованих стаціонарів, четверта частина лікарів (28,6 %) працювала в поліклініках, а також у клінічних лікарнях (25,7 %). Решта опитаних (8,5 %) представляла військовий шпиталь. 65,7 % респондентів мали стаж практичної роботи 10 і більше років, 60 % опитаних — вищу та першу кваліфікаційні категорії. Серед опитуваних були доктор та кандидати медичних наук.

74,3 % лікарів вказали, що найчастіше неускладненим ГСО хворіють діти віком до 14 років. На думку 60 % опитаних, пік захворюваності припадає на першу половину весни. Проте 51,4 % опитаних вважають, що часто неускладненим ГСО хворіють також взимку і майже не хворіють влітку та в другій половині весни. Понад дві треті експертів (71,4 %) констатувало, що ГСО супроводжується супутньою патологією ЛОР-органів, а на думку 34,3 % лікарів, ця нозологія ускладнюється також інфекційними хворобами.

Встановлено, що діагностика ГСО та вибір методу фармакотерапії в індивідуальному порядку потребують лабораторного обстеження (85,7 % респондентів), мікробіологічних досліджень на ідентифікацію та чутливість мікрофлори (60 %), аудіометричного дослідження (57,1 %).

На вибір лікування впливає стадія хвороби (97,1 % респондентів) та супутня патологія (65,7 % опитаних). Інші чинники (вік хворого, стать, наявні в стаціонарі або аптекі ліки) впливають меншою мірою. Близько половини лікарів на стадіях катарального, ексудативного запалення та при наявності перфорації використовують медикаментозне та фізіотерапевтичне лікування (65,7, 45,7 та 57,1 % респондентів відповідно). На стадії видужання лікарі надають перевагу фізіотерапії (71,4 % респондентів). На думку 97,1 % опитаних, медикаментозне лікування повинно бути, як правило, комбіноване (загальне і місцеве). 71,4 % лікарів початкову схему лікування змінюють не часто, а 28,6 % опитаних при призначенні лікування враховують вартість препаратів, зважаючи на плато-спроможність хворого.

Абсолютна більшість експертів (94,3 %) вважає, що хворий на ГСО потребує амбулаторного лікування.

Далі респондентами було проведено добір препаратів, доцільних для використання при ГСО. Майже з 400 препаратів, рекомендованих до застосування в ЛОР-практиці, було обрано всього 76 лікарських засобів загальної та місцевої дії. Список цих препаратів був сформований на основі вивчення фармакотерапевтичних довідників і даних наукових досліджень.

На другому етапі опитування робота експертів полягала в тому, що із запропонованої сукупності (76 лікарських засобів) потрібно було вибрати ті, які вони вважали найефективнішими для лікування ГСО в різні періоди хвороби, а саме: катарального, гнійного, перфоративного та періоду видужання. Така періодизація перебігу даної нозології взята нами з даних літератури [7]. Одночасно

експерти оцінювали терапевтичну ефективність запропонованих препаратів. Крім того, з ними були узгоджені критерії віднесення ліків до відповідних переліків: основному переліку препаратів відповідали 50 % рекомендацій лікарів, додатковому — наступних 25 % рекомендацій тих препаратів, які не ввійшли в основний список, допоміжний перелік формувався з решти лікарських засобів.

Далі було проведено статистичну обробку результатів експертного опитування, для якої використали стандартну програму на мові TURBOBASIC.

Файли з даними формували таким чином, що препарати нумерували цифрами 1, 2, 3, ...75, 76. Спочатку розглядали дані про частоту призначення (число рекомендацій) препаратів сумарно за всіма чотирма стадіями хвороби. Дані про препарати та частоту їх рекомендацій розмістили у вигляді паралельних спа-даючих рядів. Абсолютне число рекомендацій 76 досліджуваних лікарських засобів становило ( $Z_*$ ) 2099.

За допомогою стандартної програми на екрані дисплея ЕОМ простежували безперервний графік типу  $y = f(x)$ , де  $x = 1, 2, 3, \dots, 76$  (порядкові номери препаратів);  $y = 89, 85, 75, \dots, 0$  (число їх рекомендацій). Відзначена графічна залежність є деякою абстракцією, оскільки графік неперервний, а номери 1, 2, 3...76 — дискретні. Проте зазначена абстракція дозволяла нам спрощувати математичну обробку результатів опитування.

Графічну залежність апроксимували поліномом за формулою

$$f(x) = 98,7303923 - 9,483716x + 0,6826338x^2 - 0,0262994x^3 + 0,0005233x^4 - 5,14779 \cdot 10^{-6} \cdot x^5 + 1,98111 \cdot 10^{-8} \cdot x^6 \quad (1).$$

У цьому разі сума квадратів відхилень у 76 точках  $Q = 130,53$ .

Залежність (1) інтегрували в межах від 1 до 76. Отимали

$$Z = \int_1^{76} f(x)dx = 2042,14 \approx 2042,$$

де  $Z$  — загальне число призначенень.

Розрахунок відносної похибки  $\delta = (Z_* - Z) / Z_* = 2,7\%$ , показав, що вона не перевищує 5 %, що характерно для багатьох експериментів, які мають статистичний характер.

У результаті статистичної обробки даних встановили ранжовані за частотою рекомендацій основний (20 назв), додатковий (15 назв) та допоміжний (41 назва) переліки лікарських засобів. При цьому отимали такі метрологічні характеристики:

— середнє число рекомендацій на один препарат ( $P_{cz}$ ):  $P_{cz} = Z / 76 = 26,9 \approx 27$ , що відповідало препаратам, які завершували додатковий перелік: рейтинг препарату 34 — 28 рекомендацій, рейтинг препарату 35 — 27 рекомендацій;

— дисперсія ( $S^2$ ):  $S_z^2 = \frac{1}{n} \int_1^{76} (f(x) - P_{cz})^2 dx = 406$ ;

— середнє квадратичне відхилення ( $\sigma_z$ ) окремих рекомендацій від середнього значення  $P_{cz}$ :  $\sigma_z = \sqrt{S_z^2} \approx 20,15 \approx 20$ ;

— відносне відхилення ( $\delta_z$ ):  $\delta_z = \sigma_z / P_{cz} \approx 0,74 = 74\%$ .

Подальша обробка результатів опитування стосовно експертної оцінки терапевтичної ефективності лікарських засобів показала, що 65 % препаратів основного списку, на думку експертів, мають високу, а решта — середню терапевтичну ефективність. У додатковому переліку 40 % препаратів з високою,

а 60 % препаратів із середньою терапевтичною ефективністю. У допоміжному списку 12 % препаратів з високою, 23 % — із середньою, решта — з низькою терапевтичною ефективністю. Характер такого результата був очікуваним, оскільки наявність препаратів з високою терапевтичною ефективністю як в основному, так і в додатковому або допоміжному списках пояснюється тим, що в умовах відсутності страхової медицини і формульярної системи лікарі керуються двома основними підходами до добору лікарських засобів, а саме:

— утилітарно-обмеженим, при якому важливим чинником лікування є платоспроможність хворого та рівень забезпечення лікувально-профілактичних закладів обіговими коштами, тобто спрацьовує компроміс між наявністю коштів та ефективністю і вартістю лікарських засобів;

— традиційно-прогресивним, який полягає у застосуванні найдійовішого курсу терапії, а також найновіших лікувальних технологій.

Тому на наступному етапі дослідження було здійснено вибір найперспективніших препаратів для виявлення терапевтичної та економічної доцільності їх застосування. Для цього було сформовано матрицю «частота призначень — ефективність» (схема 2).

Згідно з даними схеми 2 найприйнятнішими для подальших фармакоекономічних досліджень вважали лікарські засоби, що належать до матричних комірок 1—4.

**Схема 2**

*Матриця «частота призначення—ефективність» (на основі препаратів для лікування ГСО)*  
Джерело: авторська розробка

Перелік препаратів за частотою призначення			
	Висока	Середня	Низька
Основний	1 (13 препаратів)	4 (7 препаратів)	7 (відсутні)
Додатковий	2 (6 препаратів)	5 (9 препаратів)	8 (відсутні)
Допоміжний	3 (5 препаратів)	6 (9 препаратів)	9 (27 препаратів)

Терапевтична ефективність препарату

Далі такі ж математичні параметри були нами встановлені для кожного періоду хвороби, а саме: катарального, гнійного, перфоративного та видужання.

## Висновок

Опрацьовано і на прикладі препаратів для лікування гострого середнього отиту апробовано методичний підхід з формування переліків лікарських засобів для включення у стандарти медикаментозної терапії певних нозологій на основі клініко-епідеміологічних, фармакоепідеміологічних та фармакоекономічних досліджень.

- Громовик Б.П. // Провизор. — 2000. — № 17. — С. 19—22.
- Гудзенко О.П. // Вісн. фармації. — 2003. — № 4(36). — С. 78—81.
- Заліська О., Парновський Б., Слабий М. // Ліки України. — 2000. — № 9. — С. 13—14.
- Заліська О.М. // Фармац. журн. — 2000. — № 3. — С. 19—21.
- Іськів Б.Г., Гурмак І.В., Горішній І.І. та ін. // VIII з'їзд оториноларингологів України (Київ, 5—10 червня 1995 р.). — К., 1995. — С. 208—209.
- Крук М.Б., Крук М.М. // Укр. мед. вісті. — 1998. — Т. 2, № 1—2. — Ч. 2. — С. 106—107.

7. Лайко А.А., Косаковський А.Л., Ніколаєв В.Г. та ін. Комплексне лікування гострих середніх отитів у дітей з використанням аплікаційних сорбентів: Метод. рекомендації. — К., 1996. — 14 с.
  8. Немченко А., Подколзіна М. // Ліки України. — 2001. — № 3 (44). — С. 9—12; № 4 (45). — С. 14—16.
  9. Немченко А.С., Панфілова А.Л. // Провізор. — 2003. — № 22. — С. 3—5.
  10. Немченко А.С., Панфілова А.Л., Подколзіна М.В. и др. // Там же. — 1998. — № 21. — С. 18—21.
  11. Подколзіна М.В., Немченко А.С., Дмитриєвский Д.И. // Там же. — 1999. — № 13. — С. 24—27.
  12. Сако Амиду Баба // Вестн. оториноларингологии. — 1995. — № 1. — С. 12—14.
  13. Степаненко А. // Ліки України. — 2000. — № 3. — С. 16—18.
  14. Сухин Д. // Еженедельник «Аптека». — 2001. — № 4 (325). — С. 6—7.
  15. Сушко Ю.А., Веремеенко К.Н., Райко І.Е. и др. // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. — 1991. — № 2. — С. 3—7.
  16. Сястиня М.Л., Зіменковський А.Б., Сястиня В.Я. // Еженедельник «Аптека». — 2003. — № 38 (409). — С. 86—87.
  17. Трохимчук В.В., Іванисенко В.Г., Гульна В.С. та ін. // Вісн. фармації. — 2001. — № 3 (27). — С. 105.
- Надійшла до редакції 27.07.2004.

*Б.П.Громовик, О.Р.Левицкая, В.М.Юзевич, А.Д.Гасюк, Н.Б.Ярко*

## ПРИНЦИПЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПЕРЕЧНЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ СТАНДАРТОВ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

Разработан и на примере препаратов для лечения острого среднего отита апробирован методический подход по формированию перечней лекарственных средств для включения в стандарты медикаментозной терапии определенных нозологий на основе клинико-эпидемиологических, фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований.

*B.P.Hromovsky, O.R.Levitska, V.M.Yusevych, G.D.Gasyuk, N.B.Yarko*

## THE PRINCIPLES OF FORMATION OF THE LISTS OF DRUGS FOR THE STANDARDS OF MEDICAMENTAL THERAPY

### SUMMARY

The methodical approach is developed and approved by the example of drugs for treatment *otitis media acuta* on formation of the lists of drugs for inclusion in standards of the medicamental therapy on basis of the clinicoepidemiological, pharmacoepidemiological and pharmacoeconomical researches.

УДК 615.1:339.138(07):658.8

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

*Національний фармацевтичний університет*

## ВИБІР АПТЕЧНИМ ЗАКЛАДОМ ПОСТАЧАЛЬНИКІВ ЗА НЕЧІТКІМИ ОЦІНКАМИ ПАРАМЕТРІВ ОБСЛУГОВУВАННЯ

Значне зростання обсягів продажу лікарських препаратів, збільшення їх пропозиції, істотна конкуренція між виробниками, постачальниками ліків зумовлюють складність, невизначеність та мінливість ситуації на фармацевтичному ринку [3, 7]. В таких умовах для реалізації ефективного логістичного менеджменту необхідно виважено підходити до прийняття рішень стосовно розміщення замовлень на товари, здійснювати стратегічний контроль щодо закупівельної діяльності [11, 12].

В різних економічних умовах значення завдань вибору неоднакове. Якщо раніше проблема вибору була практично відсутня (закупівлі, поставки планувалися централізовано, призначалися директивно, мали географічну, відомчу або іншу закріпленість), то в ринкових умовах з появою багатоваріантності актуальність для аптечних закладів завдань обґрутованого вибору постачальників зростає та набуває особливого значення. Зважаючи також на підвищення рівня цін на ліки, втрати від помилкового рішення в цих умовах стають дуже значними [6].

Розв'язання завдання вибору містить наступні етапи: пошук потенційних постачальників, аналіз потенційних постачальників, їх оцінка з урахуванням результатів попередньої роботи з ними [2, 5]. Така оцінка потрібна як при первинному виборі постачальників, так і при довготерміновій взаємодії з ними.

Необхідним є періодичний моніторинг параметрів логістичного обслуговування (співвідношення яких з різних причин можуть змінюватися, що вимагає постійного спостереження за ними та корегування відповідних рішень), доцільне також інформування постачальника про визначений для нього рейтинг, щоб спонукати його до поліпшення обслуговування. При цьому існує необхідність проведення порівнянь за кількома критеріями, що визначають вибір на відповідних етапах [9]. Разом з тим, аналіз публікацій свідчить, що методи і моделі багатокритеріального вибору на множині альтернатив при прийнятті рішень у фармацевтичній галузі розроблені недостатньо.

Відповідно метою дослідження було вивчити можливості обробки нечітких лінгвістичних оцінок якості логістичного обслуговування з боку споживачів (аптечних закладів) та застосувати відповідні математичні методи, які б дозволили провести багатокритеріальне порівняння постачальників за обрамами ціновими, асортиментними, сервісними та іншими характеристиками.

### **Методика порівняння альтернатив при оцінках критеріїв у вигляді нечітких множин**

Наведемо методику порівняння параметрів обслуговування аптечних закладів постачальниками (виробниками фармацевтичної продукції або оптовими фірмами-посередниками) з метою подальшого вибору найбільш прийнятного з них в умовах, коли оцінки споживачами параметрів обслуговування представлені у вигляді нечітких множин, які відбивають рівень відповідності якості обслуговування потребам споживачів. Для порівняння альтернатив та вибору кращої використаємо згорту на основі операції перетину нечіткіх множин.

Якщо задана  $M$  — множина з  $k$  альтернатив (постачальників),  $M = \{m_1, m_2, \dots, m_k\}$ , то для критерію (тобто одного з параметрів обслуговування)  $S$  введемо для розгляду нечітку множину вигляду  $S = \{\mu_s(m_1)/m_1, \mu_s(m_2)/m_2, \dots, \mu_s(m_k)/m_k\}$ , де  $\mu_s(m_i) \in [0, 1]$  буде оцінкою альтернативи  $m_i$  за критерієм  $S$ . Ця оцінка фактично є характеристикою міри відповідності альтернативи вимогам, які визначаються критерієм  $S$ .

При розгляді  $p$  критеріїв  $S_1, S_2, \dots, S_p$ , необхідно визначити кращу альтернативу, що максимально задовольняє споживача за кожним критерієм. Для такого випадку правило вибору (розрахунку) шуканої альтернативи можна визначити як перетин відповідних нечітких множин  $M = S_1 \cap S_2 \cap \dots \cap S_p$ , якому відповідає операція  $\min$ , що застосовується до відповідних функцій принадлежності  $\mu_M(m_j) = \min_{(j=1, \dots, p)} \mu_{S_i}(m_j)$ ,  $j=1, \dots, k$ .

Кращою слід вважати альтернативу  $m^*$ , яка має найбільше значення функції принадлежності  $\mu_M(m^*) = \max_{(j=1, \dots, k)} \mu_M(m_j)$ .

У більш загальному випадку, якщо критерії  $S_i$  мають різну важливість для споживача, кожному з них можна поставити у відповідність число  $d_i \geq 0$ , при цьому для більш важливого критерію відповідно  $d_i$  є більшим.

Якщо наявні лише лінгвістичні оцінки співвідношень важливостей ознак, слід попередньо звести їх до чисельних оцінок для подальшої обробки. Для цього можна скористатися, зокрема, відповідними правилами (наведеними в таблиці) визначення числа  $d_i$  (так званою шкалою лінгвістичних оцінок важливості) [1].

Кінцеве правило вибору можна представити в такому вигляді:

$$M = (S_1)^{d_1} \cap (S_2)^{d_2} \cap \dots \cap (S_p)^{d_p}, d_i \geq 0, i = 1, \dots, p, \sum_{i=1}^p d_i = p.$$

Коефіцієнти відносної важливості попередньо повинні бути визначені споживачами, тобто аптечними закладами (іх експертами або іншими особами, що приймають рішення) шляхом попарного порівняння всіх визначених до розгляду та врахування критеріїв. Для цього спочатку формується відповідна матриця  $V$ , елементи якої визначаються з урахуванням відповідних оцінок таблиці та задовільняють умовам  $c_{ii} = 1; c_{ij} = 1/c_{ji}$ . Потім розраховується  $w$  — власний вектор матриці  $V$ , який відповідає максимальному власному числу  $\lambda_{max}$ , тобто  $Vw = \lambda_{max}w$ .

Кінцеві значення коефіцієнтів  $d_i$  розраховуються множенням елементів  $w$  на  $p$  для виконання умов нормування, тобто  $d_i = p \cdot w_i$ .

### Практична реалізація та аналіз результатів

Запропонована методика використана нами при дослідженні кількох постачальників (оптових фармацевтичних фірм) на українському фармацевтичному ринку («БадМ», «ВВС-ЛТД», «Оптіма-фарм», «Протек», «Фармако», «Фармація-2000», «Фіто-лек»).

Попередньо, на підставі аналізу даних літератури [4, 8, 10] та власних досліджень [6], визначалися найбільш важливі для аптечних закладів критерії вибору постачальників.

На наступному етапі розроблено анкети та проведено анкетування для отримання експертних оцінок обраних фірм за визначеними критеріями. Послідовність та результати обробки оцінок наведено нижче.

Ураховуючи норми ділової етики та спрямованість остаточних результатів на внутрішнє використання конкретним аптечним закладом, досліджувані постачальники представлені нами в статті під умовними номерами, що не збігаються за порядком з наведеними вище їх назвами.

Спочатку розв'яжемо завдання вибору постачальника для випадку критеріїв однакової важливості. Розглянемо сім постачальників (№ 1—7), що пропонують свої послуги (фармацевтичні товари) на ринку.

Параметри обслуговування будемо оцінювати за такими критеріями: ціни та знижки, умови оплати, повнота асортименту, рівень сервісних послуг, надійність, усталена ділова репутація.

Введемо до розгляду відповідні множини, отримані в результаті попереднього аналізу рівня обслуговування кожної фірми ( $m_i$ ) за кожним з критеріїв ( $S_j$ ), а саме:

$$\begin{aligned} S_1(\text{ціни та знижки}) &= \{0,5/m_1; 0,3/m_2; 0,9/m_3; 0,5/m_4; 0,7/m_5; 0,3/m_6; 0,6/m_7\}; \\ S_2(\text{умови оплати}) &= \{0,1/m_1; 0,9/m_2; 0,1/m_3; 0,7/m_4; 0,9/m_5; 0,5/m_6; 0,3/m_7\}; \\ S_3(\text{повнота асортименту}) &= \{0,8/m_1; 0,5/m_2; 0,9/m_3; 0,7/m_4; 0,3/m_5; 0,7/m_6; 0,5/m_7\}; \\ S_4(\text{рівень сервісу}) &= \{0,3/m_1; 0,9/m_2; 0,7/m_3; 0,5/m_4; 0,3/m_5; 0,7/m_6; 0,5/m_7\}; \\ S_5(\text{надійність}) &= \{0,5/m_1; 0,7/m_2; 0,7/m_3; 0,5/m_4; 0,5/m_5; 0,6/m_6; 0,7/m_7\}; \\ S_6(\text{ділова репутація}) &= \{0,6/m_1; 0,5/m_2; 0,3/m_3; 0,5/m_4; 0,5/m_5; 0,7/m_6; 0,8/m_7\}. \end{aligned}$$

Тоді правило вибору набуває вигляду:

$$\begin{aligned} M &= \max\{\min(0,5; 0,1; 0,8; 0,3; 0,5; 0,6)/m_1; \min(0,3; 0,9; 0,5; 0,9; 0,7; 0,5)/m_2; \\ &\quad \min(0,9; 0,1; 0,9; 0,7; 0,7; 0,3)/m_3; \min(0,5; 0,7; 0,7; 0,5; 0,5; 0,5)/m_4; \\ &\quad \min(0,7; 0,9; 0,3; 0,3; 0,5; 0,5)/m_5; \min(0,3; 0,5; 0,7; 0,7; 0,6; 0,7)/m_6; \end{aligned}$$

$$\min(0,6; 0,3; 0,5; 0,5; 0,7; 0,8)/m_7\} = \max \{0,1/m_1; 0,3/m_2; 0,1/m_3; \underline{0,5/m_4}; \\ 0,3/m_5; 0,3/m_6; 0,3/m_7\}.$$

У результаті найкращою альтернативою виявляється фірма-постачальник № 4 ( $0,5/m_4$ ), далі йдуть № 2, № 5, № 6, № 7 ( $0,3/m_2; 0,3/m_5; 0,3/m_6; 0,3/m_7$ ). Найгірші показники у фірм № 1 та № 3 ( $0,1/m_1$ ).

На практиці звичайно критерії мають неоднакову важливість для споживачів. Нехай нечіткі множини, що характеризують альтернативні варіанти, залишаються незмінними, а результати попарного порівняння критеріїв у матричному вигляді будуть такі:

$S_i$	$S_1$	$S_2$	$S_3$	$S_4$	$S_5$	$S_6$
$M = S_i$	1	6	4	5	4	7
	$\frac{1}{6}$	1	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{3}$	2
	$\frac{1}{4}$	2	1	3	2	2
	$\frac{1}{5}$	3	$\frac{1}{3}$	1	$\frac{1}{2}$	1
	$\frac{1}{4}$	3	$\frac{1}{2}$	2	1	3
	$\frac{1}{7}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	1	$\frac{1}{3}$	1

Використовуючи комп'ютерну програму пошуку власних чисел і векторів матриць, знаходимо власне число даної матриці  $\lambda_{\max} = 6,37$  (максимальне число з шести, що їх дає розв'язання відповідного рівняння шостого порядку). Відповідно власний вектор матриці  $M$  становить  $w(1,042, 0,148, 0,381, 0,199, 0,315, 0,133)$ .

Обчислимо кінцеві коефіцієнти піднесення до ступеня відносної важливості критеріїв  $d_1 = 6 \cdot 1,042 = 6,252$ ;  $d_2 = 6 \cdot 0,148 = 0,888$ ;  $d_3 = 6 \cdot 0,381 = 2,286$ ;  $d_4 = 6 \cdot 0,199 = 1,194$ ;  $d_5 = 6 \cdot 0,315 = 1,89$ ;  $d_6 = 6 \cdot 0,133 = 0,798$ .

Розрахуємо відкоректовані з урахуванням відносної важливості критеріїв множини:

$$S_1^{6,25} = \{0,5^{6,25}/m_1; 0,3^{6,25}/m_2; 0,9^{6,25}/m_3; 0,5^{6,25}/m_4; 0,7^{6,25}/m_5; 0,3^{6,25}/m_6; \\ 0,6^{6,25}/m_7\} = \{0,01/m_1; 0,0005/m_2; 0,52/m_3; 0,01/m_4; 0,11/m_5; 0,0005/m_6; 0,04/m_7\}; \\ S_2^{0,89} = \{0,13/m_1; 0,91/m_2; 0,13/m_3; 0,73/m_4; 0,91/m_5; 0,54/m_6; 0,34/m_7\}; \\ S_3^{2,27} = \{0,60/m_1; 0,21/m_2; 0,79/m_3; 0,45/m_4; 0,07/m_5; 0,45/m_6; 0,21/m_7\}; \\ S_4^{1,19} = \{0,24/m_1; 0,88/m_2; 0,65/m_3; 0,44/m_4; 0,24/m_5; 0,65/m_6; 0,44/m_7\}; \\ S_5^{1,89} = \{0,27/m_1; 0,51/m_2; 0,51/m_3; 0,27/m_4; 0,27/m_5; 0,38/m_6; 0,51/m_7\}; \\ S_6^{0,79} = \{0,67/m_1; 0,58/m_2; 0,39/m_3; 0,58/m_4; 0,58/m_5; 0,75/m_6; 0,84/m_7\}.$$

Як і раніше, правило вибору має вигляд:

$$M = \max\{\min(0,01; 0,13; 0,60; 0,24; 0,27; 0,67)/m_1; \\ \min(0,0005; 0,91; 0,21; 0,88; 0,51; 0,58)/m_2; \\ \min(0,52; 0,13; 0,79; 0,65; 0,51; 0,39)/m_3; \\ \min(0,01; 0,73; 0,45; 0,44; 0,27; 0,58)/m_4; \\ \min(0,11; 0,91; 0,07; 0,24; 0,27; 0,58)/m_5; \\ \min(0,0005; 0,54; 0,45; 0,65; 0,38; 0,75)/m_6; \\ \min(0,04; 0,34; 0,21; 0,44; 0,51; 0,84)/m_7\} = \max\{0,01/m_1; 0,0005/m_2; 0,13/m_3; \\ 0,01/m_4; 0,07/m_5; 0,0005/m_6; 0,04/m_7\}.$$

У результаті фірми-постачальники (альтернативи) розташувалися в такому порядку: найкращою стала фірма № 3 ( $0,13/m_3$ ), другою — № 5 ( $0,07/m_5$ ), на третьому місці — № 7 ( $0,04/m_7$ ), далі йдуть № 1 та № 4 ( $0,01/m_1; 0,01/m_4$ ) і наприкінці — № 2 та № 6 ( $0,0005/m_2; 0,0005/m_6$ ).

Таким чином, в разі відмінної важливості різних критеріїв урахування оцінок попарних співвідношень їх важливості може докорінно змінити остаточний розподіл фірм-постачальників.

*Шкала переведення лінгвістичних оцінок визначення співвідношень  
важливості ознак до чисельних*

Чисельна оцінка важливості	Якісна оцінка
1	Однакова важливість (відсутня перевага) — за даним критерієм альтернативи однакові
3	Дещо важливіше (слабка перевага) — перевага однієї альтернативи над іншою малопереконлива
5	Важливіше (суттєва перевага) — існують надійні підстави вважати альтернативу кращою
7	Помітно важливіше (очевидна перевага) — переконливі докази переваги альтернативи
9	Значно важливіше (абсолютна перевага) — дуже сильні докази переваги альтернативи
2, 4, 6, 8	Проміжні значення

## Висновок

Запропоновано використання простої та зручної методики переведення нечітких лінгвістичних оцінок логістичного обслуговування споживачами у форму, придатну для подальшої математичної обробки, з метою розрахунку конкретних переваг постачальника. Наведено алгоритми визначення кращого постачальника за множинами нечітких (лінгвістичних) оцінок з боку аптечних закладів для випадків однакової та різної важливості критеріїв.

Подальші дослідження здійснюються нами в напрямках розробки методик побудови функцій приналежності з урахуванням особливостей фармацевтичного ринку, визначення та обґрунтування набору та кількості ознак, що характеризують якість логістичних послуг в системі розподілу фармацевтичної продукції.

1. Батиршин И.З. // Новости искусственного интеллекта. — 1996. — № 2. — С. 9—65.
2. Голубков Е.П. Маркетинговые исследования: теория, методология и практика. — М.: Финпресс, 1998. — 415 с.
3. Громовик Б.П. // Фармац. журн. — 2001. — № 5. — С. 12—22.
4. Громовик Б.П. Логістичні технології у фармації: Метод. рекомендації. — Львів, 2001. — 24 с.
5. Мнушко З.Н., Дорохова Л.П., Евтушенко Е.Н. и др. // Провізор. — 2001. — № 17. — С. 5—7.
6. Мнушко З.М., Дорохова Л.П., Меркушин С.В. // Вісн. фармації. — 2001. — № 3(27). — С. 96.
7. Мнушко З.М., Евтушенко О.М., Страшний В.В. // Там же. — 2003. — № 2(34). — С. 62.
8. Некраха Т., Обухов С. // Провізор. — 2002. — № 11. — С. 3—5.
9. Посилкіна О.В., Сагайдак Р.В. Методика вибору постачальників субстанцій і матеріалів фармацевтичними підприємствами з урахуванням вимог логістичного підходу. — Х.: Вид-во НФАУ, 2002. — 29 с.
10. Печений О. // Провізор. — 2001. — № 20. — С. 3—4.
11. Ansoff H.J. The New Corporate Strategy. — New York: John Wiley&Sons, 1999. — 414 p.
12. Ronald H. Ballou Basic business logistics. — New York, 1997. — 438 p.

Надійшла до редакції 11.08.2004.

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

## ВЫБОР АПТЕЧНЫМ УЧРЕЖДЕНИЕМ ПОСТАВЩИКОВ ПО НЕЧЕТКИМ ОЦЕНКАМ ПАРАМЕТРОВ ОБСЛУЖИВАНИЯ

Предложено использование простой и удобной методики перевода нечетких лингвистических оценок потребителями качества логистического обслуживания в форму, пригодную для последующей математической обработки, с целью расчета конкретных преимуществ поставщика. Рассмотрены случаи одинаковой и разной важности критерииев.

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

## CHOICE BY PHARMACY ESTABLISHMENT OF SUPPLIERS WITH USING OF FUZZY ESTIMATIONS OF PARAMETERS OF SERVICE

### SUMMARY

The use of simple and comfortable method of translation of linguistic estimations is offered by the users of quality of logistic service in a form suitable for subsequent mathematical treatment, with the target of calculation of concrete advantages of supplier. The cases of identical and different importance of criteria are considered.

## **ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ СХЕМ ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ**

В Україні відбувається процес переходу до системи обов'язкового медичного соціального страхування. Для ефективного функціонування даної системи медичного забезпечення сьогодні вкрай необхідно мати досконалій фармакоекономічно обґрунтowany Перелік лікарських засобів, витрати на які будуть відшкодовуватися через страхові або державні фонди (Формуляр) [14], а також використовувати при терапії захворювань сучасні стандарти лікування, які повинні відповідати міжнародним узгоджувальним документам (консенсусам) та обов'язково враховувати регіональні особливості [1, 9, 10, 16–18]. Тому шосте (2004 р.) доповнене та перероблене видання довідника-посібника «Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів» за редакцією доктора медичних наук, проф. Ю.М.Мостового (далі — довідник-посібник) є надзвичайно актуальним.

Авторський колектив даної наукової роботи опрацював, систематизував та довів до широкого кола спеціалістів медичної фармацевтичної галузі найсучасніші класифікації, моделі та стандарти лікування багатьох захворювань, які вже затверджені (або перебувають на затвердженні) Міністерством охорони здоров'я України, зокрема цукрового діабету (ЦД) [20]. Подане сучасне визначення ЦД та критерії його діагностики затверджені ВООЗ у 1999 р. [18]. Запропонована клінічна (робоча) класифікація ЦД (за А.С.Єфімовим), яка враховує клінічні форми хвороби, типи діабету за перебігом, ступінь важкості захворювання, стан компенсації, наявність ангіо- та нейропатій, ураження інших органів та систем і гострі ускладнення діабету. Описана клініко-лабораторна характеристика різних стадій діабетичної нефропатії (за С.Е.Mogensen, 1983), подані класифікації діабетичної ретинопатії (за Е.Kohen та M.Porta, 1989), діабетичної ангіопатії ніг з диференціальною діагностикою нейропатичної та ішемічної форми діабетичної стопи, ураження нервової системи (за В.П.Прихожан, 1987). Також вказані стандартні зразки формулювання діагнозу. Подані стандарти лікування ЦД 1-го і 2-го типу та переліки препаратів для їх оптимальної реалізації. Ці матеріали допоможуть лікарям у встановленні та формулюванні правильного діагнозу, виборі оптимальної схеми та відповідних препаратів для лікування ЦД.

Зважаючи на те, що ЦД є однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасності, в останні роки в нашій державі вивчалися фармацевтичні аспекти лікування даного захворювання.

О.М.Заліська впровадила методологію фармакоекономічних досліджень з урахуванням особливостей вітчизняної системи охорони здоров'я [15] та провела фармакоекономічну оцінку лікарських засобів (зокрема, пероральних гіпоглікемічних препаратів) на основі доказової фармації [14].

А.С.Немченко та І.В.Жирова визначили необхідність фармакоекономічної оцінки схем лікування ЦД, обґрутували методичні підходи до вдосконалення медикаментозного забезпечення хворих на ЦД в умовах медичного страхування [11, 13, 19] і запропонували формулярний довідник антидіабетичних лікарських засобів [12].

Нами проведені дослідження асортименту лікарських засобів для лікування ЦД в Україні (у т.ч. його динаміки за останніх 50 років) [2, 3], виконаний

маркетинговий аналіз препаратів групи інсуліну та пероральних гіпоглікемічних засобів порівняно з провідними країнами світу (Великобританією та США) [4], проаналізований реальний стан та розроблена модель споживання лікарських засобів для лікування діабету [5, 7], проведені фармакоекономічні дослідження фактичних схем лікування діабету і фармакоекономічна оцінка сучасних протидіабетичних лікарських засобів [6, 8].

У даному посібнику подано стандарти лікування ЦД 1-го і 2-го типу. Ми докладно розглянули зазначені стандартні схеми лікування та переліки необхідних препаратів, які використовуються у цих схемах.

Для лікування ЦД 2-го типу запропоновано алгоритми, подані в табл. 1.

Таблиця 1

*Алгоритми лікування ЦД 2-го типу  
(перехід на наступний етап у разі збереження декомпенсації ЦД)*

Етап	Схема (тактика) лікування
<b>ЦД 2-го типу з ожирінням</b>	
1	Дієтотерапія + фізична активність + інгібітори $\alpha$ -глюкозидази (акарбоза) або цукро-знижуvalьні трави
2	Тіазолідиндіони + акарбоза
3	Тіазолідиндіони + метформін + акарбоза
4	Метформін + секретагоги
5	Метформін + похідні сульфонілсечовини
6	Інсулін + похідні сульфонілсечовини + тіазолідиндіони
7	Інсулін
<b>ЦД 2-го типу без ожиріння</b>	
1	Дієтотерапія + фізична активність
2	Інгібітори $\alpha$ -глюкозидази (акарбоза) або цукро-знижуvalьні трави
3	Тіазолідиндіони
4	Тіазолідиндіони + секретагоги
5	Тіазолідиндіони + похідні сульфонілсечовини
6	Похідні сульфонілсечовини + метформін
7	Похідні сульфонілсечовини + інсулін
8	Інсулін
<b>Інсульнотерапія за ЦД 2-го типу*</b>	
1	Триває прийом цукро-знижуvalьного препарату в тій самій дозі
2	Інсулін (середньої тривалості дії) починають вводити від дози 0,1–0,2 ОД/кг зранку і на ніч (для пригнічення надлишкового продукування глюкози печінкою вночі)
3	За необхідності доза збільшується на 2–4 ОД кожні 3–4 дні
4	За потреби в дозі понад 30 ОД/добу хворого переводять повністю на інсулін

\*Комбінована терапія інсуліном та пероральними цукро-знижуvalьними препаратами (ПЦЗП) порівняно з монотерапією інсуліном поліпшує метаболічний контроль, потребує меншу дозу інсуліну, провокує менше зростання маси тіла. Частіше використовується інсулін подовженої дії (один раз на ніч), щоб знизити глюкозотоксичність вдень.

ПЦЗП призначають в разі:

- неуспішності лікування легкої форми ЦД упродовж трьох місяців дієтою, фітотерапією, фізічно-оздоровленням (ЛФК);
- наявності зменшення маси тіла;
- вперше виявленого ЦД з цукром крові 13–17 ммоль/л;
- неуспішності лікування упродовж шести тижнів дієтою, фітотерапією.

Ефект ПЦЗП настає через 7–10 днів, тому дозу слід міняти один раз у 10–14 днів. Препарати, які уповільнюють всмоктування глюкози в кишечнику: інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази (акарбоза (глюкобай) — знижують постпрандіальну гілкемію. Ефект подібний до діети з великим вмістом клітковини.

Для забезпечення даних стандартизованих схем лікування пропонуються пероральні цукро-знижуvalьні препарати у відповідному дозуванні (табл. 2).

Таблиця 2

## Цукрознижуval'ni препарати

Назва препарату	Доза в 1-й табл.	Добова доза	Тривалість дії, год	Особливості дії
<b>Похідні сульфонілсечовини</b>				
<b>Препарати першої генерації, г</b>				
Толбутамід (бутамід, орабег, растінон, діабетол)	0,5	0,5—2	6—12	
Карбутамід (букарбан, ораніл, івенол, надизан, антидіабетин, ізорал)	0,5	0,5—1,5	6—10—12	
Хлорпропамід (діабенез, діабеторал, хлороназ)	0,1, 0,25	0,125—0,75	24—60	Антабусоподібна дія (30 %)
Толазамід (толіназ, норгліцин, діабетас)	0,1, 0,25, 0,5	0,1—1,5	10—16	
Цикламід (діаборал, агліріл)	0,25, 0,5	2	6—12	
Ацетогексамід (димерол, динетин, ордимел)	0,25, 0,5	1,25—1,5	10—24	
Глімедин (глікодіазин)	0,5	0,5—2	6—10	
Хлорцикламід (орадіан)	0,25	2	10—16	
<b>Препарати другої генерації, мг</b>				
Глібенкламід (манініл, еуглікон, даоніл, глініл, глібурид, гілемал, глібен, дигабен, глюкобене...)	1, 1,75, 3,5, 5	1—2	12—24	
Гліборнурид (глютирил)	25	25—75	8—12	
Гліквідон (глюренорм, беглінор)	30	30—120	8—12	
Гліклазид (діамікрон, діабетон, предіан, діабест)	80	80—320	8—12	
Діабетон MR	30	30—120	24	
Гліпізид (мінідіаб, глюкотрол, антидіаб)	5	20	8—12	
<b>Препарати третьої генерації, мг</b>				
Глімепірид (амарил)	1—4	4	24	
Назва препарату	Доза в 1-й табл.	Добова доза	Тривалість дії, год	
<b>Бігуаніди, г</b>				
Метформін, сіофор, диформін, гліформін, глікон, діанормет глюкофаж ретард, метфорал	0,25, 0,5, 0,85	3,0 2,55	6—8 10—12	
<b>Секретагоги, мг</b>				
Репаглінід (Ново норм)	0,5, 1, 2	6	2—3	
Натеглінід (Старлікс)	60, 120	360	2—3	
<b>Інші цукрознижуval'ni препарати, мг</b>				
Тіазолідиндіоні (авандія, розинорм, піонорм)	4	8	10—12	
Акарбоза (глюкобай)	0,05, 0,1	0,3	8—12	

Визначено такі показання до інсульнотерапії:

- кетоацидоз, діабетична прекома, кома, — операції та інші хірургічні втручання,
- тяжкі декомпенсовані форми діабету, — травми (фізичні, психічні),
- ЦД у дітей та підлітків, — наявність ангіопатій, нейропатій,
- ЦД з різким схудненням, — супутні захворювання, інфекції,
- в умовах важкої фізичної праці, — відсутність ефекту від лікування пероральними препаратами.
- ЦД у вагітних, у період лактації,

Для лікування ЦД 1-го типу пропонуються з перших днів дієта + дозоване фізичне навантаження + інсульнотерапія (комбінація інсульнів короткої і тривалої дії). Для забезпечення інсульнотерапії в табл. 3 подано основні препарати інсуліну з короткою характеристикою їх цукрознижуval'noї дії.

Авторами довідника-посібника зроблено висновок, що найкраще фізіологічну секрецію інсуліну можна відтворити штучно комбінацією швидкодіючого інсуліну Новорапід (тричі на день перед їдою) з безпіковим інсуліном Лантус (один раз на день).

Таблиця 3

Характеристика основних препаратів інсуліну

Препарати інсуліну	Виробник	Характеристика цукрознижуvalної дії		
		початок, хв	макс., год	тривалість, год
<b>Препарати короткої дії</b>				
Актрапід (МС, НМ)	«Novo Nordisk»	30	1—3	6—8
Берлінсулін-Н-нормаль	«Berlin-Chemie»	10—15	1—3	6—8
Монодар	«Індар»	30	1—2	5—8
Фармасулін Н	«Фармак»	30	1—3	5—7
Хумодар Р	«Індар»	30	1—2	5—8
Хумулін регуляр	«Lilly»	30	1—3	5—7
Новорапід	«Novo Nordisk»	5—10	1—2	3—4
<b>Препарати середньої тривалості дії (у т.ч. комбіновані)</b>				
Інсуман базал	«Aventis»	1	3—4	11—20
Інсуман комб 25/75	»	30	1,5—2	12—18
Мікстард 30 НМ	«Novo Nordisk»	30	2—8	24
Монодар Б	«Індар»	60	3—4	11—20
Монодар К 15	»	30—40	1,5—3	12—18
Монодар К 30	»	30—40	1—3	12—16
Монодар К 50	»	30	1—3	6—10
Монотард НМ	«Novo Nordisk»	2,5 год	7—15	24
МК Суінсулін-лонг	«Індар»	1—1,5 год	5—7	12—16
Фармасулін ННР	«Фармак»	1 год	2—8	18—20
Хумодар Б	«Індар»	60	3—4	11—20
Хумодар К 15	»	30—45	1,5—3	12—18
Хумодар К 25	»	30—45	1,5—3	12—18
Хумодар К 50	»	30	1—3	6—10
Протафан (МС, НМ)	«Novo Nordisk»	1,5 год	4—12	24
Хумулін Л	«Lilly»	2,5 год	4—16	24
Хумулін НПХ	»	60	2—8	18—20
<b>Препарати тривалої дії</b>				
МК Суінсулін-ультралонг	«Індар»	8—9 год	12—18	30—36
Ультратард НМ	«Novo Nordisk»	4 год	8—24	28
Фармасулін НЛ	«Фармак»	2,5 год	4—16	24
Хумулін ультраленте	«Lilly»	3 год	3—18	24—28
Лантус	«Aventis»	1—2 год		24

У результаті наших попередніх досліджень встановлено, що ринок лікарських засобів для лікування діабету в Україні динамічно розвивається і на даний час практично не відстaeє від міжнародних стандартів [2, 3]. Нами проведено фармацеекономічний аналіз препаратів вітчизняного та імпортного інсуліну, які застосовуються для реальних схем інсулінотерапії в сучасних умовах і пропонуються в довіднику-посібнику для забезпечення встановлених стандартних схем лікування. Це — Монодар, Монодар Б, Хумодар Р, Хумодар Б, Хумодар К25 (ЗАТ «Індар»); Фармасулін Н, Фармасулін РНН, Фармасулін (30/70) (ВАТ «Фармак»); Актрапід МС, Протафан МС, Актрапід НМ, Протафан НМ, Актрапід НМ Пенфіл, Протафан НМ Пенфіл («Novo Nordisk») [7].

На сьогодні спостерігається стійка тенденція до зменшення асортименту імпортних препаратів інсуліну (практично не проводиться терапія різними препаратами Хумулін («Lilly») та динамічно зростає асортимент препаратів інсуліну, які виготовляються ЗАТ «Індар». Розробляються нові вітчизняні препарати інсуліну, змінюється технологія їх отримання, розширюється асортимент

лікарських форм. Тому авторам даного довідника при його подальших перевиданнях доцільно вносити зміни в асортимент препаратів інсуліну з урахуванням динаміки вітчизняного ринку інсулінів, специфіки забезпечення хворих препаратами даної групи.

Нами також виконано фармакоекономічний аналіз та оцінку «ідеальної» схеми лікування ЦД 1-го типу, визначену в довіднику-посібнику як таку, за допомогою якої можна найкраще штучно відтворити фізіологічну секрецію інсуліну: комбінація швидкодіючого аналога інсуліну Новорапід («Novo Nordisk») (тричі на день перед їдою) з безпіковим інсуліном Лантус («Aventis») (один раз на день) [7].

При вивченні сучасного арсеналу пероральних протидіабетичних лікарських засобів встановлено його постійний активний кількісний та якісний ріст. На сьогодні вже практично не використовуються та на 01.05.2004 р. відсутні у прайсах на лікарські засоби (журнал «Провізор») цукрознижувальні препарати — похідні сульфонілсечовини першого покоління: хлорцикламід (орадіан), ацетогексамід (димерол, динетин, ордимел), глімедин (глікодіазин), цикламід (діаборал, аглірил), толазамід (толіназ, норгліцин, діабетас), толбутамід (бутамід, орабег, растион, діабетол), карбутамід (букарбан, ораніл, івенол, надизан, антидіабетин, ізорал) та другого покоління: гліборнурид (глютирил), які подані у довіднику-посібнику. Ці препарати не ввійшли в «Національний перелік основних (життєво необхідних) лікарських засобів та виробів медичного призначення» (Постанова Кабінету Міністрів України № 1482 від 16.11.2001 р.), «Перелік лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади та установи, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевого бюджетів» (наказ Міністерства охорони здоров'я № 479 від 30.11.2001 р.) [14]. Цукрознижувальні похідні сульфонілсечовини першого покоління також не рекомендовані до включення у формуляр та страхові переліки лікарських засобів для лікування діабету [12]. Поряд з цим у переліку рекомендованих препаратів довідника-посібника відсутні комбіновані цукрознижувальні препарати (наприклад, глібомет (глібенкламід+метформін), які наявні на фармацевтичному ринку і можуть застосовуватися на деяких етапах стандартизованих схем лікування ЦД 2-го типу).

У попередніх наших дослідженнях фармакоекономічним аналізом був охоплений практично повний арсенал пероральних цукрознижувальних препаратів, які реально активно використовуються в сучасних умовах та рекомендовані авторами посібника. Проведено фармакоекономічну оцінку схем лікування такими препаратами: глібенкламідом «Здоров'я», манінілом (глібенкламідом) «Berlin-Chemie», глуренормом (гліквідоном) «Boehringer Ingelheim», амарилом (глімепіридом) «Aventis», сіофором (метформіном) «Berlin-Chemie», метформіном «Polfa», новонормом (репаглінідом) «Novo Nordisk», авандією (розиглітазоном) «Aventis», глібометом (глібенкламідом з метформіном) «Berlin-Chemie» [7]. Фармакоекономічна оцінка препаратів Розинорм (розиглітазон) та Піонорм (піоглітазон) «Micro Labs» не проводилася у зв'язку з відсутністю їх на ринку на момент досліджень.

Отже, стандарти лікування ЦД 1-го і 2-го типу, наведені в довіднику-посібнику, в основному, відзеркалюють сучасний стан фармакотерапії ЦД.

Постійний моніторинг сучасних схем та методик лікування цукрового діабету провідних країн світу вказує на те, що застосування глітазонів (тіазолідиндіонів) у терапії пацієнтів з діабетом 2-го типу буде обмежено згідно з новими рекомендаціями, опублікованими у Великобританії за редакцією Національного Інституту Якісної Клінічної Практики (NICE) [21]. Автори переглянутих рекомендацій вважають, що терапія глітазонами може призначатися тільки тим пацієнтам, у яких виявляється непереносність комбінованої терапії

метформіном та похідними сульфонілсечовини. Глітазони можуть призначатися тільки у випадку необхідності заміни препарату при його поганій переносності. NICE більше не рекомендує призначати глітазони для досягнення цільового рівня Hb A1c, якщо терапія метформіном та похідними сульфонілсечовини добре переноситься пацієнтом, але при цьому не забезпечує задовільного контролю. Таким чином, у новій версії рекомендацій змінені показання до застосування глітазонів, запропоновані у попередніх виданнях, опублікованих у серпні 2000 та у березні 2001 року.

Лікарі загальної практики у Великобританії традиційно приписують терапію глітазонами в комбінації з метформіном, також у монотерапії та у комбінації з інсулінотерапією. Ці показання до застосування не ліцензовані у Великобританії. Перегляд рекомендацій відносно терапії глітазонами базується на результатах недавно проведеного дослідження. Згідно з новими рекомендаціями отримані дані не підтверджують ефективності терапії глітазонами в комбінованій терапії, за винятком непереносності метформіну або похідних сульфонілсечовини, а також при наявності протипоказань до них.

Отже, є очевидною потреба в постійній трансформації та доповненні довідників-посібників із сучасних стандартів лікування новою, науково обґрунтованою інформацією. Зрозуміло, що таке удосконалення повинно базуватися на даних доказової медицини та фармації.

## Висновки

1. Вивчено фармацевтичні аспекти схем лікування діабету за довідником-посібником «Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів».

2. Подано рекомендації про оптимізацію переліків лікарських засобів для лікування ЦД, які рекомендовані авторами довідника-посібника для найбільш ефективного забезпечення стандартних схем лікування ЦД.

3. Запропоновано постійно удосконалювати довідники-посібники із сучасних стандартів лікування на основі доказової медицини та фармації.

1. Бергер М., Старостина Е.Г. Йоргенс В. и др. Практика инсулинотерапии. — Berkin Heidelberg: Springer-Verlag. — 1995. — 365 с.
2. Бойко А.І. // Фармац. журн. — 2002. — № 6. — С. 91—100.
3. Бойко А.І. // Там же. — 2003. — № 1. — С. 100—104.
4. Бойко А.І. // Там же. — 2003. — № 2. — С. 25—30.
5. Бойко А.І. // Там же. — 2003. — № 5. — С. 21—27.
6. Бойко А.І. // Там же. — 2004. — № 2. — С. 13—19.
7. Бойко А.І. // Матеріали VII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих учених. — Тернопіль, 2003. — 344 с.
8. Бойко А.І. // Матеріали VIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих учених. — Тернопіль, 2004.
9. Диагностические критерии и классификация сахарного диабета: Перевод рекомендаций Консультативного комитета по сахарному диабету. — Женева: ВОЗ, 1999.
10. Ефимов А.С., Скробонская Н.А., Ткач С.Н. и др. Инсулинотерапия больных сахарным диабетом. — К.: Здоров'я, 2000. — 248 с.
11. Жирова И., Немченко А. // Ліки України. — 2002. — № 6. — С. 50—52.
12. Жирова I.B., Немченко А.С., Карамишев Д.В. Методичні рекомендації з розробки формуллярів та страхових переліків лікарських засобів для лікування цукрового діабету. — Х.: НഫАУ, 2003. — 23 с.
13. Жирова I.B., Немченко А.С. Використання фармакоекономічних методів аналізу схем лікування цукрового діабету: Метод. рекомендації. — Х.: Н菲律У, 2003. — 24 с.
14. Заліська О.М. // Фармац. журн. — 2002. — № 3. — С. 11—19.
15. Заліська О.М., Парновський Б.Л. // Там же. — 2003. — № 3. — С. 25—31.
16. Каракенцев, Ю.І., Кравчук Н.О., Козаков О.В. та ін. // Проблеми ендокринної патології. — 2003. — № 1. — С. 85—115.
17. Кохен М. Сахарный диабет. — М.: Б.и., 1997. — 184 с.
18. Настольное руководство по Сахарному Диабету 2-го типа (инсулиновзависимому) (Европейская Группа политики Диабета) // Діабет і життя (спецвипуск). — 2000. — № 2.

19. Немченко А.С., Жирова І.В. // Вісн. фармації. — 2003. — № 1. — С. 59—62.
20. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюдженіх захворювань внутрішніх органів / За ред. д-ра мед. наук, проф. Ю.М.Мостового. — 6-е вид., перероб. і доп. — Вінниця, 2004. — 463 с.
21. <http://www.nice.org.uk>

Надійшла до редакції 20.05.2004.

*A.I.Бойко*

## ФАРМАКОЕКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Изучены фармацевтические аспекты схем лечения сахарного диабета согласно справочнику-пособию «Современные классификации и стандарты лечения распространенных заболеваний внутренних органов». Даны рекомендации по постоянному усовершенствованию таких справочников, основанному на доказательной медицине и фармации.

*A.I.Bojko*

## PHARMACOECONOMICAL ANALYSIS OF SCHEME OF TREATMENT OF A DIABETES MELLITUS

### SUMMARY

Pharmaceutical aspects of scheme of treatment of a diabetes mellitus according of reference book «Modern classifications and standards of treatment of the prevalent diseases of internal bodies» are investigated. Recommendations for constant improvement of such reference book which is based on evidence-based medicine and pharmacy are given.



## ФАРМАЦЕВТИЧНІ КАДРИ

УДК 614.27

*М.С.ПОНОМАРЕНКО, д-р фармац. наук, проф., М.Л.СЯТИНЯ, канд. фармац. наук, доц., Н.Б.ВОВК, канд. фармац. наук, доц., В.В.ОГОРОДНИК, канд. фармац. наук, В.Г.ІВАНИСЕНКО, канд. фармац. наук, доц., Янош САБО, канд. економ. наук, В.О.БОРИЩУК, канд. фармац. наук, доц., А.А.БАБСЬКИЙ, канд. фармац. наук, Т.М.ПОНОМАРЕНКО, провізор*

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

## КОНЦЕПТУАЛЬНІ ПІДХОДИ ЩОДО ТЕОРЕТИЧНОЇ РЕФОРМИ БЕЗПЕРЕВНОЇ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КАДРІВ УПРОДОВЖ ЖИТТЯ

Державна політика в галузі охорони здоров'я визначається законодавством України. Окремі положення якого регулюють права громадян на освіту та післядипломне навчання.

У Конституції України статтями 43 та 53 чітко визначено, що держава створює умови для повного здійснення права підготовки і перепідготовки кадрів, забезпечує доступність і безоплатність післядипломної освіти відповідно до суспільних потреб. Таким чином, в Україні законодавчо закріплено перехід від практики епізодичного підвищення кваліфікації спеціалістів до системи освіти впродовж життя [4].

Разом з тим, останнім часом деякими авторами нав'язується думка про недоцільність існування системи післядипломної освіти. Таке твердження вхо-

дить у протиріччя з основними зasadами розвитку вищої школи України в контексті до Європейської інтеграції Болонського процесу, до якого приєдналась і Україна.

Чітко визначивши орієнтир на входження у світовий простір Європи, Україна здійснює модернізацію освітньої діяльності в контексті європейських вимог і дедалі наполегливіше працює над практичним приєднанням до Болонського процесу, зокрема створення системи навчання впродовж усього життя та багатовимірних завдань щодо зближення освітніх програм і систем післядипломної освіти [2, 7, 11]. Згідно з цим Міністерством охорони здоров'я України визнана необхідність теоретичної реформи відповідно до державної політики в галузі фармації та в системі післядипломного навчання, яка детермінується, насамперед, вимогами науково-технічного прогресу в медицині та фармації, що прискорює моральне старіння професійних знань, примушуючи систематично поповнювати їх [3, 10].

Знання, отримані у вузі, не можуть забезпечити потребу суспільства в цілому і фахівця зокрема упродовж усього його життя. Зміни, які постійно відбуваються в суспільстві, економіці, відносинах в межах однієї країни та між різними країнами, потребують і постійного професійного удосконалення. Це удосконалення не може бути забезпечене лише власним бажанням самого фахівця. Повинна існувати і постійно реформуватися державна система удосконалення, теоретично обґрунтована та юридично підтверджена певними нормативними актами.

Компетентні експерти відмічають, що за проектом ВООЗ «Реформа фармацевтичного сектора» підготовка і післядипломне навчання фармацевтичних кадрів здійснюється вельми результативно, навіть результативніше, ніж очікувалось. Однак, оскільки знання та навички у багатьох випадках є застарілими та неадекватними до нових реалій, майбутніх умов і потреб фармацевтичного сектора, саме життя вимагає проведення реформи післядипломного навчання фармацевтичних кадрів та вирішення проблем, пов'язаних з удосконаленням, перепідготовкою та атестацією персоналу, у т.ч. і підприємств промислової фармації, згідно з вимогами GMP ES [1, 9, 12]. Навчання впродовж життя повинно стати об'єктивним мотивом для самого працюючого, про що переконливо стверджували найвидатніші вчені ще XIX ст.

М.І.Пирогов (1810—1881) у своїх працях «Вопросы жизни», «Школа и жизнь», «Докладная записка о ходе просвещения в Новороссийском крае и о вопиющей необходимости преобразования учебных заведений» зазначав, що самоціллю людини повинна стати освіта впродовж усього життя. Лише за таких умов вона може бути засобом для всебічного розвитку. Таким чином, система безперервної освіти уявляється як освіта та професійне навчання протягом усієї трудової діяльності та впродовж життя [8].

Перші спроби визначення поняття «безперервна освіта» були зроблені у кінці 50-х — початку 60-х років ХХ ст., але вони не дали чіткого формулювання [13, 16]. Мічиганський держуніверситет в основу цього поняття вклав ідею прищепити студентам думку, що студентські роки не закінчуються з закінченням університетського курсу [5].

З середини 60-х років ХХ ст. почався другий, з 70-х — третій, а з 80-х років — четвертий етапи теоретичних розробок концепції безперервної освіти. Найбільш активно цим займаються міжнародні організації, особливо ЮНЕСКО [15, 16].

Разом з тим, аналіз досліджень в галузі педагогіки свідчить про те, що до цього часу не існує досить чіткого формулювання поняття «безперервна освіта», яке і в нашій країні, і за кордоном, визначається різноманітними термінами, інколи з незначними уточненнями, абсолютизацією деяких сторін та рис.

За даними ЮНЕСКО, у світі налічується понад 20 таких трактувань [5, 13, 15, 17], наприклад, «безперервна освіта» («Contitung Education»), «освіта впродовж життя» («Adult Education»), «післядипломне навчання» («Postgraduate Lerning») тощо.

Останній етап теоретичної реформи в системі до- і післядипломної освіти, як відомо, пояснюється стрімким вторгненням технократичного детермінізму, втіленням комп'ютерних технологій навчання, самонавчання, самоконтролю знань.

Проте повальне захоплення технократією може чинити як позитивний, так і негативний вплив, що визнали ще 15–20 років тому вчені–педагоги Великобританії, вища школа якої на той час була найбільш комп'ютеризованою у світі [5].

Помилка полягала в тому, що було створено «культ» комп'ютерної оцінки, а вчений (викладач)-професіонал був поступово, непомітно частково відсторонений від оцінюальної діяльності, а вірніше, не залишав за собою права бути центральною фігурою в навчальному й оцінювальному процесі. В оцінюванльному механізмі комп'ютер став не електронним помічником педагога (вченого)-професіонала, а головним інструментом виміру знань, вмінь і, тим більше, навичок: видана ним оцінка є безперечною й остаточно визнаною. Така стратегічна помилка в теорії навчання – доцимології\* домінує і у практиці вітчизняної післядипломної освіти і до цього часу не виправлена.

Отже, ніде у світі не ставиться питання щодо руйнації післядипломної освіти. Навпаки, створюються науково-методичні центри оцінюальної діяльності (доцимології, таксонометрії, кваліметрії), які базуються саме на кредитно-рейтингових принципах [14].

Разом з тим, післядипломне навчання провізора та лікаря без участі вченого–викладача–педагога–практика призведе до дискредитації ідеї про повноцінну освіту впродовж життя, професійної деградації спеціаліста. Таким чином, усі сфери суспільного життя вимагають не руйнації післядипломного навчання, а безперервного і поступального його оновлення та вдосконалення. Це визначено політикою Уряду України, її Конституцією та вже прийнятими відповідними Законами.

Отже, державна політика в галузі післядипломної освіти лікарів, провізорів, фармацевтів, спеціалістів (бакалаврів медицини, фармації, середнього медичного персоналу, інших працівників закладів охорони здоров'я) повинна реалізовуватися комплексно, а закінчення одного етапу навчання має бути початком наступного. Це загальнозвідана істина. Відомий і шлях до істини: первісна теоретична версія; формування концепції; обґрунтування концептуальних характеристик; теорія; практика – істина (помилка). Будь-яке відхилення призводить до неперебачених і небезпечних помилок. Руйнація існуючого без теоретично визнаного неодмінно призводить до краху.

Для прискорення реформування фармацевтичної галузі та необхідності вдосконалення післядипломного навчання, перепідготовки та атестації персоналу нами розроблена і запропонована, низка нормативно-правових документів, що регламентують порядок перепідготовки, удосконалення та атестації спеціалістів, знятих у сфері виробництва та контролю якості лікарських засобів, а також правил та вимог при наданні транспортних та кур'єрських послуг через заклади поштового зв'язку, погоджена, затверджена й рекомендована Вченю радою КМАПО ім. П.Л.Шупика та Проблемною комісією «Фармація» Міністерства охорони здоров'я та Академії медичних наук України. За дорученням Міністерства охорони здоров'я України розроблені кваліфікаційні характеристики (вимоги) для посади «Уповноважена особа аптеки, аптечного складу (бази)» та «Уповноважена особа фармацевтичного підприємства з виробництва лікарських засобів».

\*Педагогічна наука та практика, яка визначає роль і значення в досліджені тести для застосування їх як інструментів виміру знань.

Одночасно нами розроблені та відповідно погоджені з провідними спеціалістами промислової фармації, Державним науковим центром лікарських засобів МОЗ України та АМН України кваліфікаційні вимоги для основних посад «Службових працівників та робітників» фармацевтичної промислової галузі.

Усього нами розроблено кваліфікаційні характеристики для 119 посад з 52 професій.

Таким чином, теоретична реформа в системі післядипломного навчання, на нашу думку, повинна бути спрямована на:

— реалізацію державної політики безперервного навчання (освіти) доРослих;

— втілення, співіснування всіх форм професійного навчання (освіти) доРослих: очного, заочного,очно-заочного та дистанційного, які раціонально і динамічно розвиваються, вдосконалюються та доповнюють, але не дублюють одне одного;

— визначення ієрархічної структури завдань у тій мірі, в якій воно відповідає меті навчання (в межах та поза межами післядипломного навчання);

— розробку, доставку (пересилання) навчального матеріалу (інформації) через мережу комп'ютерних телекомунікацій;

— розробку, видання друкарських версій банку тестових питань та стверджені на них як обов'язкової (бажаної) умови при очних, очно-заочних формах навчання післядипломної освіти;

— визначення компетенції закладів післядипломної обов'язкової (формальної) освіти, спрямованої на одержання або зміну освітнього рівня та/або кваліфікації у навчальних закладах та установах освіти згідно з затвердженими освітньо-професійними програмами і терміном навчання, заходами державної атестації, що підтверджуються отриманням відповідних документів про освіту, та необов'язкової (неформальної) освіти;

— заłożення до процесу безперервного навчання, удосконалення та атестації персоналу, задіяного у сфері виробництва та контролю якості лікарських засобів, та включення цього контингенту працюючих до Державного Класифікатора професій ДК 003-95.

## В и с н о в к и

1. Показана необхідність проведення післядипломного навчання фармацевтичних кадрів, його реформування та вирішення проблем, пов'язаних з удосконаленням, перепідготовкою та атестацією персоналу фармацевтичних підприємств.

2. Сформульовані орієнтири, на які повинна бути спрямована теоретична реформа системи післядипломного навчання фармацевтичних фахівців.

3. Розроблена і запропонована, низка нормативно-правових документів, що регламентують процес удосконалення та атестації спеціалістів фармацевтичної галузі, погоджена та рекомендована відповідними організаціями.

1. Аналіз нового Польського «Закона о лекарственных средствах»// Фармация за рубежом. — 2002. — № 24. — С. 9–11.
2. Болонський процес: Зближення, а не уніфікація // Основні засади розвитку вищої школи України (Документи і матеріали 2003–2004 рр.). — 2004. — С. 5–12.
3. Державна програма забезпечення населення лікарськими засобами на 2004–2010 р. Постанова Кабінету Міністрів України № 1162 від 25.07.2003 р. // Еженедельник «Аптека». — 2003. — № 29. — С. 80.
4. Конституція України. — К.: Просвіта, 1996. — 77 с.
5. Левицкая Е.Ю. Концепция непрерывного образования и роль американского вуза в ее реализации: Дис. ... канд. пед. наук. — М., 1986. — 206 с.
6. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского и др. — К.: Морион, 1999. — 896 с.

7. Основні тенденції щодо створення зони Європейської вищої школи. I. Сорбонська декларація (спільна декларація про гармонізацію архітектури Європейської системи вищої школи) // Основні засади розвитку вищої школи України (Документи і матеріали 2003—2004 рр.). — 2004. — С. 17—22.
8. Пирогов Н.И. Избранные педагогические сочинения. — М., 1953. — С. 61.
9. Правила производства лекарственных средств GMP Европейского сообщества (GMP EC). — М., 1997. — 110 с.
10. Про затвердження настанови 42-01-2001 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»: Наказ МОЗ України № 506 від 14.12.2001 / 36. нормат.-директив. документів з охорони здоров'я. — К., січень 2002. — С. 130.
11. Про освіту дорослих (про освіту впродовж життя): Проект Закону України // Основні засади розвитку вищої освіти України (Документи і матеріали 2003—2004 рр.). — 2004. — С. 130—145.
12. Реформа фармацевтического сектора // Лекарства в ННГ. — 2003. — 15 с.
13. Cohen W.I. // Educ. Digest. — 1976. — Vol. 41, № 6. — P. 20—21.
14. Gilbert G.G. // Healt professionals. — Geneva: WHO, 1977. — 420 р.
15. International Review of Education. — Hamburg: Inst. for Educ. UNESCO, 1968. — Vol. 14. — 87 р.
16. Learning to be. The world of education today and tommorow / Ed. E.P.Taure // Harrap: UNESCO, 1972. — 331 р.
17. Zaloik // Gyogyszereszet. — 1986. — Vol. 30, № 11. — P. 405—406.

Надійшла до редакції 01.06.2004.

*Н.С.Пономаренко, М.Л.Сятыня, Н.Б.Вовк, В.В.Огородник, В.Г.Іванисенко,  
Янош Сабо, В.О.Борищук, А.А.Бабський, Т.Н.Пономаренко*

### КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ ОТНОСИТЕЛЬНО ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ РЕФОРМЫ БЕСПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КАДРОВ В ТЕЧЕНИЕ ЖИЗНИ

Обоснована актуальность существования и теоретического реформирования повышения квалификации фармацевтических кадров, в т.ч. и персонала промышленных предприятий, по изготавлению лекарственных средств.

Показано, что система повышения квалификации на протяжении всей жизни — это не унификация, а сближение с общепризнанной Европейской концепцией.

Нами разработаны, предложены, согласованы и утверждены соответствующими органами основные инструктивно-методические и нормативно-правовые инструменты реализации программы теоретической реформы беспрерывного обучения фармацевтических кадров на протяжении жизни.

*M.S.Ponomarenko, M.L.Sytina, N.B. Vovk, V.V.Ogorodnik, V.G.Ivanisenko,  
Janosh Szabo, V.O.Borischyk, A.A.Babskiy, T.M.Ponomarenko*

### THE CONCEPTUAL APPROACHES CONCERNING THEORETICAL REFORM CONTINUOUS POSTGRADUATE OF TRAINING OF THE PHARMACEUTICAL STAFF DURING LIFE

#### SUMMARY

The urgency of existence and theoretical reforming of improvement of professional skill of the pharmaceutical staff, including Personnel of the industrial enterprises on manufacturing medicinal means is proved.

The system of improvement of professional skill is shown, that during all life, it not unification, and rapproachement with the conventional European concept.

By us are developed, are offered, are coordinated and the basic instructive-methodological and legal tools of realization of the program of theoretical reform of continuous training of the pharmaceutical staff are authorized by the appropriate bodies during life.

*М.В.СЛАБИЙ, канд. фармац. наук, доц.*

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького*

## **РОЗРОБКА ТА АПРОБАЦІЯ МОДЕЛЕЙ ВИЗНАЧЕННЯ ПОТРЕБИ У КЛІНІЧНИХ ПРОВІЗОРАХ НА ПРИКЛАДІ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ**

Проблема визначення потреби у фармацевтичних кадрах вивчалась і раніше [1—4, 6, 7], однак зазначені дослідження були виконані на ідеології жорстко централізованого державного управління. Нині у постсоціалістичних державах, які будують ринкову економіку, проводяться окремі дослідження, зокрема, в галузі фармацевтичних кадрів, кадрового менеджменту та персоналу [11—13, 15]. У наших роботах [8, 9, 14] розглядалися певні аспекти кадрового забезпечення національної охорони здоров'я. Проте з питань кадрового забезпечення клінічної фармації — нової дисципліни та напрямку фармацевтичної діяльності в охороні здоров'я, що запроваджена в «Концепції розвитку охорони здоров'я населення України» (Указ Президента від 17 грудня 2000 р.) дослідження не проводились.

Метою нашої роботи була розробка моделей планування потреби в клінічних провізорах для стаціонарних медичних закладів України з подальшою апробацією на прикладі Львівської області, яка має розгалужену мережу лікувально-профілактичних закладів та медичний університет, де готують клінічних провізорів.

Методологія моделей визначення потреби в клінічних провізорах є нормативом щодо них, затвердженим наказом МОЗ України № 33 від 23.02.2000 р. «Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я України».

Передбачено три розрахункові моделі: перша з них (M1) повністю базується на вимогах вищезазначеного наказу № 33, друга (M2) і третя (M3) — є оптимізованими варіантами моделі M1. Модель M2 виходить з концепції, що для підвищення ефективності використання клінічних провізорів на рівні районів області (головними лікарями ЦРЛ) слід планувати чисельність клінічних провізорів на інтегральну кількість ліжок району з подальшим використанням спеціалістів відповідно до специфіки місцевих умов. Такий підхід дозволяє нам використовувати клінічних провізорів частково і в маленьких лікарнях, що мають до 50 ліжок. Модель M3 базується на перспективному підході, що, наприклад, у багатоповерховій клінічній лікарні на 1000 ліжок дві штатні одиниці клінічних провізорів, без сумніву, є недостатніми і що це обмеження (не більше двох клінічних провізорів на лікарню) з часом має бути скасованим.

Результати розрахунків штатних посад клінічних провізорів за моделями M1, M2 і M3 для міст та районів Львівської області подано в табл. 1 та 2.

Таблиця 1

*Результати визначення потреби в клінічних провізорах  
лікувально-профілактичних закладів міст Львівської області на 01.01.2004 р.*

Лікувально-профілактичні заклади	Кількість ліжок	Результати розрахунків потреби за моделлю	
		M1	M3

ЛЬВІВ

Міські лікарні:

№ 1	240	0,75	0,75
№ 2	260	0,75	0,75
№ 4	260	0,75	0,75

Лікувально-профілактичні заклади	Кількість ліжок	Результати розрахунків потреби за моделлю	
		M1	M3
№ 5	500	1,75	1,75
№ 6	90	0,25	0,25
№ 7	70	0,25	0,25
№ 8	420	1,5	1,5
№ 10	40	0,25	0,25
Дитяча	400	1,25	1,25
Лікарня швидкої медичної допомоги	1000	2,0	3,25
Пологовий будинок № 1	180	0,5	0,5
Інфекційна лікарня	410	1,25	1,25
Лікарня «Хоспіс»	30	—	—
Диспансер «Фтизіопульмологія»	60	0,25	0,25
Шкірвенддиспансер	60	0,25	0,25
Психдиспансер	130	0,5	0,5
Усього:	4150	12,25	13,5
<b>БОРИСЛАВ</b>			
Центральна міська лікарня	320	1,0	1,0
Міські лікарні:			
сmt. Східниця	10	—	—
№ 1 (ендокринологічна)	360	1,0	1,0
Усього:	690	2,0	2,0
<b>ДРОГОБИЧ</b>			
Міські лікарні:			
№ 1	350	1,25	1,25
№ 2	40	0,25	0,25
№ 3 (онкологічна)	60	0,25	0,25
№ 5 (дерматовенерологічна)	40	0,25	0,25
Дитяча	130	0,5	0,5
Пологовий будинок	130	0,5	0,5
Міська лікарня, м. Стебник	235	0,75	0,75
Усього:	985	3,75	3,75
<b>МОРШИН</b>			
Міська лікарня	110	0,25	0,25
Усього:	110	0,25	0,25
<b>НОВИЙ РОЗДІЛ</b>			
Міська лікарня	280	1,0	1,0
Усього:	280	1,0	1,0
<b>СТРИЙ</b>			
Міські лікарні:			
Центральна	270	1,0	1,0
Дитяча	50	0,25	0,25
Пологовий будинок	155	0,5	0,5
Усього:	475	1,75	1,75
<b>ТРУСКАВЕЦЬ</b>			
Міська лікарня	240	0,75	0,75
Усього:	240	0,75	0,75
<b>ЧЕРВОНOGРАД</b>			
Центральна міська лікарня	640	2,0	2,25
Міська лікарня, м. Соснівка	100	0,25	0,25
Усього:	740	2,25	2,5

Лікувально-профілактичні заклади	Кількість ліжок	Результати розрахунків потреби за моделлю	
		M1	M3
<b>ОБЛАСНІ ЗАКЛАДИ</b>			
клінічна лікарня	1110	2,0	3,75
дитяча клінічна лікарня	420	1,5	1,5
дитяча спеціалізована лікарня	180	0,75	0,75
ендокринологічний диспансер	100	0,25	0,25
лікарня відновного лікування	245	0,75	0,75
лікарня відновного лікування ОУН-УПА «Говерла»	75	0,25	0,25
онкологічний диспансер	350	1,25	1,25
госпіталь IBB та репресованих	810	2,0	2,75
регіональний перинатальний центр	255	0,75	0,75
фтизіопульмологічний диспансер	720	2,0	2,5
психіатрична лікарня	1650	2,0	5,5
дитячий психоневрологічний диспансер	60	0,25	0,25
дерматовенерологічний диспансер	250	0,75	0,75
наркологічний диспансер	225	0,75	0,75
психіатрична лікарня «Заклад»	510	1,75	1,75
лікарня позалегеневого туберкульозу	200	0,5	0,5
кардіологічний центр	220	0,75	0,75
Державний госпрозрахунковий гінекологічний заклад	25	—	—
<b>Протитуберкульозні диспансери:</b>			
смт. Журавно	55	0,25	0,25
смт. Словіта	40	0,25	0,25
м. Самбір	60	0,25	0,25
м. Старий Самбір	50	0,25	0,25
м. Стрий	60	0,25	0,25
м. Червоноград	60	0,25	0,25
Міська лікарня № 4 (туберкульозна дорожня), м. Дрогобич	60	0,25	0,25
Туберкульозна лікарня, с. Тулиголови	90	0,5	0,5
Усього:	7880	20,5	27,0
Разом:	24 216	44,5	52,5

Наведені в табл. 1 дані свідчать, що перехід від нормативних розрахунків за M1 до M3 збільшує потребу в клінічних провізорах на 18 %.

Таблиця 2

Результати визначення потреби в клінічних провізорах лікувально-профілактичних закладів районів Львівської області на 01.01.2004 р.

Лікувально-профілактичні заклади	Кількість ліжок	Результати розрахунків потреби за моделлю	
		M1	M2
<b>Бродівський район</b>			
Міська лікарня, м. Підкамінь	65	0,25	—
Центральна районна лікарня, м. Броди	370	1,25	—
Районна лікарня, с. Заболотці	75	0,25	—
Усього:	510	1,75	1,75
<b>Буський район</b>			
Міська лікарня, смт. Красне	55	0,25	—
Центральна районна лікарня, м. Буськ	255	0,75	—
Районна лікарня, м. Олеськ	40	0,25	—
Усього:	350	1,25	1,25

Лікувально-профілактичні заклади	Кількість ліжок	Результати розрахунків потреби за моделями	
		M1	M2
<i>Городоцький район</i>			
Міська лікарня, м. Комарно	55	0,25	—
Міська лікарня, м. Великий Любінь	50	0,25	—
Центральна районна лікарня, м. Городок	295	1,0	1,0
Усього:	400	1,5	1,25
<i>Дрогобицький район</i>			
Районні лікарні:			
смт. Підбуж	100	0,25	—
№ 1, смт. Меденичі	100	0,25	—
№ 2, с. Рихтичі	40	0,25	—
№ 3, с. Грушів	30	—	—
№ 4, с. Новий Кропивник	30	—	—
Усього:	300	0,75	1,0
<i>Яворівський район</i>			
Міська лікарня, м. Немирів	20	—	—
Центральна районна лікарня, м. Яворів	270	1,0	—
Районна лікарня, м. Новий Яворівськ	360	1,25	—
Районна лікарня, м. Івано-Франково	80	0,25	—
Усього:	730	2,5	2,5
Разом:	8996	29,25	30,25

Наведені в табл. 2 дані свідчать, що у більшості районів Львівської області розрахунки потреби в клінічних провізорах за моделями M1 та M2 дають ідентичні результати. У Городоцькому, Перемишлянському районах за рахунок заокруглення кількість ставок клінічних провізорів за нормативним підходом перевищує результати розрахунків на основі інтегральної кількості лікарняних ліжок у районі. Натомість, у Дрогобицькому, Мостиському, Пустомитівському, Радехівському, Самбірському, Турківському районах розрахунки за моделлю M2 вказують на дещо вищу потребу в клінічних провізорах. Інтегрально потреба в клінічних провізорах для районів обраної області за моделлю M2 на 3,4 % перевищує показники розрахунків за моделлю M1.

Сумарно потреба Львівської області в клінічних провізорах за наказом МОЗ України № 33 від 23.02.2000 р. становить 73,75 ставки, а за модифікованими моделями — відповідно 74,75 (M2) та 81,75 (M3) ставки.

## Висновки

1. Апробовано алгоритм визначення потреби в клінічних провізорах для медичних стаціонарів на основі нормативу, затвердженого Наказом МОЗ України № 33 від 23.02.2000 р. «Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я України».

2. Запропоновано модифіковані моделі визначення потреби в клінічних провізорах з урахуванням інтегральної чисельності стаціонарних ліжок у районах області (модель 2) та необхідності оптимізації діючого нормативу для великих багатопрофільних лікарень (модель 3).

3. Встановлено, що нормативна потреба в клінічних провізорах для Львівської області становить 73,75 ставки.

1. Батюнина Е.В., Борисенко Л.В. // Фармация. — 1985. — № 2. — С. 65–67.
2. Борисенко Л.В., Бронникова Г.Г., Коробова З.Н. // Там же. — 1980. — № 2. — С. 19–23.
3. Борисенко Л.В., Бронникова Г.Г., Коробова З.Н. // Сов. здравоохранение. — 1981. — № 10. — С. 15–18.
4. Борисенко Л.В., Перекотий Л.В., Каширина А.А. // Фармация. — 1986. — № 2. — С. 33–36.

5. Волох Д.С., Толочко В.М. // Фармац. журн. — 1985. — № 5. — С. 67—69.
6. Гром О.Л., Ярко Н.Б. // Там же. — 1985. — № 5. — С. 65—67.
7. Гром О.Л., Ярко Н.Б. // Фармация. — 1987. — № 6. — С. 7—10.
8. Зіменковський Б.С., Гжегоцький М.Р., Кімакович В.Й. та ін. // Матеріали наук.-практ. конф. ПРІДУ УАДУ. — Львів, 2003. — С. 354—355.
9. Зіменковський Б.С., Гжегоцький М.Р., Слабий М.В. та ін. // Матеріали наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми підготовки фахівців у вищих медичних та фармацевтичних навчальних закладах України». — Луганськ, 2000. — С. 138.
10. Комиссанская И.Г. Теоретические и методологические основы государственного управления фармацевтическим персоналом: Автореф. дис. ... д-р фармац. наук. — М., 2000. — 33 с.
11. Назаркіна В.М. Наукове обґрунтування аспектів управління соціально-трудовими відносинами у фармацевтичній галузі: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — К., 2002. — 16 с.
12. Подрушняк В.Б. Обґрунтування і розробка кваліфікаційних критеріїв у системі професійної підготовки і використання медичних кадрів в охороні здоров'я: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2002. — 20 с.
13. Силка Л.І., Парновський Б.Л., Заліська О.М. // Фармац. журн. — 1994. — № 2. — С. 38—42.
14. Слабий М.В., Комар В., Базилевич Я. та ін. // Укр. мед. вісті. — Тези VII Конгресу Світової Федерації Українських лікарських товариств. — 1998. — Том 2, № 1—2. — С. 99—100.
15. Стеців В.В., Лебедь С.О. // Фармац. журн. — 2003. — № 3. — С. 42—44.

Надійшла до редакції 29.06.2004.

### *M.B. Слабий*

#### РАЗРАБОТКА И АПРОБАЦИЯ МОДЕЛЕЙ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОТРЕБНОСТИ В КЛИНИЧЕСКИХ ПРОВИЗОРАХ НА ПРИМЕРЕ ЛЬВОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Предложен алгоритм определения потребности в клинических провизорах для медицинских стационаров с учетом норматива, утвержденного приказом МЗ Украины № 33 от 23.02.2000 г. Разработаны модифицированные модели определения потребности в клинических провизорах на примере Львовской области с учетом интегральной численности стационарных коек в районах и необходимости оптимизации действующего норматива для больших многопрофильных больниц.

### *M.V. Slabyiy*

#### THE ELEBORATION AND APROBATION OF MODELS OF NEED INCLINICAL PHARMACEUTISTS FOR EXAMPLE LVIV REGION

#### SUMMARY

The algorithm of determination of need in clinical pharmaceutists for medical in-patients account the standard of Healthcare Ministry order № 33 has been offred. The models of determination of need in clinical pharmaceutists for example Lviv Region account integral quantity in-patient beds in districts and necessity of optimization of standard for great hospitals were worked out.

## КОНГРЕСИ. З'ЇЗДИ. КОНФЕРЕНЦІЇ. СЕМІНАРИ

УДК 614.27

### НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ «ЕКСТЕМПОРАЛЬНЕ ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. СУЧASNІЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ»

10—11 червня 2004 р. у Києві відбулася науково-практична конференція «Екстемпоральне виготовлення лікарських засобів. Сучасний стан та перспективи», організована Державним підприємством «Український науково-дослідний центр фармакії» за участю Державної служби лікарських засобів та виробів медичного призначення МОЗ України, Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ України, Національного фармацевтичного університету та Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика.

© О.О. Цуркан, 2004

У роботі конференції взяли участь керівники та аптечні працівники аптечної мережі всіх регіонів України, керівники та представники фармацевтичних асоціацій, чиновники, науковці.

Заступник Голови Державної служби лікарських засобів та виробів медичного призначення МОЗ України *О.Я.Кричевська* у вступному слові відмітила, що сьогодні в Україні зареєстровано більше як 9,5 тис. лікарських засобів, з яких понад 30 % — вітчизняного виробництва, питома вага останніх становить 40 % від тих, що є на фармацевтичному ринку. В країні існує понад 22 тис. точок реалізації ліків, зокрема 7,3 тис. аптечних кіосків, 5,6 тис. аптечних пунктів та понад 8 тис. аптек, з яких 1310 приготовляють ліки за рецептами лікарів та замовленнями лікувальних закладів.

Нині в Україні відбуваються процеси капіталізації та приватизації аптечних закладів, що різко збільшує частку приватної форми власності. За таких умов Державна служба лікарських засобів та виробів медичного призначення МОЗ України приділяє головну увагу нормотворенню в галузі фармації. Створено шість настанов щодо якості та два документи щодо виготовлення лікарських засобів в аптечних умовах. Нові документи стосуються приведення технології виробництва ліків та чистоти виробничих приміщень у відповідність з вимогами міжнародної системи якості GMP. Підготовлено давно очікуване Доповнення до Державної фармакопеї України. Наповнення Паспорта аптеки створює більш демократичний підхід до реалізації лікарських засобів на селі. Новий проект Правил виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки легітимізує цей важливий вид фармацевтичної діяльності.

Детально виклала ідеологію та зміст нових правил виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки начальник відділу Управління ліцензування Державної служби лікарських засобів та виробів медичного призначення МОЗ України *Н.Я.Гудзь*.

Характеризуючи вимоги щодо відповідності матеріально-технічної бази виготовленню лікарських засобів, начальник Управління ліцензування Державної служби лікарських засобів і виробів медичного призначення МОЗ України *С.І.Зброжек* акцентувала увагу на нагальніх питаннях виробництва, що потребують вирішення, — належній водопідготовці, підготовці повітря та запобіганні перехрещенню технологічних потоків.

Начальник Управління-Інспекторату з належної виробничої і дистриб'юторської практики та контролю за дотриманням Ліцензійних умов доктор фармацевтичних наук *Ю.В.Підпружников* та його співробітник кандидат фармацевтичних наук *В.Г.Нікітюк* розповіли про взаємодію Управління з усіма зацікавленими структурами щодо контролю за додержанням Ліцензійних умов та акцентували увагу на важливості підготовки Державною службою лікарських засобів та виробів медичного призначення разом з фахівцями Національного фармацевтичного університету нових нормативних документів, настанов щодо аптечного виготовлення стерильних та несторильних лікарських засобів.

Заступник Головного державного інспектора з контролю якості лікарських засобів МОЗ України кандидат хімічних наук *С.В.Сур* висвітлив діяльність Державної інспекції з контролю якості МОЗ України щодо перевірок додержання законодавства у фармацевтичних закладах країни. Тільки за один квартал 2004 р. здійснено близько 2000 таких перевірок. Понад 90 % перевірених суб'єктів мали ті або інші зауваження, з цих випадків 152 матеріали передано в Ліцензійну комісію, 176 — у місцеві органи влади, понад 300 — у правоохоронні органи. Виявлено понад 2000 фальсифікованих ліків.

Типовими причинами неякісності ліків є порушення технології їх виробництва, нестабільність та порушення умов зберігання. Зареєстровано 57 випадків виготовлення ліків без дозволу, більшість з цих суб'єктів діяльності не

має ліцензій на право займатися виробничою діяльністю і посилаються на те, що вони є підрозділами. Типове порушення — відсутність приміщення для одержання води для ін'єкцій, застаріле технологічне обладнання, яке не витримує жодної критики, відсутня його метрологічна перевірка. Значний ризик аптечного виготовлення ліків пов'язаний з відсутністю системи реєстрації лікарських засобів, що виготовляються, технологічної документації, специфікацій для контролю якості, використання аптекою неперевіреної власними зусиллями сировини. Обсяги та специфіка контролю екстемпоральних лікарських засобів відрізняються від таких у промисловому виробництві. Доповідач запропонував запровадити контроль вихідних та допоміжних речовин, офіційні рекомендації з технології виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки, розробити специфікації для екстемпоральних лікарських засобів, ввести в ДФУ відповідну монографію з вимогами до аптечного виготовлення ліків, створити систему реєстрації аптечного скла, а також систему забезпечення якості.

Директор державного підприємства «Український науково-дослідний центр фармації» В.П. Соболевський висвітлив історичні аспекти, стан та перспективи існування екстемпоральної рецептури. Він торкнувся питань розвитку ліко-знавства на Русі та в Росії. Зупинившись на питаннях розвитку аптечної мережі в Україні за роки незалежності, доповідач констатував, що кількість аптек, де виготовляються лікарські засоби, неухильно зменшується, особливо це стосується аптек приватної форми власності. Умови для виготовлення ліків в аптеках не відповідають сучасним вимогам до матеріально-технічної бази. Відсутнє нормативно-правове регулювання, з екстемпорального виготовлення ліків стягується ПДВ, не вирішенні питання постачання аптек зареєстрованими субстанціями, не проводиться необхідне навчання персоналу. Тільки політична воля держави спроможна вирішити ці питання.

Виступ професора Національного фармацевтичного університету А.С. Немченко торкався організаційно-економічних аспектів виготовлення лікарських засобів в аптеках. Екстемпоральні ліки формально віднесені до розряду таких, що не є життєво необхідними, оскільки на них введено ПДВ. У той же час у розвинених країнах понад 100 прописів інфузійних розчинів входять у затверджені стандарти лікування. «Ми повинні відстоювати екстемпоральну рецептуру, яка є певною ланкою в ланцюгу створення лікарських засобів, — зазначила А.С. Немченко. — Прийшов також час переглянути тарифи оплати за внутрішньоаптечне виготовлення лікарських засобів, оскільки ця робота відноситься до категорії вищої кваліфікації».

Професор Т.Г. Ярних у спільній доповіді з професором О.І. Тихоновим (Національний фармацевтичний університет) відмітила, що екстемпоральна рецептура дозволяє зберігати індивідуальний підхід у лікуванні хворих та забезпечувати всі верстви населення ліками. Система належної аптечної практики включає управління якістю, наявність кваліфікованого персоналу, приміщень та обладнання, документації, виробництво, контроль якості продукції та міжоператорський виробничий контроль, самоінспекцію, передбачає відповідну охорону праці та можливість хворих скаржитися. З урахуванням сучасних вимог аптечної системи якості складено проект Правил виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки.

Професор Р.С. Коритнюк (КМАПО ім. П.Л.Шупика) у своєму виступі приділила увагу правилам внутрішньоаптечного виготовлення лікарських засобів (розчинів) для парентерального застосування. Доповідач відмітила, що кафедрам фармакології та лікувальним кафедрам необхідно ширше пропагувати серед лікарів виписування екстемпоральної рецептури, а в системі базового та післядипломного навчання лікарів системно викладати ці питання. Поліпшення стану екстемпорального виготовлення ліків слід розпочати з вирішення нормативних питань забезпечення аптек усіма необхідними субстанціями.

*В.М.Москаленко*, Президент Всеукраїнської аптечної асоціації, у своєму виступі зазначила, що екстемпоральні ліки готують в аптеках усіх розвинених країн світу. Вона висловила думку, що в екстемпорального виготовлення ліків в нашій країні, безумовно, є перспектива розвитку і запевнила учасників конференції у тому, що Всеукраїнська аптечна асоціація зробить для цього все необхідне.

Цікавим був виступ заступника директора приватної виробничої фірми «Ацинус» (виробничої аптеки) з Кіровограда *С.В.Бесєди*. На відміну від багатьох інших фірм фірма «Ацинус» бачить свій шлях у стабільній роботі по виготовленню ліків за екстемпоральною рецептурою. Екстемпоральні ліки в цій аптеці на третину дешевші, ніж ліки заводського виробництва. Виготовлення інфузійних розчинів в аптеці дедалі зростає. За три місяці Кіровоградська Держінспекція та СЕС провели шість планових та вісім позапланових аналізів продукції виробничої фірми «Ацинус». Усі вони відповідали вимогам до якості. Але фірма працює поки що зі збитками, оскільки ПДВ за екстемпоральні ліки становить 16,7 %, а рентабельність — 15 %.

Виконавчий директор Фармацевтичної асоціації України кандидат хімічних наук *В.Т.Чумак* у спільній доповіді з *Ю.П.Спіженком* повідомив, що всього в Україні зареєстровано близько 9 тис. найменувань лікарських засобів. На фармацевтичному ринку обертається близько 12 тис. 500 найменувань, з яких тільки 2 тис. 500 лікарські речовини, решта — різновиди лікарських форм, дозувань та пакувань. Проблема екстемпоральної рецептури ускладнюється тим, що втрачений індивідуальний підхід лікаря до хворого, дві третини лікарів не виписують рецептів взагалі, сільовий маркетинг щодо БАДів відволікає лікаря від основної діяльності, відсутня довідкова інформація для лікаря, низька інформованість населення. Клінічний провізор повинен коригувати призначення лікаря. Особливо хворому потрібні рекомендації щодо можливої заміни лікарського засобу, тому їх повинен давати відповідний фахівець. Необхідний відповідний нормативний документ, що вирішував би ці питання. Однією з найболячіших проблем внутрішньоаптечного виготовлення лікарських засобів є відсутність реєстрації ряду субстанцій, яка може бути вирішена наказом МОЗ України, як це вже було зроблено з допоміжними речовинами.

Емоційним та енергійним був виступ *Л.Г.Горюнової*, голови Правління асоціації аптечних працівників Київської області, яка висвітлила роботу Асоціації по вирішенню наболілих питань, що хвилюють усіх аптечних працівників. Головне питання для працівників аптек, що готують ліки за прописами лікарів, — створення спеціального центру з консультативними, а не контрольними функціями, якому необхідно вмінити в обов'язок підготовку проектів щодо вдосконалення законодавчих питань та стиковку їх між собою, доробку існуючих переліків (рецептурних, безрецептурних, психотропних та інших лікарських засобів) тощо.

У виступі експерта Державного фармакологічного центру професора *О.О.Цурканя* відзначено, що внутрішньоаптечне виготовлення лікарських засобів — це одна з найважливіших ланок фармації як науково-практичної галузі. Воно забезпечує індивідуальний підхід висококваліфікованого лікаря до лікування. Опрацювання пропису сумісною працею лікаря і провізора є найважливішим у первинному процесі створення лікарського засобу у певній лікарській формі. Передача відпрацьованих лікарських форм у промисловість поширює оригінальну номенклатуру промислових підприємств. Найбільш складні фахові питання з технології та контролю якості лікарських засобів виникають під час їх аптечного приготування. Тому екстемпоральна рецептура не тільки створює новий лікарський засіб, але і каталізує розвиток лікознавства. Новий лікарський засіб, відпрацьований у співдружності лікарем та провізором, стимулює і процеси реалізації ліків, а отже, і розвиток галузі.

Підсумовуючи роботу конференції, її організатори закликали практичних аптечних працівників брати більш активну участь у створенні нормативної бази з цих питань.

Важливість конференції, що відбулася, полягає в тому, що вона вперше серйозно узаконила роботу аптек по виготовленню ліків за екстемпоральною рецептурою. Із створенням Державної служби лікарських засобів та виробів медичного призначення МОЗ України, де визначена конкретна особа, що займається вирішенням наболілих аптечних проблем, аптечні працівники завжди зможуть знайти там підтримку, а разом з фармацевтичними асоціаціями всіх рівнів це вже немало.

Нижче публікуємо добірку доповідей, зроблених на конференції.

*Проф. О.О.ЦУРКАН,  
головний редактор журналу*

Надійшла до редакції 10.06.2004.

УДК 614.27

*В.П.СОБОЛЕВСЬКИЙ, директор Державного підприємства  
«Український науково-дослідний центр фармації»*

## **ЕКСТЕМПОРАЛЬНІ ЛІКИ. РУДИМЕНТ МИNUЛОГО ЧИ ОБ'ЄКТИВНА НЕОБХІДНІСТЬ?**

Оскільки лікування хвороб належить до найбільш насущних і стародавніх потреб людини, засади медицини і лікознавства з'явилися вже у первісному суспільстві.

Від самих джерел лікування хвороб нерозривно пов'язано зі створенням і приготуванням ліків, що і стало характерною ознакою аптеки як закладу охорони здоров'я і основою фармацевтичної діяльності. Згодом на цій основі зародилася і розвинулася фармацевтична промисловість, бо саме з традиційної аптечної лабораторії (асистентської) вийшли знані в усьому світі підприємства, такі як «Гедеон Ріхтер» та ін.

Еволюція суспільства, досягнення науки спричинили бурхливий розвиток у ХХ ст. хімічної промисловості, медичних технологій лікування тих чи інших захворювань. Поступово природна сировина для лікарських засобів все більше витіснялася дешевшою і доступнішою синтетичною. В той же час з'явилися нові лікарські форми з вибірковими властивостями впливу не тільки на хворі системи органів, але і на самі хворі органи й окремі клітини. Глобалізація економіки створила передумови бурхливого розвитку промислового виробництва ліків як одного з найстабільніших і високоліквідних шляхів одержання прибутку.

З часом готові лікарські засоби промислового виробництва стали основою лікувального процесу, і, як наслідок, основою діяльності більшості аптек. У той же час неабияке значення в наданні медичної та медикаментозної допомоги населенню країн, що стали на шлях цивілізованого розвитку, мала доступність таких ліків. Отже, процес збільшення номенклатури готових лікарських засобів промислового виробництва та їх частки в аптечному асортименті є закономірним і характерним для більшості країн. І, як правило, цей процес йде на фоні зменшення екстемпоральних лікарських засобів. Проте говорити про тенденцію повної заміни лікарських засобів аптечного приготування на лікарські засоби промислового виробництва, на наш погляд, було б невірно, тому що

лікарські засоби аптечного приготування більш повно враховують індивідуальні особливості хворого, його вік, стан тощо. Перевагою цих ліків є наявність позитивного біоорганічного заряду, а також відсутність консервантів, стабілізаторів, барвників, наповнювачів та інших допоміжних речовин синтетичного походження, які широко використовуються при промисловому виробництві і можуть стати чинниками можливих побічних дій лікарських засобів, тобто ліки аптечного приготування є потенційно більш безпечними для організму людини.

Отже, необхідна виважена політика держави у питаннях встановлення державних гарантій для громадян країни щодо можливості доступу до лікарських засобів аптечного приготування, що повною мірою відповідала б оголошений політиці Всесвітньої організації охорони здоров'я «Фокус на пацієнта», яка проводиться у більшості розвинутих держав.

Яка ж ситуація з аптеками та приготуванням лікарських засобів в Україні?

На час набуття незалежності (станом на 01.01.1992 р.) в Україні налічувувалось 6529 аптек, з них 5519, або 84 %, виготовляли лікарські засоби. Рік у рік загальна кількість аптек постійно зростала в основному за рахунок відкриття нових — приватної форми власності, в той же час кількість аптек, що виготовляють лікарські засоби, значно зменшувалась. Так, у 2002 р. загальна кількість аптек в Україні становила 7783, з них лікарські засоби приготовляли 1397 аптек, а стерильні лікарські засоби — 770, у 2004 р. ці показники відповідно становили 8531, 1207 і 433.

Станом на 01.01.2004 р. з 1207 аптек, що приготовляють екстемпоральні лікарські засоби, 838 були державної та комунальної, а 369 — приватної та колективної форм власності, що становить 15 % від усієї кількості аптек. При цьому кількість недержавних аптек, що займаються виготовленням лікарських засобів, у два рази менша від кількості виробничих аптек державної і комунальної форм власності.

При порівняльному аналізі відстежується тенденція подальшого значного зменшення кількості таких аптек. Так, у 2002 р. серед комунальних і державних аптек лікарські засоби виготовляли 980 аптек, у 2003 р. їх стало 838, тобто на 15 % менше, а відсоток виробничих аптек до загальної кількості комунальних і державних аптек становив 28.

Щодо недержавних аптек (у переважній більшості це приватизовані державні та комунальні аптеки), то у 2002 р. виготовленням лікарських засобів займалися 417 аптек, а у 2003 р. — 369 аптек, тобто на 12 % менше, а їх відсоток до загальної кількості недержавних аптек становив 7,6. Наведені дані свідчать про очевидну диспропорцію між кількістю комунальних і державних аптек, що виготовляли лікарські засоби, і кількістю недержавних виробничих аптек.

У середньому на одну аптеку державної і комунальної форм власності, що виготовляє екстемпоральні лікарські засоби, припадає 56,6 тис. чоловік (з урахуванням аптек недержавної форми власності — 39,6 тис.), що не відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 40 від 19.01.1998 р., згідно з вимогами якої цей показник не повинен перевищувати 40 тис. чоловік.

Отже, очевидна необхідність державного впливу на процеси розвитку аптечних закладів шляхом встановлення мінімальної кількості аптек, які незалежно від форми власності повинні бути готовими до виготовлення лікарських засобів.

Кількість аптек комунальної і державної форм власності, що виготовляють стерильні лікарські засоби в асептичних умовах, а також недержавних аптек останнім часом значно зменшилась.

Зі зменшенням кількості виробничих аптек значно скоротилася номенклатура ліків аптечного виготовлення. Відомо, що Збірник уніфікованих прописів аптечного приготування містить понад 2400 найменувань, з них найбільш

розвісюджених, часто повторюваних — 728. На сьогодні ж в аптеках приготовляють не більше 40 найменувань парентеральних лікарських засобів. Це можна пояснити як об'єктивними, так і значною мірою суб'єктивними причинами.

За даними експресопитування 240 лікарів поліклінік Києва, проведеного Державним підприємством «Український науково-дослідний центр фармації» у червні 2004 р., 90 % практикуючих лікарів використовують або готові використовувати в медичній практиці екстемпоральні лікарські засоби. При цьому критеріями, за якими вони надають перевагу індивідуально приготовленим в аптеках лікарським засобам, 85 % лікарів зазначили вік хворого, 80 % — можливість визначати індивідуальний пропис лікарського засобу, 76 % — перебіг захворювання. В той же час 61 % опитаних лікарів відмітили суттєве зменшення призначень пацієнтам екстемпоральних лікарських засобів. 84 % лікарів пояснюють це збільшенням асортименту готових лікарських засобів промислового виробництва, 54 % лікарів — недоступністю індивідуального приготування у зв'язку з незначною кількістю виробничих аптек, а 38 % лікарів — відсутністю доступної інформації про можливі прописи лікарських засобів індивідуального приготування для призначень при тих або інших симптомах захворювань.

Результати опитування свідчать не тільки про доцільність збереження екстемпоральної рецептури і виробничих аптек, але і визначають можливі напрямки роботи з майбутніми та практикуючими лікарями щодо популяризації прописів лікарських засобів індивідуального приготування в аптеках.

Причинами об'єктивного характеру є:

— прогалини, а в окремих випадках відсутність нормативно-правового регулювання питань, пов'язаних з приготуванням лікарських засобів в аптеках;

— відсутність законодавчо або нормативно визначених окремих понять, таких як виготовлення, серія, реалізація, офіциальні, магістральні та мануальні прописи тощо. Це призводить до вільного їх трактування і відповідно до встановлення державними органами тих або інших не завжди відповідно до вимог, наприклад, встановлення вимог до індивідуального приготування ліків в аптеках аналогічно вимогам до їх промислового виробництва;

— дискримінаційні заходи Уряду щодо аптек порівняно з промисловістю як вітчизняною, так і зарубіжною, наприклад, введення ПДВ на лікарські засоби аптечного виготовлення, що зумовило зростання цін на них не менше як на 18 %;

— відсутність загальних статей у Державній фармакопеї України щодо екстемпоральних лікарських засобів (за винятком порошків);

— відсутність базових основ стосовно можливості медичних призначень екстемпоральних лікарських засобів.

Звичайно, ці та інші об'єктивні фактори є наслідком відсутності політичної волі і позиції держави з цих питань.

Серед причин суб'єктивного характеру слід зазначити такі:

— відсутність необхідної номенклатури субстанцій, зареєстрованих або дозволених в Україні для використання при приготуванні лікарських засобів в аптеках. Причини криються в невідповідності трактування визначеного Законом України «Про лікарські засоби» поняття «лікарський засіб», до якого відносять і активні речовини та їх природні і біологічні комплекси, з яких виготовляються лікарські засоби. Адже лікарськими засобами ці речовини та комплекси стають лише після додаткових операцій з ними, у результаті технологічних процесів, у т.ч. надання певної лікарської форми. Логіка не сприймає автоматичного віднесення до лікарських засобів окремих людських і тваринних органів (кров, селезінка, підшлункова залоза, лікарські рослини, натрію хлорид тощо).

З іншого боку, розрізненість виробничих аптек не дозволяє вирішити корпоративно цю проблему шляхом реєстрації відповідних субстанцій;

— наявність морально та фізично застарілого обладнання й устаткування в аптеках і відсутність нових технологій приготування лікарських засобів, які б дозволили забезпечувати більш вибіркову фармакологічну дію лікарських засобів, зручність при зберіганні та застосуванні;

— порушення професіональних взаємовідносин аптечних та медичних працівників внаслідок самоусунення більшості аптек від проведення об'єктивної інформаційної роботи серед лікарів.

Щодо приготування лікарських засобів в асептичних умовах, то слід зазначити, що, за далеко не повними розрахунками, мінімальна річна потреба в інфузійних розчинах в Україні становить близько 50 млн. флаконів. Насамперед, це різні концентрації розчинів глукози, новокаїну, натрію хлориду, натрію гідрокарбонату та ін. Певну частку ринку інфузійних розчинів у флаконах займають лікарські засоби промислового виробництва. Постійне бажання прискорити збільшення цієї частки і призводить до конфлікту між економічними інтересами фармацевтичних промислових підприємств і аптек. Проте практика медикаментозного забезпечення лікувального процесу засвідчує певні переваги парентеральних лікарських засобів аптечного виготовлення, а саме:

— оперативність та гнучкість системи забезпечення за необхідною номенклатурою і в необхідних обсягах;

— мінімізація побічних дій внаслідок відсутності консервантів;

— виготовлення лікарських засобів, які не виробляються промисловістю, та забезпечення можливості індивідуального підходу при призначенні лікарського засобу конкретному хворому;

— економія коштів.

Можливість застосування лікарського засобу характеризується трьома основними показниками: його якістю, ефективністю та безпечністю. Не підлягає запереченню той факт, що лікарський засіб незалежно від того, вироблений він в умовах аптеки чи є продуктом промислового виробництва, повинен бути придатним для застосування згідно з призначенням і не зашкодити хворому. Саме на це спрямовані вимоги Закону України «Про лікарські засоби», Державної фармакопеї України, Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібної торгівлі ними. Більше того, враховуючи, що основним змістом системи GMP є правила і вимоги до організації виробництва і контролю якості лікарських засобів, на питання, чи можуть бути застосовані окремі вимоги GMP в умовах аптеки, можна а priori відповісти з певними застереженнями позитивно.

Постановка питання про необхідність поширення вимог GMP повною мірою на приготування лікарських засобів в аптеках, на наш погляд, є некоректною. Адже і в документах ЄС відсутні такі вимоги.

Не вдаючись до специфіки технологій виготовлення ліків в аптечних умовах, яка має відмінності від заводської технології, зупинимося на питаннях загального організаційного порядку.

Як зазначали О.Є.Ніфант'єв та Є.О.Ніфант'єв у книзі «Надлежаща промисловственна практика в вопросах и ответах» (М.: Ель Фармі, 2002. — С. 7), «GMP — це насамперед філософія, ідеологія виробництва ліків, яка складається з кількох складових: персоналу, технології, документації і, в останню чергу, обладнання. Причому акцент на техніці, який вважається сьогодні головним, в принципі є невірним. Можна мати суперобладнання і ніякого GMP не мати.»

Належна виробнича практика як система, що підлягає широкому впровадженню, має два основних проблемних аспекти: психологічний і економічний. Що на етапі її широкого впровадження важливіше, сказати важко.

І чи мають аптеки всі умови, щоб працювати за системою GMP? Чи є причини, які стримують просування процесу виготовлення лікарських засобів, наближаючи його до системи належної практики виробництва? Так, є.

Ці причини складаються з кількох чинників об'єктивного і суб'єктивного характеру. До перших слід віднести приміщення, устаткування, сировину та допоміжні речовини і матеріали, у т.ч. тару, технологію виготовлення, підготовку повітря і води.

До проблем суб'єктивного характеру належать: психологічний бар'єр, інертність, звичка працювати в умовах, що склалися протягом десятків років; спосіб організації праці; кваліфікаційний рівень персоналу; ставлення працівників до своїх обов'язків; мотивація праці.

Згідно з інформацією Державного фармакологічного центру про підозрювану побічну дію (ПД) інфузійних розчинів промислового і аптечного виготовлення із зареєстрованих ПД у період 2000—2003 рр. 136 випадків підозрюваної ПД лише чотири відносяться на адресу аптечного виготовлення, з яких один кваліфікується як «серйозний», решта — «несерйозні». По розчинах промислового виробництва «серйозними» визнано 36 випадків. Це засвідчує, що проблеми якості існують для всіх виробників фармацевтичної продукції.

Матеріально-технічна база більшості виробничих аптек залишилася на рівні 60-х—80-х років ХХ ст. Окрім керівники міжлікарняних аптек з чималим обсягом виготовлення інфузійних розчинів намагаються самотужки провести реконструкцію, вирішити питання придбання і встановлення повіtroочисного обладнання, потрібних фільтрів, мийних машин, іншого устаткування з метою наближення до умов виробництва за системою GMP. Проте така «самодіяльність» може призвести лише до значних фінансових витрат без очікуваної віддачі, тому що в даному разі відсутній професійний рівень проектування реконструкції, експертизи і валідації процесів та устаткування.

Отже, для збереження і розвитку аптек, які займаються виготовленням лікарських засобів, необхідні:

— чітка і зрозуміла державна політика відносно екстемпоральних лікарських засобів, котра повинна враховувати інтереси хворих і лікувально-профілактичних закладів, аптечних працівників, зaintягтих у виготовленні ліків, сприяти зацікавленості суб'єктів господарювання у відкритті виробничих аптек. Вирішення проблеми розвитку матеріальної бази аптечного виготовлення ліків, особливо міжлікарняних аптек, потребує значних матеріальних вкладень, які вплинутимуть на рівень ціни на екстемпоральні ліки. Державна політика щодо екстемпоральних ліків необхідна також і тому, що це пов'язано з медичною і фармацевтичною освітою, з сучасною фармакотерапією, з національною культурою, а загалом, і з національною безпекою держави;

— нормативне врегулювання співвідношення виробничих і невиробничих аптек незалежно від їх форм власності;

— розробка та затвердження нормативно-правових документів, які регламентують діяльність виробничих аптек;

— відміна ПДВ на екстемпоральні лікарські засоби;

— розроблення та внесення до Державної фармакопеї України окремих фармакопейних статей на екстемпоральні лікарські засоби;

— видання збірника фармацевтичних термінів та уніфікованих прописів екстемпоральних лікарських засобів та надання їм статусу офіційних;

— поліпшення інформаційної роботи безпосередньо аптечними працівниками, що сприятиме поширенню лікарями медичних призначень екстемпоральних ліків хворим;

— концентрація виготовлення лікарських засобів в аптеках, які мають для цього відповідні умови. Робота решти аптек може базуватися на умовах контракту;

— об'єднання виробничих аптек у професійні громадські організації, що сприятиме активному відстоюванню та лобіюванню їх інтересів.

Багатовіковий досвід аптечного виготовлення лікарських засобів, який значно перевищує досвід їх промислового виробництва, дозволив виробити внутрішньоаптечну систему гарантування якості лікарських засобів. Ці дві гілки галузі повинні доповнювати одна одну, розвиватись та удосконалюватись паралельно.

Надійшла до редакції 10.06.2004.

УДК 614.27

*В.М.МОСКАЛЕНКО, Президент Всеукраїнської аптечної асоціації*  
**ДО ПИТАННЯ ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ  
В УМОВАХ АПТЕКИ**

І науковці, і практичні фармацевтичні працівники України ведуть постійні дискусії про напрям подальшого розвитку фармації та моральні аспекти забезпечення населення ліками на шляху до ринку. Серед цих питань особливу увагу привертає майбутнє виробничої аптеки.

Ще з часів Галена аптека була, є і буде найважливішою ланкою фармації при всіх формах економіки та власності в суспільстві, а професія фармацевта завжди лишатиметься престижною. Зрозуміло, що реформування і подальший розвиток системи охорони здоров'я в Україні вимагає певних змін в організації діяльності аптечної служби.

Аптеки сьогодні не можуть підтримувати сталість свого функціонування без внесення змін і застосування нових методів управління та організації усіх виробничих процесів, які повинні бути нормовані відповідними актами законодавчого та нормативного характеру. Сучасна аптека повинна бути органічним поєднанням фармацевтичного маркетингу, менеджменту, ергономіки, фармакотерапії, фармацевтичної інформатики та ін., проте всі ми розуміємо, що вона не з'явилася на голому місці. Не можна під політичні гасла нашого часу зруйнувати все позитивне, що було накопичено у фармації за попередній період.

Соціальна спрямованість аптечної служби не повинна поступатися комерції, конкуренції, прибутковості сумнівного походження та іншим атрибутам «розвинутого капіталізму».

Незважаючи на все більш широке впровадження в номенклатуру аптек готових лікарських засобів, індивідуальність лікування вимагає впровадження сучасних технологічних новацій і в екстемпоральне виготовлення ліків, бо значна кількість стабілізаторів, консервантів, формоутворювачів у препаратах промислового виробництва небажана для великої групи пацієнтів.

Нині у світі простежується тенденція до зростання екстемпорального виготовлення лікарських препаратів. Так, в аптеках США, Німеччини та інших країн поряд з розвитком промислового виробництва ліків розвивається їх аптечне виготовлення з урахуванням індивідуального ставлення до кожного пацієнта-відвідувача.

За повідомленням Міжнародної Фармацевтичної Федерації, практика виготовлення ліків в умовах аптеки поширена в Європі та Америці. Винятком є аптеки Португалії, де така послуга відсутня. У той же час в ряді країн: Австрії, Фінляндії, Франції, Німеччині, Великобританії, Угорщині, Японії, Австралії

та ін. — всі аптеки надають повний спектр послуг, у т. ч. і виготовлення ліків в умовах аптеки.

На нашу думку, в Україні немає причин для хвилювання щодо зникнення виробничих аптек, оскільки мережа таких аптечних закладів зберіглась. До того ж прийнята Постанова Кабінету Міністрів України № 40 від 19.01 1998 р. «Про затвердження нормативів мінімального забезпечення населення державними та комунальними закладами охорони здоров'я, що здійснюють реалізацію лікарських засобів», яка визначає кількість виробничих аптек на відповідну кількість населення, проте виконавця вимог цього документа знайти сьогодні неможливо. А самі аптеки, які через нестачу фінансів неспроможні змінити становище на краще в технологічному процесі, йдуть найлегшим шляхом — закривають виробничі відділи. На сьогодні лише окремі аптеки виготовляють ін'єкційні розчини і то, мабуть, до отримання ліцензії.

Досі не вирішенні питання практичного здійснення процесу технології — в Україні вкрай мало зареєстрованих субстанцій і, якщо для промисловців ці питання частково вирішенні відповідним наказом — вищезазначені речовини дозволені для використання в технологічному процесі, то для ліків аптечного виготовлення це невирішена проблема. Крім того, постійні висловлювання про невідповідну якість аптечної продукції на сторінках професійних газет та журналів не додають позитивних емоцій ані її виготовлювачам, ані споживачам. У той же час про якість промислової продукції невідомо майже нічого. Лише з окремих повідомлень можна зробити висновок, що в Україні з якістю ліків масового виготовлення далеко не все гаразд.

Всеукраїнська аптечна асоціація вважає за необхідне зберегти історичну функцію аптеки в Україні — її виробничу діяльність. Для вирішення цієї проблеми керівники аптек повинні зосередитись на підвищенні матеріально-технічної бази процесу технології ліків; керівники комунальних аптечних мереж (адже в основному саме там зосереджені аптеки з виробничими функціями) — проаналізувати матеріально-технічне оснащення таких аптечних закладів, можливо, дещо скоротивши їх перелік, і зосередити фінансові можливості на модернізації технологічних процесів.

Певну допомогу у вирішенні проблеми фармацевтична спільнота чекає і від Державної служби лікарських засобів та виробів медичного призначення. Адже фахові фармацевтичні працівники України до цього часу не мають нормативного документа щодо виготовлення ліків в умовах аптеки. Існуючий нині «союзний варіант» не задоволяє перевіряючих і, зрештою, це викликає конфліктні ситуації.

Взагалі слід відмітити, що Державна служба на сьогодні добре виконує контролючі функції, але чи тільки в цьому суть її діяльності? Непогано було б запозичити досвід у Росії, де в Думу подано законопроект, пов'язаний зі зниженням податкових ставок для виробничої діяльності аптек з відділами екстемпоральної рецептури. Ця процедура спрямована на підвищення прибутковості аптек. У законопроекті пропонується всі операції щодо виготовлення і подальшої реалізації аптеками лікарських засобів населенню, у т. ч. за безоплатними та пільговими рецептами, незалежно від форми грошових розрахунків, віднести до діяльності, яка належить до оподаткування податком на внесений дохід.

Збереження виробничих аптек — питання державної ваги. Це, якщо поглядитися з точки зору національної безпеки, — життєва необхідність, тому, на погляд Всеукраїнської аптечної асоціації, у подальшому, дискусії повинні бути спрямовані на всіляку підтримку та розвиток аптек по виготовленню екстемпоральної рецептури.

*O.І.ТИХОНОВ, д-р фармац. наук, проф., Т.Г.ЯРНИХ, д-р фармац. наук, проф.*  
*Національний фармацевтичний університет*

## **СУЧАСНИЙ СТАН І ПЕРСПЕКТИВИ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ПРИГОТУВАННЯ ЛІКІВ В УМОВАХ АПТЕК**

Сьогодні великого значення набуває проблема оптимізації та раціоналізації аптечного приготування (виготовлення) і відпуску лікарських засобів за індивідуальними прописами. Проте у зв'язку з існуючим законодавством про оподаткування в переважній більшості випадків виробничі відділи стали для аптек збитковими: витрати на їх утримання покладаються на інші відділи. Певні труднощі виникли і з забезпеченням аптек лікарськими субстанціями. До того ж значно застаріла матеріально-технічна база аптек, яка потребує переоснащення сучасним малогабаритним обладнанням і засобами малої механізації.

Негативно відбувається на виробничій функції аптек відсутність низки законодавчих документів, які нормують вимоги до приготування екстемпоральних лікарських препаратів.

Однак і припиняти аптечне виготовлення ліків не можна, оскільки реально існує потреба в лікарських препаратах, що приготовляються в аптеках. Аптечне виготовлення ліків не становить конкуренції їх промисловому виробництву, бо аптека приготовляє, в основному, лікарські препарати, що не випускаються промисловістю: нестійкі при тривалому зберіганні, а також ті, що мають складну композицію та індивідуальні дозування.

Основною перевагою екстемпоральних препаратів є те, що вони дають можливість додержуватися індивідуального підходу до лікування хворого, а також їх низька вартість, що робить їх доступними для широких верств населення. Тому сьогоднішній аптекі необхідні певні пільги і підтримка з боку держави.

Поряд із зазначеними вище проблемами слід відмітити, що екстемпоральне приготування ліків — надзвичайно складний і непростий технологічний процес.

На провізора і фармацевта покладена відповідальність за приготування якісного препарату за прописом лікаря відповідно до правил аптечної технології з урахуванням теоретично обґрутованого способу їх приготування та аналізу фізико-хімічної та фармакологічної сумісності інгредієнтів. Тому гарантією високої якості екстемпоральних лікарських препаратів є нормування умов і технологічного процесу їх приготування, тобто необхідно контролювати всі стадії виробництва — від початкового до кінцевого моменту виконання кожної технологічної операції, послідовність їх переходу і зв'язок між ними.

Здійснюючи контроль за виробництвом лікарських препаратів, держава встановлює єдині вимоги і відповідні норми якості до лікарських засобів, допоміжних речовин та матеріалів. У більшості країн ці вимоги представлені стандартами Належної Практики.

Практично всі аптеки провідних країн світу з високорозвинutoю фармацевтичною промисловістю готують екстемпоральні лікарські препарати. Аптечне і промислове виробництво ліків у цих країнах доповнюють одне одного, розвиваються і вдосконалюються паралельно. Дані про екстемпорально виготовлені ліки в аптеках провідних країн світу, а також частку продукції країн — виробників готових лікарських засобів на фармацевтичному ринку України наведено в табл. 1.

Як приклад розглянемо практику фармації у Данії. Уся робота датських аптек базується на критеріях якості лікарського забезпечення населення і на

Таблиця 1

*Практика фармації у світі: аптечне і промислове виробництво лікарських препаратів  
(за даними компанії «Бізнес Кредит ЕлСіАТ», 2001 р., International Pharmacy Journal, 2001 р.)*

Країна	Середня площа однієї аптеки, м <sup>2</sup>	Кількість аптек, що готують лікарські препарати екстемпорально	Частка продукції провідних країн — виробників готових лікарських препаратів на фармацевтичному ринку України, %
Австралія	127	Всі	—
Австрія	200	»	6,4
Великобританія	—	»	3,7
Данія	470	»	—
Іспанія	70	»	1,6
Канада	455	Деякі	0,8
Люксембург	120	Всі	—
Нідерланди	240	»	1,5
Німеччина	165	»	16,7
Норвегія	270	Більшість	—
Польща	150	»	4,7
Португалія	85	Немає	—
США	—	Більшість	4,6
Угорщина	80	Всі	8,0
Фінляндія	104	»	2,3
Франція	80	»	9,3
Хорватія	100	»	1,2
Швейцарія	217	Більшість	1,8
Швеція	300	Деякі	2,1
Японія	87	Всі	1,5

етичних критеріях. Головне — орієнтація на потребу пацієнтів, а не на товар, який необхідно продати.

В аптеках Данії зазвичай пацієнт знаходиться біля прилавка один, за ним немає ніякої черги і він спокійно може одержати у фармацевта будь-яку необхідну інформацію. Ця можливість конфіденціальної бесіди пацієнта з фармацевтом закріплена законодавчо і неухильно виконується в усіх аптеках країни.

Рецепт в аптеку може надходити не лише від пацієнта. Лікар також може надсилати рецепт факсом або електронною поштою, і тоді пацієнт має прийти до аптеки і забрати вже приготовлений лікарський засіб.

Обробка рецептів, зокрема перевірка доз і сумісності інгредієнтів, здійснюється за допомогою комп’ютера. Комп’ютерна програма попереджує про можливі взаємодії з іншими препаратами (система перевіряє всі рецепти, що були виписані пацієнту за останніх два місяці). Якщо дозування або сумісність інгредієнтів викликає сумнів, то фармацевт віддає рецепт на перевірку провізору, який вирішує дану проблему сам або разом з лікарем, що виписав цей рецепт.

Уся робота аптек орієнтується на вимоги, що ставляться GPP («Належна Аптечна Практика»).

Виробництво лікарських засобів в аптеках країн Європейської співдружності здійснюється згідно з такими документами: «Вимоги до виробництва лікарських засобів, на які не поширюється офіційна реєстрація для обігу на ринку і які приготовляються екстемпорально або про запас», «Вимоги до виробництва лікарських засобів в асептических умовах з використанням закритих методів». У наведених документах відображені поточний стан справ, який не є бар’єром для технічних інновацій або інших удосконалень.

Структура зазначених документів складається з дев’яти частин: 1 — управління якістю, 2 — персонал, 3 — приміщення й обладнання, 4 — документація, 5 — виробництво, 6 — контроль якості, 7 — виробничі контракти, 8 — скарги, 9 — самоінспекція. У кожному з розділів у загальних рисах сформульовано прин-

цип, орієнтований на забезпечення того аспекту якості, якому присвячений цей розділ, і наведено текст правил, викладених настільки докладно, щоб виробники могли розуміти їх суть і дотримуватися при реалізації цього принципу.

Додержання високих вимог в окремо взятій аптекі, навіть у країнах ЄС, вимагає значних витрат і заличення великих ресурсів. Аптеки укладають угоди для:

- закупівлі обладнання, наприклад технологічних ліній, які можуть зберігатися на базі однієї із сторін, а використовуватися для потреб усіма сторонами — учасницими відповідної угоди;
- контролю якості продукції за окремими показниками в сторонніх лабораторіях, а також загальної закупівлі обладнання й утримання лабораторій;
- реалізації продукції стороннім організаціям (лікарням), аптечні підрозділи яких не виробляють продукцію даного виду, тощо.

На сьогодні якість приготування лікарських форм в умовах аптек в Україні нормується Державною фармакопеєю України і відповідними наказами Міністерства охорони здоров'я України, що регламентують виробничі процеси аптек: санітарні вимоги до приміщень, обладнання, персонал, технологічні стадії, упаковку, маркування, контроль якості ліків (див. табл. 2).

На жаль, у Державній фармакопеї України наведені вимоги щодо приготування ex tempore в умовах аптеки лише для порошків. Технологія рідких лікарських форм має нормативне обґрунтування у вигляді наказу МОЗ України № 197 від 07.09.1993 р. При приготуванні ж інших лікарських форм аптеки керуються ДФ СРСР XI видання, а також навчально-методичною та довідковою літературою. Тому розробка єдиного документа «Вимоги до приготування (виготовлення) нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» з урахуванням основних положень документів PIC/S («Виготовлення лікарських засобів в аптеках») і національних вимог є актуальною і своєчасною.

На кафедрі аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету створено науково-методичні рекомендації щодо приготування екстемпоральної рецептури рідких, м'яких, твердих, стерильних та асептических лікарських форм в умовах аптеки (технологія, застосування), які схвалені ПК «Фармація» МОЗ України і АМН України (протокол № 21 від 20.03.2002 р.) і погоджені в МОЗ України, а також підготовлено проекти настанов щодо вимог до приготування (виготовлення) нестерильних та стерильних лікарських засобів в умовах аптек.

Зміст проекту настанови «Вимоги до приготування (виготовлення) нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» наведено у додатку 1.

Ця настанова містить загальні положення та вимоги щодо управління якістю; персоналу; приміщені; обладнання; документації; лікарських та допоміжних матеріалів; упаковки; санітарної підготовки аптечного виробництва; порядку контролю за дотриманням санітарних вимог; технології та контролю якості екстемпоральних лікарських засобів (за всіма видами лікарських форм). До настанови включено також розділи «Скарги», «Самоінспекція», «Охорона праці» та Додатки.

На відміну від документів PIC/S у настанову включено ще три розділи, в яких наведено загальні інструкції щодо приготування твердих, рідких та м'яких лікарських форм в умовах аптек. Вони мають таку структуру: принцип, загальні правила, обладнання, технологічний процес, контроль якості відповідних лікарських форм, що приготовляються за магістральними прописами та за вимогами лікувально-профілактичних закладів.

У розділі 6 наведено правила технології до твердих лікарських засобів, які приготовляють в аптеках. До них належать порошки та збори. Вони являють собою механічні суміші подрібнених різноманітних лікарських речовин (дрібно-

дисперсні системи — порошки) або лікарської рослинної сировини (грубодисперсні системи — збори).

Найбільш розповсюджену групою лікарських засобів екстемпоральної рецептури є рідкі лікарські засоби (РЛЗ). Правила до їх технології наведені у розділі 7.

Правила приготування м'яких лікарських засобів: лініментів, мазей, гелів, паст, які приготовляються в умовах аптек екстемпорально за магістральними прописами або як внутрішньоаптечна заготовка, наведено в розділі 8.

Довідковий матеріал наведено у Додатках А—К.

Додаток L містить екстемпоральні прописи порошків та зборів, вони систематизовані за нозологічними групами.

Додаток М містить прописи РЛЗ для зовнішнього і внутрішнього застосування на водних і неводних розчинниках, систематизованих відповідно до

Таблиця 2

*Нормативні документи, що встановлюють вимоги до приготування екстемпоральних ліків в умовах аптек України*

Стадії аптечного приготування лікарських препаратів	Нормативні документи, що регламентують якість приготовлених ліків
<b>Допоміжні роботи</b> Перевірка правильності прописування рецептів та вимог лікувально-профілактичних закладів; сумісності ліків, що входять до складу лікарських засобів; відповідності прописаних доз віку хворого	<ul style="list-style-type: none"><li>— Наказ МОЗ України № 117 від 30.06.94 р. «Про порядок виписування рецептів та відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек»</li><li>— Наказ МОЗ України № 356 від 18.12.97 р. «Про затвердження Порядку обігу наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів у державних і комунальніх закладах охорони здоров'я України»</li><li>— Державна фармакопея України (ДФУ)</li><li>— Наказ МОЗ України № 139 від 14.06.93 р. «Про затвердження Інструкції по санітарно-протипідемічному режиму аптек»</li></ul>
<b>Підготовка виробничих приміщень, обладнання, особиста гігієна персоналу, асептичні умови; додержання санітарних норм і правил, санітарно-гігієнічного і протиепідемічного режимів, правил асептики приготування ліків, фармацевтичного порядку</b> <b>Технологічний процес</b> Умови, послідовність операцій і режими додержання лікарського препарату	<ul style="list-style-type: none"><li>— ДФУ, ДФ СРСР XI видання</li><li>— Наказ МОЗ України № 197 від 07.09.93 р. «Про затвердження Інструкції по приготуванню в аптеках лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем»</li><li>— Інформаційні листи</li><li>— Методичні рекомендації</li><li>— ДФУ</li><li>— Наказ МОЗ України № 117 від 30.06.94 р. «Про порядок виписування рецептів та відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек»</li><li>— Наказ МОЗ України № 356 від 18.12.97 р. «Про затвердження Порядку обігу наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів у державних і комунальніх закладах охорони здоров'я України»</li><li>— ДФУ</li><li>— Наказ МОЗ України № 44 від 16.03.93 р. «Про організацію зберігання в аптечних установах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення»</li><li>— ДФУ</li><li>— Проект наказу МОЗ України «Про затвердження Інструкції про забезпечення якості лікарських засобів, що виробляються в аптеках, та основні вимоги до їх виробництва та контролю» (опублікований для обговорення в «Щотижневику „Аптека“, № 5 (367) від 10 лютого 2003 р.)</li></ul>
<b>Упаковка, маркування, відпуск</b>	
<b>Зберігання</b> Забезпечення строків та умов зберігання в аптекі лікарських засобів відповідно до їх фізико-хімічних властивостей	
<b>Контроль якості</b> Контролюються всі стадії приготування лікарської форми	

## Додаток 1

Зміст проекту настанови «Вимоги до приготування (виготовлення) нестерильних лікарських засобів в умовах аптек»

### Вступ

#### 1. Сфера застосування

#### 2. Нормативні посилання

#### 3. Визначення

#### 4. Позначення і скорочення

#### 5. Належна аптечна практика

##### 5.1. Управління якістю

##### 5.2. Персонал

##### 5.3. Приміщення та обладнання

###### Загальні вимоги

###### Виробничі приміщення

###### Складські приміщення

###### Приміщення по контролю якості

###### Допоміжні приміщення

###### Обладнання

##### 5.4. Документація

###### Загальні вимоги

###### Основна необхідна документація

###### Технологічні інструкції

###### Інші інструкції (методики, процедури)

###### Протоколи (виробничі записи, журнали)

###### Додаткова документація

##### 5.5. Лікарські та допоміжні речовини і матеріали

##### 5.6. Упаковка

##### 5.7. Санітарні вимоги до приготування (виготовлення) нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки

###### Санітарна підготовка приміщень та устаткування

###### Санітарна підготовка персоналу

###### Санітарна підготовка допоміжних матеріалів та упаковки

##### 5.8. Приготування (виготовлення) нестерильних лікарських засобів в умовах аптек

###### Загальні вимоги

###### Запобігання перехресному забрудненню

###### Перевірка придатності

###### Виробничі операції

###### Пакувальні операції

###### Матеріали та продукти, не дозволені до використання, відновлені (перероблені) та повернені

##### 5.9. Контроль якості

###### Загальні вимоги

###### Відмінний контроль сировини та матеріалів

###### Внутрішньоаптечний контроль якості лікарських засобів

##### 5.10. Скарги

##### 5.11. Самоінспекція

##### 5.12. Охорона праці

#### 6. Інструкція щодо приготування твердих лікарських засобів в умовах аптек

##### 6.1. Порошки

###### Загальні правила

###### Обладнання

###### Технологічний процес

###### Контроль якості

###### Умови і термін зберігання

##### 6.2. Збори

#### 7. Інструкція щодо приготування рідких лікарських засобів в умовах аптек

##### 7.1. Рідкі лікарські засоби

###### Загальні правила

###### Обладнання

###### Технологічний процес

###### Контроль якості

###### Умови і термін зберігання

##### 7.2. Водні витяжки з лікарської рослинної сировини

##### 7.3. Концентровані розчини

#### 8. Інструкція щодо приготування м'яких лікарських засобів в умовах аптек

##### 8.1. Лініменти та мазі

###### Загальні правила

###### Обладнання

###### Технологічний процес

###### Контроль якості

##### 8.2. Супозиторії

##### Додаток А-К. Довідкові матеріали

##### Додаток L. Екстемпоральна рецептура твердих лікарських засобів

##### Додаток М. Екстемпоральна рецептура рідких лікарських засобів

##### Додаток N. Екстемпоральна рецептура м'яких лікарських засобів

##### Додаток O. Бібліографія

дисперсологічної класифікації, які включають істинні розчини, розчини високомолекулярних речовин і гетерогенні дисперсні системи: суспензії, емульсії та водні витяжки з лікарської рослинної сировини.

Додаток N містить прописи м'яких лікарських засобів. Прописи систематизовані за видами лікарських форм (мазі, пасти, лініменти, супозиторії) і відповідно до дисперсологічної класифікації — за типами дисперсних систем.

На допомогу працівникам аптек на кожний пропис наведено оптимальний варіант технології (з паспортами письмового контролю), оформлення до відпуску і застосування препаратів.

Матеріал, наведений у Додатках L, M, N, розглядається як початковий етап роботи зі стандартизації технології екстемпоральної рецептури.

Приготування стерильних і асептичних лікарських препаратів вимагає особливих умов. Це пов'язано зі способом їх застосування або властивостями. Наявність в них мікроорганізмів може призвести до інфікування організму, а

отже, — до важких наслідків. Найважливішою складовою технологічного процесу всіх ін'єкційних та інфузійних лікарських засобів є організація роботи в асептичних умовах і стерилізація. Тому при приготуванні стерильних лікарських засобів передбачаються більш жорсткі вимоги до приміщень (включаючи класи їх чистоти), систем забору повітря, одягу персоналу, роботи зі специфічним обладнанням, лікарськими, допоміжними речовинами та матеріалами.

Асептичне приготування (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек має додатково ряд особливостей, зокрема приготування препаратів малими партіями з коротким (не більше 24 годин) чи середньої тривалості (до 1 місяця) терміном придатності. У зв'язку з цим і підходи до контролю якості препаратів з коротким терміном придатності також мають деякі особливості.

В Україні на сьогоднішній день немає документації, яка б регламентувала технологічний процес приготування стерильних лікарських засобів в умовах аптек, та методики контролю якості конкретних прописів.

Ця настанова складена з урахуванням рекомендацій по розробці національної моделі стандартів НАП. Вона включає вимоги до всіх аспектів аптечного виробництва та інструкцій щодо правил приготування стерильних екстемпоральних лікарських засобів. Зміст настанови «Вимоги до приготування (виготовлення) стерильних лікарських засобів в умовах аптек» наведено в додатку 2.

У розділі 5 «Приготування стерильних лікарських засобів в умовах аптек» викладено загальні питання і вимоги до управління якістю, персоналу, примищень, обладнання, документації, лікарських та допоміжних речовин, упаковки та матеріалів, контролю якості, а також санітарні вимоги до приготування стерильних та асептичних лікарських засобів. При написанні цього розділу були враховані основні положення документів PIC/S «Recommendation on sterility testing», «Recommendation on the validation of aseptic processes» і національні вимоги (наказ МОЗ України № 139 від 14.06.93 р. «Про затвердження Інструкції по санітарно-протиепідемічному режиму аптек»). У розділі 5.4. «Документація» та в Додатку D наведено зміст і зразок оформлення технологічної інструкції на приготування стерильних лікарських засобів дрібними серіями в умовах аптек.

У розділах 6, 7, 8 наведено загальні інструкції щодо приготування інфузійних, ін'єкційних розчинів, очних лікарських форм та лікарських форм з антибіотиками. Вони включають принцип, загальні правила, обладнання, технологічний процес і контроль якості відповідних лікарських форм, що виготовляються за магістральними прописами та замовленнями ЛПЗ. Довідковий матеріал, який стосується технології, подано в Додатку J.

До настанови включено також екстемпоральну рецептуру (див. Додатки К, L, M).

У Додатку К наведено екстемпоральні прописи лікарських засобів для парентерального застосування, у Додатку L — очних лікарських засобів, у Додатку М — лікарських форм з антибіотиками. На кожний пропис подано оптимальний варіант технології з паспортами письмового контролю, методики якісного та кількісного аналізу, а також зразок оформлення відпуску і застосування препаратів. Лікарські препарати систематизовані за фармакологічною дією.

У Додатку «Бібліографія» наведено перелік європейських документів, документів PIC/S, ВООЗ та наказів МОЗ України, що нормують аптечну діяльність.

Запропоновані документи розроблено для здійснення методичної допомоги аптечним закладам. На нашу думку, поетапне введення принципів та правил, викладених у проектах настанов як обов'язкових, повинно здійснюватися в установленому порядку протягом певного перехідного періоду (індивідуально для кожного аптечного закладу згідно з графіком).

## Додаток 2

Зміст проекту настанови «Вимоги до приготування (виготовлення) стерильних лікарських засобів в умовах аптек»	
Передмова	5.9. Контроль якості
Вступ	Загальні вимоги
1. Сфера застосування	Вхідний контроль сировини та матеріалів
2. Нормативні посилання	Внутрішньоаптечний контроль лікарських засобів
3. Визначення	6. Інструкція щодо приготування в умовах аптек лікарських засобів для парентерального застосування
4. Позначення і скорочення	Загальні вимоги
5. Приготування (виготовлення) стерильних лікарських засобів в умовах аптек	Обладнання
5.1. Управління якістю	Технологічний процес
Державний контроль якості	Стабілізація розчинів
5.2. Персонал	Ізотонування розчинів
5.3. Приміщення	Фільтрування, дозування, закупорювання
Загальні вимоги	Стерилізація розчинів
Виробнича зона	Контроль якості
Допоміжні зони	Оформлення
5.4. Обладнання	Контроль при відпуску
Загальні вимоги	Умови і термін зберігання
Метрологія	7. Інструкція щодо приготування очних лікарських форм в умовах аптек
5.5. Документація	Загальні вимоги
Основна необхідна документація	Обладнання
Технологічні інструкції	Технологічний процес
Інші інструкції (процедури, методики)	Контроль якості
Протоколи (виробничі записи, журнали)	Умови і термін зберігання
Додаткова документація	8. Інструкція щодо приготування лікарських форм з антибіотиками в умовах аптек
5.6. Лікарські та допоміжні речовини	Загальні вимоги
5.7. Упаковка та допоміжні матеріали	Обладнання
5.8. Санітарні вимоги до приготування (виготовлення) стерильних та асептических лікарських засобів в умовах аптеки	Технологічний процес
Підготовка персоналу	Контроль якості
Підготовка приміщень	Умови і термін зберігання
Підготовка обладнання	9. Інструкція щодо приготування лікарських форм з антибиотиками в умовах аптек
Підготовка лікарських та допоміжних речовин	Загальні вимоги
Підготовка допоміжних матеріалів та таро-закупорювальних засобів	Обладнання
Порядок контролю за дотриманням санітарних вимог при приготуванні стерильних та асептических лікарських засобів	Технологічний процес
Бактеріологічний контроль	Контроль якості
	Умови і термін зберігання
	Додатки А-Н. Довідкові матеріали
	Додаток К. Екстремпоральна рецептура парентеральних лікарських засобів
	Додаток L. Екстремпоральна рецептура очних лікарських засобів
	Додаток М. Екстремпоральна рецептура лікарських засобів з антибіотиками
	Додаток N. Бібліографія

## Висновки

- Проаналізовано сучасний стан екстремпорального приготування (виготовлення) ліків в умовах аптек в Україні та провідних країнах світу.
- Висвітлено найважливіші проблеми, які негативно відбуваються на виробничій функції вітчизняних аптек: труднощі із забезпеченням субстанціями, переоснащенням сучасним малогабаритним обладнанням і засобами малої механізації, відсутність системи стандартів, які нормують вимоги до приготування екстремпоральних лікарських препаратів.
- Розроблено та запропоновано для впровадження в практичну роботу аптечних закладів науково-методичні рекомендації щодо приготування екстремпоральної рецептури різноманітних лікарських форм, а також проекти настанов щодо вимог до приготування (виготовлення) нестерильних та стерильних лікарських засобів в умовах аптек.

Надійшла до редакції 10.06.2004.

## **СУЧASNІ ТЕХНОЛОГІЇ ТА ПРОБЛЕМИ ВИГОТОВЛЕННЯ СТЕРИЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В АПТЕКАХ**

Нині до 70 % країн світу виготовляють лікарські засоби в умовах аптеки. В середньому за останніх два роки екстреморальна рецептura в Західній Європі зросла на 14 %. Це свідчить про певні переваги екстреморальної рецептури перед готовими лікарськими засобами. Якщо останні дали можливість прискорити медикаментозне забезпечення населення, то екстреморальна рецептura дозволяє здійснювати індивідуальний підхід до лікування пацієнта з урахуванням його психотипу, віку, маси, статі, супутніх захворювань тощо.

Певне місце в екстреморальній рецептурі займають стерильні лікарські засоби. На сьогодні основним документом, що формулює вимоги до лікарських засобів, є Державна фармакопея України, в яку включено дві статті на препарати, що потребують виготовлення в асептичних умовах. Основними вимогами до них є стерильність та апірогенність, виконання яких передбачає наявність в аптеках відповідних приміщень, персоналу, документації тощо.

Чому все ж таки необхідно зберегти в аптеках приготування стерильних лікарських засобів? Насамперед, через неможливість випуску промисловістю невеликих партій лікарських засобів у зв'язку з їх нерентабельністю. Крім того, промисловість не може випускати лікарські засоби з обмеженим терміном придатності (від 2-х днів до 1—3-х місяців), а також нездатна терміново виготовляти ліки за життєвими показаннями хворого.

Для успішного приготування зазначененої групи лікарських засобів, необхідно вирішити низку проблем, зокрема:

- переробити вимоги Ліцензійних умов до приміщень так, щоб це не відбивалося негативно на якості лікарських засобів, які приготовляються;
- забезпечити наявність в аптеках зареєстрованих субстанцій та можливість їх придбання в невеликих кількостях, для чого слід затвердити без реєстрації список субстанцій з можливістю їх розфасування в умовах лікарняних аптек;
- створити в аптеках нормативну базу по виготовленню стерильних лікарських засобів (накази, постанови, інструкції та ін.);
- відмінити ПДВ на екстреморальну рецептuru.

Оскільки виконання вищезазначених заходів потребує тривалого часу, то на першому етапі на рівні аптек можна вирішити такі питання:

- посилити інформаційну роботу серед лікарів щодо виписування ними ліків за індивідуальними приписами;
- забезпечити лікарів рецептурними бланками для виписування ліків екстреморального виготовлення, за винятком тих, до складу яких входять наркотичні й отруйні речовини;
- налагодити інтенсивну співпрацю з аптеками різних регіонів і з фармацевтичною промисловістю щодо придбання субстанцій;
- відпрацювати тимчасові нормативні документи (технологічні інструкції, АНД, ТНД та ін.);
- упровадити вимоги ДФУ (осмолярність, іонний склад препарату в ммол/л, апірогенність тощо).

У період становлення України як незалежної держави необхідно піклуватися про людину як основу цієї держави і виконувати настанови ООН, ЄС «фокус на пацієнта».

Надійшла до редакції 10.06.2004.

## **СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ АПТЕЧНОЇ СЛУЖБИ**

Відкриття безлічі аптек та їх структурних підрозділів, що мало місце в останнє десятиріччя, спричинило закриття в більшості аптек виробничих відділів по виготовленню ліків. Проте є ліки, які виготовляються в умовах аптек за індивідуальними рецептами та вимогами лікувально-профілактичних закладів, і, якщо позбавити аптеки можливості виготовляти ліки, у т.ч. ліки для ін'єкцій, то насамперед постраждають хворі.

На сьогодні роботі аптек по виготовленню ліків заважає низка причин, зокрема недосконалість законодавства щодо аптечної служби, наприклад, Закону України «Про лікарські засоби», який має бути прийнятий Верховною Радою України в новій редакції; неузгодженість законодавчих актів тощо.

Негативно відбувається на роботі аптек розрізnenість аптечної служби, відсутність єдиного центру, куди б можна було звернутись аптечним професійникам, аптечним закладам, професійним аптечним об'єднанням з питань, які виникають у процесі роботи, а також завищенні ліцензійні вимоги та вимоги GMP, яких аптеки повинні додержуватися такою ж мірою що і промислові підприємства. Проте сьогодні виготовлення лікарських засобів за вимогами GMP можуть забезпечити навіть не всі заводи-виробники з їх великим потенціалом.

Необхідно зробити все, щоб ціни на ліки, виготовлені в аптеках, були доступними для всіх верств населення. Для цього слід негайно відмінити на них ПДВ, не допускати підвищення тарифів на послуги санітарно-епідеміологічної служби, боротися за надання пільг по сплаті комунальних послуг (опалення, освітлення, газ, вода) та орендної плати для аптек, що займаються виготовленням ліків. Було б дуже добре, якби аптекам, що виготовляють екстреморальну рецептуру, держава надала підтримку у вигляді пільгового оподаткування. Треба захистити такі аптеки від додаткових фінансових витрат.

Позитивно відіб'ється на роботі аптек, якщо Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів МОЗ України посилила контроль за роботою відділів з контролю якості лікарських засобів на фармацевтичних виробництвах. На жаль, повідомлення Держінспекції з контролю якості лікарських засобів про неякісні медикаменти часто надходять в аптеки із запізненням, коли ці ліки вже реалізовані населенню.

Аптечні працівники сподіваються, що можна домогтися того, щоб перевірки аптечних закладів були комплексними і проводилися з певною періодичністю. На сьогодні існує багато контролюючих органів, дії яких не узгоджені. Постійні перевірки не лише відволікають аптечних працівників від роботи, але і створюють напруженість, яка може привести до грубих помилок, за якими стоїть здоров'я та життя людини.

Практичні аптечні працівники мають надію на Державну службу лікарських засобів та виробів медичного призначення в тому, що вона не тільки об'єднає навколо себе професіоналів аптечної справи, а й візьме участь у створенні високопрофесійних проектів наказів МОЗ України та інших законодавчих актів щодо аптечного виготовлення ліків.

Надійшла до редакції 10.06.2004.

## ОБ'ЄКТИВНІ ТА СУБ'ЄКТИВНІ ФАКТОРИ І ПРОБЛЕМИ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКІВ В УМОВАХ ЛІКАРНЯНОЇ АПТЕКИ

Аптека Київської обласної клінічної лікарні свої витоки бере з далекого 1885 р., коли на базі «Єврейської лікарні для незаможніх» було відкрито невеличку аптеку, в якій виготовляли ліки для пацієнтів лікарні та штучні мінеральні води. Як свідчать архівні документи, свою діяльність аптека не припиняла ніколи, незважаючи на різні потрясіння та зміни, що відбувались у суспільстві. В післявоєнний період це аптека 1-ої Радянської лікарні, потім аптека обласної лікарні, а з 1980 по 1994 рр. — госпрозрахункова лікарняна аптека № 243 Київського обласного аптеоуправління. В 1994 р. аптеку знову було підпорядковано Київській обласній клінічній лікарні.

На сьогодні аптека займає сучасну триповерхову будівлю загальною площею 753 кв.м., яка має відокремлений асептичний блок, кімнати для виготовлення екстемпоральної рецептури, для зберігання готових лікарських форм та наркотичних речовин, допоміжні та господарські приміщення. Аптека, в основному, забезпечена виробничими меблями і технологічним обладнанням, має ліцензії на виготовлення ліків в умовах аптеки та на право обігу наркотичних, психотропних речовин та прекурсорів.

Обслуговує аптека Київську обласну клінічну лікарню на 800 ліжок та поліклініку лікарні на 200 тис. відвідувань у рік. Основний профіль лікарні — хірургічний, у т.ч. і надання невідкладної хірургічної допомоги. Тому-то і виникає потреба в значній кількості розчинів для інфузій та стерильних лікарських форм для промивання порожнин та ран. Велику кількість індивідуально виготовлених мазей потребує опікове відділення.

Незважаючи на те, що в аптечній мережі є значна кількість інфузійних розчинів, які частково закуповуються лікарнею, недостатність бюджетного фінансування лікувальних закладів утруднює повний перехід на застосування в лікарській практиці інфузійних розчинів тільки промислового виробництва, яке значно дорожче аптечного. Та й асортимент промислового виробництва поки що не повністю відповідає потребам лікувальних закладів. У цілому за рік співробітниками аптеки обласної лікарні виготовляється близько 80 тис. флаконів стерильних та інфузійних розчинів, понад 14 тис. флаконів розчинів для зовнішнього застосування, близько 2 тис. флаконів очних крапель, десятки кілограмів мазей, більше як на 7 млн. гривень відпускається готових лікарських форм. Усей цей обсяг робіт виконують 10 співробітників аптеки — два провізори, чотири фармацевти і чотири молодших працівники.

Тому найперша і найболючіша проблема лікарняних аптек — це кадри. Зміни, що відбулися за останній час у суспільстві, привели до відтоку висококваліфікованих фармацевтичних фахівців у комерційні структури. В лікарняних аптеках залишилися хоч і кваліфіковані, але здебільшого пенсійного віку працівники. І хоча керівництво лікарні докладає значних зусиль, щоб поліпшити фінансовий стан працівників аптеки, помітних змін в кадровому питанні поки що не спостерігається.

Зрозуміло, що технологічний процес виготовлення ліків в умовах аптеки неможливий без приладів та медичної апаратури. Як правило, в більшості лікарняних аптек таке обладнання було закуплено ще за часів Радянського Союзу. А нині навіть бажання придбати щось новеньке для аптечного виробництва

виявляється проблематичним, оскільки вітчизняне машинобудування та й іноземне також орієнтовано лише на промисловість. От і доводиться працювати, хто як може. А зацікавленої сторони в розробці і виготовленні апаратів та приладів для аптечного виробництва поки що не видно. Проте все частіше можна почути голоси про закриття аптек по виготовленню ліків, тому що нема в них належних умов та і збитковість велика. Ми нічого не маємо проти Європейських стандартів Належної Аптечної Практики. Це — майбутнє. Ми маємо до нього йти. Але йти, не «ламаючи дров», а реально враховуючи свої можливості і реалії сьогоднішнього дня.

Ми підтримуємо пропозиції колег, з якими вони виступають на сторінках професійних видань, про те, що спочатку потрібно розробити систему технічних і технологічних стандартів для аптек, які виготовляють екстемпоральні ліки, у т.ч. і для лікарняних аптек, з поетапним введенням цих стандартів у практику їх роботи до означеного періоду, а вже потім жорстко ставити питання про дотримання умов Належної Аптечної Практики.

На сьогодні ще однією з основних проблем виробничих аптек є відсутність субстанцій, оскільки значна їх частина не зареєстрована в Україні. Ось і тут нам доводиться балансувати, іноді на межі криміналу: «Робити чи не робити?». Адже бувають випадки, коли той або інший стерильний розчин життєво необхідний, в мережі він відсутній, а субстанція не зареєстрована. Що тут робити фахівцю? Раніше, як відомо, всі ці питання врегульовувались державою. Були зацікавлені, відповідальні відомства.

Нам незрозуміло, чому на сьогодні без проблем в Україні зареєстровано близько 10 тисяч найменувань готових лікарських засобів і ніяк не вирішиться питання щодо реєстрації якихось двох десятків найменувань субстанцій для виготовлення екстемпоральних ліків.

Проведення даної конференції дає підставу працівникам виробничих аптек, незалежно від підпорядкованості аптечного закладу, сподіватися, що ми не залишимося знову сам на сам зі своїми проблемами і знайдемо розуміння з боку керівних державних структур у галузі фармації і що проблеми, які стоять перед аптечним виробництвом, рано чи пізно будуть вирішенні.

Надійшла до редакції 10.06.2004.

УДК 614.27

*Л.М. СЕЛІХОВА, провізор-аналітик вищої категорії  
Аптека № 119 КП «Фармація», Київ*

## **ЧИ ВАРТО РЕАНІМУВАТИ ЕКСТЕМПОРАЛЬНУ РЕЦЕПТУРУ?**

Історично склалося так, що медицина широко використовувала для лікування хворих екстемпоральні ліки. Проте з ростом фармацевтичної промисловості і готових лікарських засобів частка екстемпоральної рецептури в аптеках значно зменшилась. На прикладі нашої аптеки простежимо зміни, що сталися за останніх 15 років в індивідуальному виготовленні ліків.

Раніше близько однієї третини всієї рецептури становили порошкоподібні лікарські форми. Здебільшого це були антигіпертензивні суміші, антацидні та інші противіразкові препарати замісної терапії (з панкреатином, тиреоїдином), які в ті часи не випускалися вітчизняною промисловістю в таблетованому вигляді, відхаркувальні суміші, заспокійливі, снодійні, протисудомні (велика кількість авторських прописів: Серейського, Воробйова, Кончаловського та ін.).

протизапальної та жарознижувальної дії, вітамінні суміші, порошки для зовнішнього застосування. На сьогодні з цієї групи екстемпоральних ліків в нашій аптекі залишилися вітамінні суміші, порошки для дітей раннього віку (антигістамінні з макроелементами, присипки), протисудомні, порошки для приготування розчинів для зовнішнього застосування.

На рідкі лікарські засоби в радянські часи припадала половина екстемпоральної рецептури. Це були настої та відвари з лікарської рослинної сировини, відхаркувальні засоби, жовчогінні, препарати замісної терапії, заспокійливої дії, серцеві, для лікування мастопатії, жарознижувальні, для зовнішнього застосування — прімочки, розчини для спринцовування, інстиляцій. На сьогодні ми готуємо дитячі мікстури заспокійливої дії, мастопатійні мікстури, антидоти, мікстури з макроелементами (кальцієм, магнієм), незначну кількість настоїв та відварів.

Найбільше в екстемпоральній рецептурі залишилося лікарських форм для зовнішнього застосування. Це зумовлено тим, що в мазі, свічки, розчини промислового виготовлення не завжди на довгий термін можна ввести всі необхідні для хворого інгредієнти. Сучасна рецептура мазей та свічок налічує до 12—15 інгредієнтів. Свічки промислового виробництва часто мають основу, яка при тривалому застосуванні викликає побічну дію (дегідратація, подразнення). Мазі та свічки промислового виробництва порівняно з індивідуально виготовленими коштують значно дорожче. Рецептура мазей в нашій аптекі широка і включає в себе мазі для лікування дерматитів, мікозів, алергічних станів, у т.ч. екземи, псоріазу, мазі для лікування геморою і тріщин прямої кишki, мазі, що застосовуються при різних вагінітах, стоматологічні мазі та пасти для лікування стоматитів, гінгівітів, парадонтитів. Серед усіх мазей чималу частку займають ЛОР-мазі. На прохання ЛОР-спеціалістів аптека розробила в серійне виробництво два прописи мазей та краплі.

Рецептура очних крапель за 15 років скоротилася за об'ємом, але залишилась різноманітною за складом. Аптека готує очні краплі з глюкозою, вітамінами, з димексидом, натрію тіосульфатом, борною кислотою, цинку сульфатом і димедролом, пілокарпіном, дикаїном, калію йодидом, резорцином, новокаїном, сульфацил-натрієм, амідопірином, левоміцетином, атропіну сульфатом, кальцію хлоридом, цитралем, натрію гідрокарбонатом, фурациліном тощо.

Для лікувально-профілактичних закладів аптека готує для парентерального введення стерильні розчини натрію хлориду (0,9 %), калію хлориду (3 %), глюкози (5 та 10 %), натрію гідрокарбонату (3 %), кислоти амінокапронової (5 %), кальцію хлориду (0,25 %), стерильні розчини для зовнішнього застосування: етакридину лактату (0,1 %), фурациліну (0,02 %), хлоргекседину різних концентрацій, натрію хлориду (10 %).

Для поліклінік аптека готує 2 % спиртовий розчин йоду, розчини перекису водню різних концентрацій, протиопікову рідину, пасти стоматологічні, розчини для фізіотерапевтичних процедур, мазі для фонофорезу, очні краплі.

Спеціалісти аптеки співпрацюють з лікарями вузьких спеціальностей. Аптекою розроблено і запропоновано кілька прописів свічок та мазей. Наводимо один з них для лікування трофічних виразок (пропис 1).

Розроблено також декілька прописів, які були погоджені з лікарями і дали змогу замінити дорогі лікарські форми промислового виробництва (див. прописи 2—4).

Для виготовлення ліків за рецептами лікарів в сучасних умовах потрібно щоразу аналізувати рецептуру не тільки за правильністю оформлення рецепта — вік хворого, дозування, обов'язкове позначення способу застосування, — але і за можливістю отримання закінченої лікарської форми запропонованого пропису, сумісністю інгредієнтів (фізичною, хімічною, фармакологічною). При цьому слід враховувати сучасні досягнення фармацевтичної науки, бо сьогодні екстемпоральна рецептура вимагає:

**Пропис 1**

Rp.: Thiotriasoni 2,0  
 Methyluracili 3,0  
 Chimotripsini 2 амп.  
 Troxevasini 1,5  
 Anaesthesia 3,0  
 Olei Hyperici 5,0  
 Olei Abricosi 20,0  
 Olei Rosae 5,0  
 Acidi borici 1,0  
 Lanolini hydrati 20,0

D.S. На добу при  
 трофічній виразці

**Пропис 3**

Rp.: Urea 10,0  
 Lanolini anhydrici 5,0  
 Cerae flavi 5,0

D.S. Наносити на нігти  
 (кератолітик)

**Пропис 2**

Rp.: Iodi 1,0  
 Acidi salicylici  
 Acidi benzoici  
 Acidi lactic acid 1,5  
 Клей БФ6 25,0  
 Dimexydi 1,0

D.S. Наносити на нігти,  
 уражені грибком,  
 1 раз на добу

**Пропис 4**

Rp.: Troxevasini 0,15  
 Dimedrol 0,1  
 Solutionis Calcii chloridi 10 % 1,0  
 Hydrocortisoni 2,5 % 2,0  
 Lanolini anhydrici 5,0  
 Vaselin 7,0

D.S. Мазь в ніс по 15 хв 4 рази на день  
 (атрофія слизової оболонки)

- грамотних спеціалістів (лікарів, провізорів),
- якісних субстанцій,
- довідкової літератури з питань фармації та фармакології,
- системного тематичного підвищення кваліфікації спеціалістів,
- вдосконалення матеріально-технічної бази аптек.

На питання, чи має право на існування екстемпоральна рецептура у ХХІ ст., можна дати єдину відповідь — так, ліки аптечного приготування потрібні і пацієнтам, і лікарям, бо витрати на лікування екстемпоральними ліками часто для хворого менші, ніж промисловими аналогами при однаковій ефективності. Тому, підsumовуючи, можна сказати: «лікування вибирають лікар і пацієнт».

Надійшла до редакції 10.06.2004.

## **ОГЛЯДИ**

УДК 615.014.83:615.466

*Т.М.БУДНІКОВА, д-р фармац. наук, В.С.ГУЛЬПА, канд. фармац. наук, доц.,  
 О.П.ШМАТЕНКО, провізор, Л.Г.АЛМАКАЄВА, канд. фармац. наук*

*Українська військово-медична академія, ЗАТ «Завод медичного скла «Фарма-Пак»,  
 ДП «Державний науковий центр лікарських засобів»*

## **ВИРОБНИЦТВО АМПУЛ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ**

### **ПОВІДОМЛЕННЯ II**

У 1885 р. петербурзький фармацевт професор А.В.Пель уперше запропонував спеціальні скляні посудини — ампули, розраховані на разовий прийом вміщеного в них стерильного розчину лікарської речовини. З цього моменту скляна промисловість започаткувала розробку і випуск склоторубки для фармацевтичної промисловості, а попіт на лікарські форми в ампулах на ринку рік

© Колектив авторів, 2004

у рік зростає. На сьогодні щорічний випуск ампульованих лікарських форм обчислюється мільярдами штук.

Форма, вигляд і марки ампул постійно вдосконалюються відповідно до вимог науково-технічного прогресу. Так, за минулій час було розроблено і представлено на міжнародний ринок різні види ампул, стандартизованих за ISO 9187, частина 1.

Багато уваги приділяється проблемі зменшення механічного забруднення вмісту ампули при її розкритті перед використанням. Здебільшого ампули розкривають після надпилу скарифікатором у поглибленні і наступного надламу. Пізніше був запропонований новий тип ампул — ампула з надломлюючим кільцем. У результаті випалювання кольорового кільця в поглибленні ампули виникає напруга скла, що полегшує її розкриття, однак дослідники поставили собі за мету винайти таку ампулу, при розкритті якої була б менша кількість часток і визначений ступінь ламкості. Спростити процес розкриття ампули дозволили нові розробки фірми «Бюндер Гласс». Запропонований фірмою вид ампул відомий на ринку під назвою «Уан-Пойнт-Кат Ампул» (УПК-ампули). Винахід УПК-ампули відноситься до значних подій останніх років. До цього виду ампул були введені додаткові вимоги ISO 9187, частина 1 («Скляні ампули трьох форм В, С, Д з кольоровим кільцем розкриття і без нього») та частина 2 («ОРС — ампули з однією точкою розкриття»).

Протягом останніх років різними фармацевтичними фірмами, такими як «Байер АГ», «Хьюст АГ» і «Сіба-Гейті», було проведено багато досліджень з одностайним висновком стосовно того, що УПК-ампула має важливі переваги, які полягають насамперед у тому, що при її розкритті усередину попадає найменша кількість часток скла при мінімальному ступені ламкості ампули. При цьому важливо те, що мінімальний ступінь ламкості ампули робить її більш зручною при використанні.

Нині також випускаються циліндричні ампули (карпули). Цей вид упакування доцільно застосовувати у двох випадках: у стоматології (стандарт 1,7 мл, відповідно ISO 11040, частина 1) і для пен-систем різних розмірів.

Циліндрична ампула для дентальних препаратів, особливо для анестезії, існує на ринку вже понад 40 років. Її розміри встановлені в ISO 11040, частина 1. Цей стандарт користується інтернаціональним визнанням, тому що розмір 1,7 мл прийнятий в усьому світі. Пени для введення медикаментів використовуються близько 10 років. Перший пен був винайдений датською фірмою «Ново» для інсуліну.

В Україні випускають ампули шприцевого і вакуумного наповнення різних марок (див. рис.). Ампули являють собою скляні ємкості різної місткості (1, 2, 3, 5, 10, 20 і 50 мл) і форми, що складаються з розширеної частини — корпуса (пульки), в якій містяться лікарські речовини (в розчині або іншому стані) і 1—2 капілярів (стебла), що служать для наповнення і спорожнювання ампул. Капіляри можуть бути рівними або з пережимом, залежно від цього ампули класифікуються (з пережимом або без нього). Пережим на капілярі перешкоджає попаданню розчину у верхню його частину при запаюванні і поліпшує умови розкриття ампули перед ін'єкцією.

Ампули повинні відповідати формі і геометричним розмірам, зазначеним у НТД і комплекті технічної документації, затвердженої у встановленому порядку для кожного виробництва [2, 6]. Вид ампул подано на рис.

Найчастіше ампули виготовляють з безбарвного скла, іноді — з кольорового.

До ампульного скла ставляться такі фізико-хімічні вимоги:

- безбарвність і прозорість — для контролю на відсутність механічних включень і можливості виявлення ознак псування розчину;
- легкоплавкість — для здійснення запаювання ампул;
- водостійкість;

- механічна міцність — для витримування навантажень при обробці ампул у процесі виробництва, транспортування і зберігання (ця вимога повинна бути поєднана з необхідною крихкістю скла для легкого розкриття капіляра ампул);
- термічна стійкість — здатність скла не руйнуватися при різких коливаннях температури, зокрема при стерилізації;
- хімічна стійкість, що гарантує стабільність усіх компонентів препарату.

### Формування ампул і якість склодроту

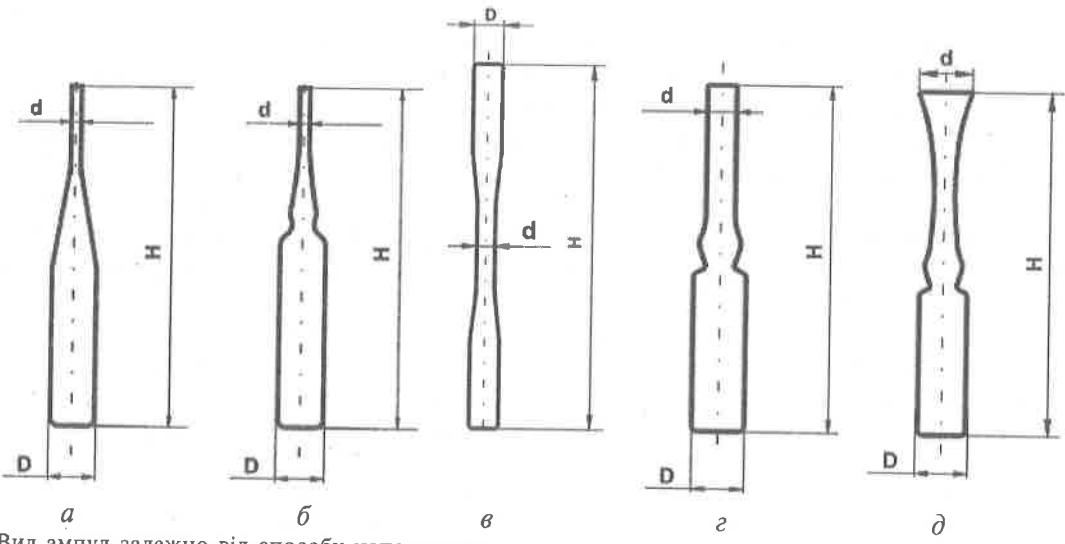
Ампули формуються на спеціальних ампулоформуючих автоматах, що працюють у спеціальних режимах тиску газу, кисню і стиснутого повітря. Вибір цих параметрів залежить від типу устаткування і якості сировини. Сировиною для виробництва ампул служить склоторубка або склодріт. Для медичних ампул необхідно використовувати склодріт з певними фізико-хімічними властивостями, визначеними в НТД заводів-виробників.

Важливими показниками якості склодроту для медичних ампул є геометричні розміри, що включають такі параметри, як товщина стінки, кривизна, прогин, конусність, різностійність.

На поверхні та в товщі скла ампул не допускаються: капіляри, що продавлюються і не продавлюються (завширшки близько 0,1 мм); звилини, що відчуваються рукою; склоподібні включення, що супроводжуються внутрішніми напруженнями; відколи; посічки; сторонні включення. Недоліки скляних трубок, в основному, визначаються якістю скломаси. Скло, що одержують у промислових печах, завжди має ті або інші включення, які можна розділити на три види: газові, склоподібні, кристалічні.

Газові включення характеризуються наявністю у склі різних газів, що можуть бути у вигляді пухирців (видимі включення) або розчиненими у скломасі (невидимі включення). Дрібні пухирці називаються «мошкою». У пухирцях можуть міститися різні гази або їх суміші:  $\text{CO}_2$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{O}_2$  та ін. Іноді у склі утворюються сильно витягнуті пухирці або так звані «порожні капіляри». Спричинювати газові включення може неповне видалення газоподібних продуктів розкладу елементів шихти при варінні скла або потрапляння повітря до скломаси. Такі компоненти скломаси, як карбонати, сульфати, нітрати, викликають обмінні та інші реакції з виділенням газів, що залишаються всередині скломаси [5].

Головним недоліком скломаси є кристалічні включення. Вони знижують механічну міцність і термічну стійкість виробу зі скла, погіршують його зов-



Вид ампул залежно від способу наповнення:

*a—c* — для вакуумного наповнення (*a* — без пережиму, обрізне стебло, *b* — з пережимом, обрізне стебло, *c* — спарена);  
*d—e* — для шприцевого наповнення (*d* — з пережимом, обрізне стебло з воронкою, *e* — з пережимом, стебло з відкритою воронкою)

нішній вигляд. Розмір їх коливається в межах кількох міліметрів. Під дією високої температури кристалічні включення можуть розплавлятися, утворюючи склоподібні краплі. Ці краплі являють собою одиночні камінці або пучко-подібні нитки в товщі скломаси. Нитки надають склу шаруватість, утворюють звилини. Основною причиною утворення звилин є потрапляння у скломасу сторонніх речовин і недостатня її гомогенізація. На скляних трубках не допускається вміст шамотних каменів розміром понад 2 мм [3].

Чистота зовнішньої і внутрішньої поверхонь склодроту є одним з найважливіших показників якості і певною мірою визначає чистоту ін'єкційних розчинів.

Джерелами забруднення склодроту є навколоишнє середовище виробничого приміщення; повітря, що подається в мундштуки; осколки, утворені при різанні дроту; упакування дроту; транспортування. Скляні трубки повинні бути строго циліндричної форми по всій довжині. Не допускається конусність і різностінність трубки, що перевищують припустимі межі. Трубки повинні бути однакової довжини і не мати відколів.

Сучасне виробництво варіння скла оснащено устаткуванням, що дозволяє робити витягування склодроту із заданими технологічними параметрами, які впливають надалі на процес формування ампул. В табл. 1 наведені порівняльні технологічні показники склодроту різних виробників на фоні основних компонентів шихти.

З наведених даних видно, що якісний склад елементів шихти визначає гідролітичні властивості ампул. Так, група оксидів алюмінію та бору ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{B}_2\text{O}_3$ ) з показниками в сумарному вмісті понад 12 % додає склодроту більш пластичні властивості, поліпшує показники водостійкості. Ця група також забезпечує коефіцієнт лінійного розширення (20 °C — 300 °C) в інтервалі 60 °C — 65 °C. Сума лужних та лужноземельних металів прямо пропорційна збільшенню зсуву величини pH після автоклавування. Таким чином, склодріт повинен зберігати свій гідролітичний баланс для подальших фізичних змін, а саме для термічного розтягування в середовищі газоповітряного полуум'я з наступним відпалом.

### Технологія виготовлення ампул

Технологія виготовлення ампул зводиться до нижченаведених стадій.

*Калібрування склодроту.* Сутність цієї стадії полягає у формуванні технологічної партії склодроту з мінімальним відхиленням у різниці товщини трубки, що істотно впливає на геометричні розміри ампули. Для зменшення відхилень в об'ємі ампул і точності дозування при вакуумному способі наповнення, а також для нормальної роботи ампулоформуючих автоматів трубку попередньо сортують за зовнішнім діаметром через кожні 0,25 мм. Калібрування склодроту проводять на спеціальних напівавтоматах у двох місцях по довжині [4, 5].

Склодріт калібрують на групи (див. табл. 2).

*Виготовлення ампул з наступним відпалом на машинах або окремо в печах відпалу.* Найбільш розповсюдженим способом є формування ампул з використанням роторних типів машин при вертикальному завантаженні склодроту з безупинним обертанням патрона. Найвідомішими виробниками ампульних автоматів є фірма «Ambeg» і ампулоформуючі автомати угорського виробництва ІО-8 і ІО-18, а з кінця 90-х років ХХ ст. також автомати фірми «ОСМІ». Продуктивність ампулоформуючих автоматів залежить від типу ампул, кратності захоплення патронів, швидкості обертання каруселі, кількості патронів та інших механічних факторів, що визначають динаміку руху.

Циклограмма одержання ампул для різних ампулоформуючих автоматів однакова як для шприцевої, так і для вакуумної ампули і складається з таких стадій:

- нагрівання склодроту для витягування стебла ампули,
- витягування стебла ампули,
- нагрівання склодроту для формування пережиму (для шприцевої ампули),
- безпосереднє формування пережиму (для шприцевої ампули),

Таблиця 1

Порівняльні технологічні показники склодроту різних виробників

Технологічні показники склодроту	Марки скла і виробники					
	УСП-1, Полтава, Україна	НС-3, Курськ, Клин, Росія	СН-1, Клин, Росія	за формулляром Schott Glass, Індія	за формулляром Linuo Group Co, Китай	за формулляром GT Glass Co, Китай
Коефіцієнт лінійного теплового розширення в інтервалі 20—300 °C, $\alpha \cdot 10^7$ град $^{-1}$	59—65	63—67	55—60	62	70±1	78±1
Густина, г/см $^3$	2,36—2,44	2,42—2,44	2,33—2,37	2,45	2,46±0,02	2,47
Температура відпалу, °C	650—700	600	600	560	550±15	525
Точка розм'якшення, °C	700—720	700—750	700—750	755	750±10	720
Робоча точка, °C	1000—1300	—	—	1080	1110±20	1080
Гідролітичний клас			1 (за ISO 720)			
Термічна стійкість, °C	170	150	170	170	—	—
Діаметр склодроту, мм	9,35±0,2	9,25±0,25	9,25—9,5	10,25±0,2	9,5±0,2	9,5±0,2
	10,5±0,15	10,25±0,2	10,25—10,5			
Товщина стінки, мм	0,5±0,05;	0,5±0,05	0,4—0,6	0,45±0,03	0,45±0,03	0,45±0,03
	0,5±0,08					
Довжина, мм	1500±50	1500±50	1500±50	1500	700—2000	700—2000
					±6,00	±6,00
Кривизна, мм, %	5 мм	6 мм	3 мм	2,5 %	2,5 %	2,5 %
Склад скла: SiO <sub>2</sub>	74,2	72,8	73,0	72	70	70
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	5,4	4,5	5,0	4	6,2	6,2
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	8,3	6,0	9,4	8,5	6,6	6,6
$\Sigma$ CaO MgO	3,2	6,9	CaO 3,5	1	<3	<3
BaO	—	—	—	3,5	<2	<2
Na <sub>2</sub> O	7,9	8,1	7,4	7,5	11	11
K <sub>2</sub> O	1,0	1,7	1,7	2	—	—
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , не більше	—	0,2	0,1	—	—	—
MnO <sub>2</sub>	—	—	—	—	—	—

- нагрівання склодроту для формування дна і різання ампули,
- різання ампули і формування дна наступної ампули,
- нагрівання тіла ампули для розкриття «пульки», розкриття «пульки» (для шприцевої ампули),
- оплавлювання краю стебла ампули.

Відомі горизонтальні методи одержання ампул зі склодроту зі спеціальними пальниками і затискними пристроями. Таке устаткування є в Японії, на ньому одержують запаяну спарену ампулу. Американська фірма «Корнінг Гласс» розробила метод виготовлення ампул без проміжного витягування склодроту.

Термостійкість скла визначає його здатність не руйнуватися при різких коливаннях температури і зумовлюється міцністю, теплоємністю, коефіцієнтом розширення й іншими властивостями скла.

Чим різкіше проходить охолодження, тим значніший температурний перепад усередині скла і тим більшими будуть сили розтягання в поверхневих і сили стиснення у внутрішніх шарах стінок ампул. При швидкому нагріванні ампул, навпаки, у зовнішніх шарах стінок виникають сили стиснення, а у внутрішніх — сили розтягання. Опір скла до стиснення в багато разів вище опору до розтягання. Тому ампули, як і інші скляні вироби, більш термостійкі при швидкому нагріванні, ніж при швидкому охолодженні.

Напруга, що залишилася у склі після охолодження, називається залишковою. В разі, якщо напруга зникає, то її називають тимчасовою. У процесі виготовлення ампули зазнають впливу значних коливань температури. Так, стінки капілярів і дно ампули при формуванні прогріваються до 800 °C, а стінки ампули — до 250 °C. Готова ампула, виходячи з патрона напівавтомата, попадає в зону різкого охолодження, її поверхневі шари прагнуть скоротитися в обсязі, а в той же час внутрішні шари перешкоджають цьому, оскільки ще не

Таблиця 2

## Характеристика груп склодроту

№ групи	Розмір склодроту		Номінальна ємкість ампул, мл
	зовнішній діаметр, мм	товщина стінки, мм	
1	9,0—10,0	0,4—0,6	1,0
2	10,0—11,0	0,4—0,6	2,0
3	12,0—13,5	0,4—0,6	3,0
4	13,5—15,0	0,4—0,7	5,0
5	15,0—16,5	0,5—0,7	10,0
6	19,0—20,5	0,5—0,8	20,0
7	23,0—25,0	0,6—0,8	30,0
8	25,0—27,0	0,6—0,8	50,0

остудилися. В результаті у поверхневих шарах стінок ампул виникають сили розтягання.

При перевищенні сил розтягання межі міцності стінок ампули руйнуються. Для усунення виникаючої у склі залишкової напруги необхідний відпал.

Відпал складається з трьох операцій:

- нагрівання до температури, близької до розм'якшення скла ( $570—580^{\circ}\text{C}$ ),
- експозиції ампул при цій температурі протягом 8—10 хв,
- поступового охолодження протягом 25—30 хв до  $100^{\circ}\text{C}$ , а потім до кімнатної температури.

Для контролю ампул на наявність залишкової напруги у склі використовують прилад полярископ, на екрані якого місця, що мають внутрішню напругу, пофарбовані в жовтий або жовтогарячий колір. За інтенсивністю забарвлення можна приблизно судити про наявність та величину напруги у склі.

Для відпалу ампул використовують печі тунельного типу з газовим або електричним нагрівом. Класичним представником є піч ПОГ-МЗ Орловського заводу «Стекломаш». Використовуються також печі бельгійської фірми «Cobelcomex».

## Виробники ампул медичного призначення в СНД

Найбільш відомими виробниками ампул на території СНД є: «Полтавський завод медичного скла» (БАТ ПЗМС), який виробляє склодрот й ампули вакуумного і шприцевого наповнення з медичного скла марки УСП-1 1-го гідролітичного класу. Скло марки УСП-1 відповідно до ТУ У 00480945-002-95 за фізико-хімічними властивостями перевершує стекла медичного призначення, що виробляються в СНД. Термічна стійкість цього скла не менш  $170^{\circ}\text{C}$ , хімічна стійкість — не більш 0,5 од. Ампули виробляють згідно з ТУ В 00480945-005-96.

БАТ «Курскмедстекло», Курськ, Росія, є найбільшим на території СНД виробником склодроту медичного й ампул з боросилікатного хімічно і термічно стійкого скла марки НС-3. Випускаються ампули скляні для лікарських засобів вакуумного наповнення ємкістю 1, 2, 5, 10 мл і шприцевого наповнення ємкістю 1, 2, 5 мл за ОСТом 64-2-485-85 «Ампули скляні для лікарських засобів».

БАТ «Медстекло», Орел, Росія, виробляє ампули вакуумного і шприцевого наповнення зі скла марки НС-3 за ДСТ 19808-86 за ОСТом 64-2-485-85 «Ампули скляні для лікарських засобів».

БАТ «Туймазинский завод медичного скла», Туймази, Росія, виробляє ампули вакуумного наповнення без пережиму В-1, У-2, У-5 зі скла НС-1А та ампули шприцевого наповнення ШП-1, ШП-2, ШП-3, ШП-5, ШП-6, ШП-10 зі скла марок НС-1А, НС-3 за ДСТ 19808-86 за ОСТом 64-2-485-85 «Ампули скляні для лікарських засобів».

У 2004 р. серед виробників ампул зареєстровано підприємство ЗАТ «Завод медичного скла «Фарма-Пак» — сучасне підприємство, що спеціалізується на виробництві ампул медичних вакуумного і шприцевого наповнення за

ТУ У 26.1-32210008-001-2003. Якість продукції, що випускається цим підприємством, відповідає світовим стандартам. Основною перевагою є використання у виробництві ампул скла різних марок.

## Висновок

В узагальненому вигляді подаються відомості про виробництво склодроту та його технічні характеристики, процес формування ампул та їх типи. Зазначені виробники склодроту та ампул медичного призначення. З огляду на той факт, що первинне упакування — ампула істотно впливає на якість готового продукту, представлений матеріал має практичне значення для проведення маркетингових досліджень щодо вибору первинного упакування для конкретної номенклатури ін'єкційних розчинів.

1. Аппен А.А. Химия стекла. — Л.: Химия, 1970. — 352 с.
2. Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Китайгородский И.И., Качалов Н.Н., Евстропьев К.С. и др. Технология стекла/ Под ред. И.И.Китайгородского. — М.: Изд-во литературы по строительству, 1967. — 564 с.
4. Муравьев И.А. Технология лекарств: В 2 т. — М.: Медицина, 1980. — Т. 2. — 703 с.
5. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. ГНЦЛС / Под ред. В.П. Георгиевского, В.А. Конева. — Х.: ООО «Рирег», 1996. — 784 с.
6. European Pharmacopoeia, 4<sup>th</sup> ed. 2002. — Council of Europe Strasbourg. — 2416 р.

Надійшла до редакції 25.08.2004.

*T.N. Будникова, V.S. Гульпа, O.P. Шматенко, L.G. Алмакаєва*

## ПРОИЗВОДСТВО АМПУЛ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

### Сообщение II

Представлены обобщенные нормативные данные о производстве стеклодрота для медицинских ампул и технические характеристики стеклодрота, описан процесс формирования ампул, приведены типы ампул, показатели их качества и основные их производители на территории СНГ.

*T.N. Budnikova, V.S. Gulpa, O.P. Shmatenko, L.G. Almakaeva*

## PHARMACEUTICAL AMPOULES PRODUCTION

### Report II

### SUMMARY

In article are submitted generalized normative data about glass tube production for medical ampoules. Characteristics of glass tube are submitted, process of ampoules formation is described, types of ampoules, parameters of their quality and manufacturers in territory of the UIC.



УДК 541.135.5

*М.А. ЗАРЕЧЕНСЬКИЙ, канд. хім. наук, доц., В.В. БОЛОТОВ, д-р хім. наук, проф., В.М. ЗАРЕЧЕНСЬКИЙ, канд. хім. наук, доц.*

*Національний фармацевтичний університет*

## ІОНСЕЛЕКТИВНІ ЕЛЕКТРОДИ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

Іонселективні електроди (ICE) як аналітичні сенсори нині стали доступні аналітичним лабораторіям і знаходять застосування в аналітичному контролі в різних галузях хімічної промисловості [25], у фармацевтичному та медико-біологічному аналізі [6, 12, 23, 25], рекомендовані для контролю якості лікарських засобів фармакопеями деяких країн [27, 32, 74].

Щорічна кількість публікацій щодо застосування ICE в аналізі лікарських речовин та розробки нових ICE безперервно зростає. Однак останній огляд про застосування ICE для аналізу лікарських засобів був опублікований ще у 1997 р. [12]. Тому стає актуальним узагальнення найбільш важливих публікацій з аналізу лікарських речовин з використанням ICE за минулий період.

У всіх роботах, опублікованих за розглянутий період, для іонометричного аналізу органічних лікарських речовин використовують тільки ICE з плівковими пластифікованими мембраними з матрицею на основі полівінілхлориду (ПВХ). Електродоаналітичні властивості таких мембран: крутість електродної функції, інтервал її лінійності та селективність, визначаються, насамперед, електроактивною речовиною, яка входить у склад мембрани, і мембраним розчинником пластифікатором.

Як електроактивні речовини застосовують, рідинні іонообмінники на основі комплексів іонів лікарських речовин з гідрофобними реагентами-комплексоутворювачами. Такі комплекси не розчиняються у воді, але розчиняються в органічних мембраних розчинниках-пластифікаторах і утримуються в інертній полімерній матриці мембрани.

Для одержання комплексів з катіонами лікарських речовин найчастіше застосовують такі реагенти-комплексоутворювачі: тетрафенілборат та його похідні, гетерополіаніони структури Кеггіна, мембраноактивні комплексо-ни («нейтральні переносники» або «іонофори») та ін. Для іонометричного визначення катіонів лужних металів у лікарських препаратах та біологічних рідинах розроблені високоселективні електроди на основі рідинних катіонообмінників — комплексів катіонів лужних металів з функціональнозаміщеними дibenзо-крун-ефірами [16] або з адамантилкалікс[4,7]аренами [14].

Для одержання комплексів з аніонами лікарських речовин застосовують довголанцюгові заміщені четвертинних амонійних основ. В останні роки спостерігається тенденція використання як комплексоутворювачів з аніонами лікарських речовин металопорфіринів [31, 61].

Природа мембраниного розчинника-пластифікатора справляє істотний вплив на електроаналітичні властивості ICE: на інтервал лінійності електродної функції та їх селективність [72]. Тому вибір мембраниного розчинника-пластифікатора принципово важливий для ICE. В основі цього вибору лежить уstanовлений ряд факторів: для аніонселективних мембран оптимальними є розчинники-пластифікатори, які утворюють водневий зв'язок з аніонами, що аналізують; менша діелектрична проникність розчинника-пластифікатора сприяє більшій селективності мембрани до однозарядних катіонів; більша — до двозарядних. Найбільше застосування для мембран ICE, селективних до лікарських речовин, знаходять такі мембрани розчинники-пластифікатори: дібутилфталат, діоктилфталат, дібутилсебацинат, трикрезилфталат, біс(2-етилгексилсебацинат), о-феніл-п-октиловий ефір, о-ніт-рофенілдециловий ефір та ін.

Дані про застосування ICE для аналізу лікарських речовин, основні електроаналітичні характеристики цих електродів та електроактивні речовини мембран наведено в таблиці.

Наведені в таблиці дані показують, що на сьогодні розроблена велика кількість ICE на різноманітні лікарські препарати: антибіотики, нейролептики, ненаркотичні та наркотичні аналгетики, транквілізатори, вітаміни різних груп, протигрибкові та antimікробні засоби, сильденафіл та ін.

Основним методом при аналізі лікарських засобів з використанням ICE є метод іонометрії (пряма потенціометрія), який характеризується простотою, експресністю і задовільняє вимогам фармацевтичного аналізу лікарських форм (ін'єкційні розчини, таблетки, капсули). Відносна помилка іонометричних визначень не перевищує 3 %.

*Іоноселективні електроди для аналізу лікарських речовин*

Аналізована речовина	Електроактивна речовина	Інтервал лінійності, моль/дм <sup>3</sup>	Крутість функції, мВ/рС	Література
Азалептин	Комплекс азалептину з $\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$	$10^{-5}-10^{-2}$	$53\pm 1$	10
Сума алкалоїдів чистотілу великого	Комплекс суми алкалоїдів чистотілу великого з $\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$	$10^{-5}-10^{-2}$	$51\pm 1$	15
$\beta$ -Адреноблокатори (пропраналол, тимол, метапролол, бісопролол, атенолол)	Комплекс $\beta$ -адреноблокаторів з $\text{PW}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$	$10^{-7}-10^{-2}$	$53\pm 1$	62
Декаметоксин	Комплекс декаметоксіну з $\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$	$5 \cdot 10^{-5}-10^{-2}$	$30\pm 0,5$	1, 2
Бензодіазепіни (бромазепам, клоназепам)	Комплекс бензодіазепіну з $\text{PW}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$	$10^{-6}-10^{-4}$	$50-65$	66, 67
Лоперамід	Комплекс лопераміду з $[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]^{3-}$	$5 \cdot 10^{-5}-2 \cdot 10^{-2}$ (водно-спиртове середовище)	$59\pm 2$	23
Метоклопрамід	Комплекс метоклопраміду з $\text{PW}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$ з $[\text{HgI}_4]^{2-}$	$4 \cdot 10^{-6}-8 \cdot 10^{-2}$ $6 \cdot 10^{-5}-1 \cdot 10^{-2}$	$59\pm 1$ $53\pm 0,5$	4 53
Нефазадон	Комплекс нефазадону з $\text{PW}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$	$2 \cdot 10^{-5}-1 \cdot 10^{-2}$	$62\pm 0,5$	31
Оксиметазолін	Комплекс оксиметазоліну з $\text{PW}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$	$2 \cdot 10^{-5}-1 \cdot 10^{-2}$	$57,2\pm 1$	44
Піпазетат	Комплекс піпазетату з $\text{PW}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$ або з $\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$	$4 \cdot 10^{-5}-10^{-2}$ $3 \cdot 10^{-5}-10^{-2}$	$53\pm 1$ $54\pm 1$	19 19
Піридоксин	Комплекс піридоксіну з $\text{PW}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$ або з $\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$	$6 \cdot 10^{-5}-6 \cdot 10^{-2}$ $6 \cdot 10^{-5}-1 \cdot 10^{-2}$	$56\pm 2$ $54\pm 0,5$	9 54, 55
Празозин	Комплекс празозину з $\text{PW}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$	$3 \cdot 10^{-6}-10^{-2}$	$58\pm 1$	46
Пропранолол	Комплекс пропранололу з $\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$ або з $\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}^{4-}$	$2 \cdot 10^{-2}-2 \cdot 10^{-6}$ $2 \cdot 10^{-2}-2 \cdot 10^{-6}$	$52\pm 0,5$ $52\pm 0,5$	11 11
Трамадол	Комплекс трамадолу з $\text{PW}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$	$8 \cdot 10^{-5}-1 \cdot 10^{-1}$	$57\pm 1$	7
Феназепам	Комплекс феназепаму з $\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$	$1 \cdot 10^{-5}-1 \cdot 10^{-2}$	$54\pm 1$	5
Фентаніл	Комплекс фентанілу з $\text{PW}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$	$1 \cdot 10^{-5}-1 \cdot 10^{-2}$	$55,9\pm 0,4$	50
Хлортетрациклін	Комплекс хлортетрацикліну з $\text{PW}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$ і з $\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$	$1 \cdot 10^{-6}-1 \cdot 10^{-2}$	$54\pm 1$	29
Діоксициклін	Комплекс діоксицикліну з $[\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]^{3-}$	$1 \cdot 10^{-5}-1 \cdot 10^{-2}$	$54\pm 1$	77
Метадон	Комплекс метадону з тетракис-(4-хлорфеніл) боратом	$2 \cdot 10^{-5}-1 \cdot 10^{-1}$	$59,5\pm 1$	63
Пірибедил	Комплекс пірибедилу з $[\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]^{3-}$	$8 \cdot 10^{-6}-1 \cdot 10^{-2}$	$30\pm 1$	45
Преналтерол	Комплекс преналтеролу з $[\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]^{3-}$	$1 \cdot 10^{-5}-3 \cdot 10^{-2}$	$56\pm 1$	47
Сальбутамол	Комплекс сальбутамолу з $[\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]^{3-}$	$4 \cdot 10^{-5}-1 \cdot 10^{-2}$	$60\pm 1$	78
Триамтерен	Комплекс триамтерену з $[\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]^{3-}$	$1 \cdot 10^{-6}-4 \cdot 10^{-2}$	$56\pm 1$	24
Фамотидин	Комплекс фамотидину з $[\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]^{3-}$	$1 \cdot 10^{-5}-1 \cdot 10^{-3}$	$54\pm 1$	52
Цистеїн	Комплекс цистеїну з $[\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]^{3-}$	$5 \cdot 10^{-5}-5 \cdot 10^{-3}$	$76,4\pm 0,6$	40
Галамін	Пастовий вугільний електрод, модифікований $[\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]^{3-}$	$2 \cdot 10^{-6}-1 \cdot 10^{-3}$	$17\pm 0,7$	18
Напроксен	Комплекс напроксену з метилтриотиламонієм	$1 \cdot 10^{-4}-1 \cdot 10^{-1}$	$58\pm 1$	49
Саліцилат	Іонофор: тетрафенілпорфірин хрому (III)	$1 \cdot 10^{-6}-1 \cdot 10^{-1}$	$58\pm 1$	70
	Іонофор: тетракоординований органічний комплекс нікелю	$1 \cdot 10^{-5}-1 \cdot 10^{-1}$	$58\pm 1$	35
Берберин	Іонофор: димер порфірину	$1 \cdot 10^{-7}-5 \cdot 10^{-3}$	$65,5\pm 2,5$	79
Серотонін	Іонофор: похідне гомооксокалікс[3]арену	$2 \cdot 10^{-4}-1 \cdot 10^{-2}$	$56\pm 1$	73
Кетамін	Модифікована ПВХ мембрана іоногенними групами	$1 \cdot 10^{-5}-1 \cdot 10^{-2}$	$59\pm 2,5$	21
Кефуроксим	Комплекс кефуроксиму з тетраоктиламонієм	$2,8 \cdot 10^{-4}-1 \cdot 10^{-2}$	$50\pm 1$	51
Імідазол	Іонофор: 2,4,6-трифенілтіоперилію перхлорат	$1 \cdot 10^{-5}-1 \cdot 10^{-1}$	$33,5\pm 0,5$	36
Фуросемід	Іонофор: 4-метил-2,6-дифенілтіоперилій	$1 \cdot 10^{-5}-1 \cdot 10^{-1}$	$36,2\pm 0,5$	37
Дипірон	Комплекс фуросеміду з Aliquat 336	$1,6 \cdot 10^{-4}-1 \cdot 10^{-2}$	$59\pm 1$	28
Ібупрофен	Комплекс дипірону з тетраоктиламонієм	$8 \cdot 10^{-4}-1 \cdot 10^{-1}$	$62\pm 0,2$	20
	Іонофор: 5, 10, 15, 20-тетрафенілпорфірин індію (III)	$3,3 \cdot 10^{-6}-1 \cdot 10^{-2}$	$55\pm 1$	42
Бензилпеніцилін	Триоктилметиламонію хлорид або трибутилгексадецилфосфонію бромід	$6,3 \cdot 10^{-5}-1 \cdot 10^{-1}$ $2,5 \cdot 10^{-4}-1 \cdot 10^{-1}$	$49\pm 5$ $57\pm 3$	17 17

Аналізована речовина	Електроактивна речовина	Інтервал лінійності, моль/дм <sup>3</sup>	Крутість функції, мВ/пС	Література
Оксацилін	Трибутилгексадецилфосфонію бромід або тетракис(трет-бутил)фталоціанат міді	$2 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-1}$ $5 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-1}$	$57 \pm 2$ $57 \pm 4$	17 17
Ампіцилін	Тріс[(2-(2-дифенілфосфініметил)етил]амін	$1 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-3}$	$58 \pm 1$	17
Глюкоза	Іммобілізована у ПВХ матриці глюкозо-оксидаза, яка нанесена на ізольований шар іоноселективного польового транзистора	$1 \cdot 10^{-6} - 1 \cdot 10^{-1}$		22
Сечовина	Глюкозооксидаза, іммобілізована на поверхню мембрани твердофазного амонієвого іоноселективного електрода	$5 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-2}$		75
	Уреаза, іммобілізована на поверхню мембрани твердотільного амонієвого іоноселективного електрода	$5 \cdot 10^{-4} - 5 \cdot 10^{-2}$		75
	Уреаза, яка ковалентно зшита з полівініловим спиртом та іммобілізована на мембрани pH склянного електрода	$9 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-3}$		68
I <sup>-</sup>	Іонофор:			
	Cu(I) — бетокупроїн, Cu(I) — фталоціанін	$5 \cdot 10^{-6} - 1 \cdot 10^{-1}$ $5 \cdot 10^{-6} - 1 \cdot 10^{-1}$	$57 \pm 1$ $56 \pm 1$	59 71
I <sub>3</sub> <sup>-</sup> , клотримазол	Іонофор: клотримазол — трийодид	$8 \cdot 10^{-6} - 5 \cdot 10^{-3}$	$69 \pm 1$	33
I <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Заряджений переносник з амінокраун ефіром	$1 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-1}$	$58 \pm 1$	64
Cs <sup>+</sup>	Комплекс цезію з PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> <sup>3-</sup>	$1 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-1}$	$47 \pm 1$	43
K <sup>+</sup>	Іонофор: 1,3-калік[6]краун-4-ефір	$1 \cdot 10^{-7} - 1 \cdot 10^{-1}$	$54 \pm 1$	69
Bi <sup>3+</sup>	Іонофор: нонактин	$5 \cdot 10^{-5} - 5 \cdot 10^{-2}$	$52 \pm 1$	38
Fe <sup>2+</sup>	Комплекс [Bi(ЕДТА)] <sup>-</sup> з тридецилметиламонієм	$3 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-1}$	$55 \pm 1$	48
Fe <sup>2+</sup>	Комплекс Fe <sup>2+</sup> з 2,4,6-три-(2-піridил)-1,3,5-триазин або з H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	$5 \cdot 10^{-7} - 1 \cdot 10^{-2}$	$27 \pm 1$	76
Fe <sup>3+</sup>	Фторидселективний електрод	$1 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-1}$		26
I <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Комплекс I <sub>3</sub> <sup>-</sup> з трифторміазином	$5 \cdot 10^{-6} - 1 \cdot 10^{-2}$	$56 \pm 1$	34
Карнітин	Комплекс карнітину з макроциклічними антибіотиками: ванкоміцином або тейкопланіном	$1 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-2}$	$58 \pm 1$	60
Mg <sup>2+</sup>	Іонофор на основі комплексу Mg <sup>2+</sup> з тетраазапорфірином	$9 \cdot 10^{-6} - 1 \cdot 10^{-1}$	$29 \pm 0,5$	41
Параамінобензоат	Параамінобензоат ртуті (I), іммобілізований у графітову матрицю	$1 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-1}$	$58 \pm 1$	65
Допамін (дофамін)	Нейтральний переносник: 12-краун-ефір-4-фосфорвольфрамової кислоти або 12-краун-ефір-4-тетрафенілборат	$1 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-1}$	$53 - 56$	56
Силденафіл (активний компонент препарату «Віагра»)	Комплекс силденафілу з PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> <sup>3-</sup> або з [B(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>4</sub> ] <sup>-</sup>	$1 \cdot 10^{-1} - 1 \cdot 10^{-5}$ $1 \cdot 10^{-1} - 1 \cdot 10^{-5}$	$53,5 \pm 1$ $55,5 \pm 1$	57 57

ICE використовують також як індикаторні електроди при виконанні потенціометричних титрувань лікарських речовин [13, 30, 58]. ICE на органічні іони лікарських препаратів промисловість нині не випускає. Однак це не є перешкодою для використання ICE у фармацевтичному аналізі, оскільки в наукових статтях наведені докладні описи приготування відповідних ICE.

У ряді випадків для іонометричного аналізу органічних іонів можуть бути використані плівкові ICE на неорганічні іони, які випускає промисловість. Після відповідної хімічної модифікації такі електроди набувають електродних функцій до органічних іонів лікарських речовин: лідокаїну, тримекаїну, диклофенак-натрію, папаверину та ін. [8].

## Висновки

- Іоноселективні електроди дозволяють в експресному режимі аналізувати лікарські речовини, різноманітні за хімічною природою і біологічною активністю.

2. Мінімальна концентрація, яка визначається з використанням іоноселективних електродів, лежить в інтервалі  $10^{-5}$ — $10^{-4}$  моль/дм<sup>3</sup>, а відносна помилка визначень не перевищує 3 %.

1. Болотов В.В., Зареченський М.А., Кобзарь Г.Л. // Вісн. фармації. — 2003. — № 3(35). — С. 29—33.
2. Болотов В.В., Зареченський М.А., Кобзарь Г.Л. // Там же. — 2003. — № 4(36). — С. 30—33.
3. Болотов В.В., Зареченський М.А., Ткаченко В.Г. // Журн. орган. та фармац. хімії. — 2003. — Т. 1, Вип. 3—4. — С. 73—76.
4. Болотов В.В., Зареченський М.А., Мороз В.П. // Фізіологічно активні речовини. — 2000. — № 1(27). — С. 66—68.
5. Бубель Т.А., Ляховая Н.А., Гладышев Р.Б. и др. // Журн. аналит. химии. — 2001. — Т. 56, № 11. — С. 1185—1191.
6. Дегтерев Е.В. // Рос. хим. журн. — 2002. — Т. 46, № 4. — С. 43—51.
7. Зареченский М.А., Болотов В.В., Ахмедов Э.Ю. // Фізіологічно активні речовини. — 2001. — № 2(32). — С. 41—43.
8. Зареченський М.А., Болотов В.В., Кизим О.Г. // Журн. орган. та фармац. хімії. — 2004. — Т. 2, № 1(15). — С. 49—52.
9. Зареченський М.А., Кизим Е.Г., Болотов В.В. // Вісн. фармації. — 2000. — № 3. — С. 23—25.
10. Іван Т.А., Цыганок Л.П., Ткач В.И. // Журн. аналит. химии. — 2001. — Т. 56, № 1. — С. 56—59.
11. Картамышев С.В., Рясенский С.С., Горелов И.П. // Хим.-фармац. журн. — 2002. — Т. 36, № 5. — С. 50—51.
12. Кулапина Е.П., Баринова О.В. // Там же. — 1997. — № 12. — С. 40—45.
13. Науменко Л.Ф., Бунеева Н.М., Корнеева Р.Н. и др. // Журн. аналит. химии. — 2004. — Т. 56, № 3. — С. 327—331.
14. Немилова М.Ю., Шведене Н.В., Ковалев В.В. и др. // Там же. — 2003. — Т. 58, № 4. — С. 425—429.
15. Степневская Я.В., Карапедеева Н.И., Цыганок Л.П. и др. // Там же. — 2002. — Т. 57, № 11. — С. 1206—1210.
16. Хандар А., Шабанов А., Меджиди Р. и др. // Там же. — 1984. — Т. 58, № 2. — С. 207—210.
17. Шведене Н.В., Боровская С.В. // Там же. — 2003. — Т. 58, № 11. — С. 1208—1213.
18. Abbas M.N., Mostafa G.A.E. // J. Pharm. and Biomed. Analysis. — 2003. — Vol. 31, № 4. — P. 819—826.
19. Abdel-Gani N.T., Shoukry A.F., Nashar R.M. // Analyst. — 2001. — Vol. 126, № 1. — P. 79—85.
20. Albuquerque I.S., Silva V.S., Lima F. et al. // Anal. Sci. — 2003. — Vol. 19, № 5. — P. 691—694.
21. Alisadeh N., Mehdipour R. // J. Pharm. and Biomed. Analysis. — 2002. — Vol. 30, № 3. — P. 725—731.
22. Anh Dam T.V., Pijanovska D., Olthuis W. et al. // Analyst. — 2003. — Vol. 128, № 3. — P. 1062—1066.
23. An Rong Lee, Li Chien Chang, Victor C. Yang et al. // J. of Food and Drug Analysis. — 2002. — Vol. 10, № 4. — P. 212—219.
24. Armand M., Mousau M.F., Zanjacki M.A. // J. Pharm. and Biomed. Analysis. — 2003. — Vol. 33, № 5. — P. 975—982.
25. Bakker E., Telting-Diaz M. // Anal. Chem. — 2002. — Vol. 74, № 12. — P. 2781—2799.
26. Brali M., Brini S., Generali E. et al. // Talanta. — 2004. — Vol. 63, № 3. — P. 777—783.
27. Britich Pharmacopoeia. — Vol.1. Pharmaceutical Press. — London, 1998. — 2416 p.
28. Dias I.L.T., Neto G.O., Vendramine D.C. et al. // Anal. Lett. — 2004. — Vol. 37, № 1. — P. 35—46.
29. El-Ansary A.L., Issa Y.M., Tag-Eldin A.S. // Electroanalysis. — 2001. — Vol. 13, № 14. — P. 1203—1208.
30. Elmosallamy M.A.F. // Anal. Sci. — 2004. — Vol. 20, № 2. — P. 285—290.
31. Erdem A., Ozkan D., Kepman K. et al. // Turk. J. Chem. — 2000. — Vol. 24, № 2. — P. 353—360.
32. European Pharmacopoeia. — Fourth Edition. — Strasbourg: Council of Europe, 2001. — 2416 p.
33. Farhadi K., Maleki R. // Anal. Sci. — 2002. — Vol. 18, № 2. — P. 133—136.
34. Farhadi K., Maleki R. // Anal. Lett. — 2004. — Vol. 37, № 6. — P. 1063—1078.
35. Ganjali M.R., Kiani-Anbouhi R., Pourjavid M. // Talanta. — 2003. — Vol. 61, № 3. — P. 277—284.
36. Ganjali M.R., Abdi M., Pitrelani H. et al. // Anal. Sci. — 2003. — Vol. 19, № 10. — P. 1387—1390.
37. Ganjali M.R., Abdi M., Pitrelani H. et al. // Anal. Lett. — 2004. — Vol. 37, № 2. — P. 179—190.
38. Garcia C.A.B., Junior L.R., Neto G.O. // J. Pharm. and Biomed. Analysis. — 2003. — Vol. 31, № 1. — P. 11—18.
39. Gorski L., Malinowska E., Parzuchowski P. et al. // Electroanalysis. — 2003. — Vol. 15, № 15—16. — P. 1229—1235.
40. Goreti M., Annouschka Pille // Analyt. Lett. — 2003. — Vol. 36, № 14. — P. 2925—2940.
41. Gupta V.K., Rajenda Prasad, Azad Kumak // Talanta. — 2004. — Vol. 63, № 4. — P. 1027—1033.
42. Hassan S.S.M., Mahmoud W.H., Elmosallamy A.F. et al. // Anal. Sci. — 2003. — Vol. 19, № 5. — P. 675—680.
43. Hassan A.M., Refat F., Sohair A. // An. Lett. — 2004. — Vol. 37, № 1. — P. 21—23.
44. Issa Y.M., Zayed S.I.M. // Anal. Sci. — 2004. — Vol. 20, № 2. — P. 297—300.
45. Issa Y.M., Hassouna M.M., Abdel-Gawat E.M. // J. Pharm. and Biomed. Analysis. — 2000. — Vol. 23, № 2—3. — P. 493—502.
46. Khalil S., Ibrahim S.A. // Ibid. — 2003. — Vol. 33, № 4. — P. 825—829.
47. Khalil S., El-Ries M.A. // Talanta. — 2003. — Vol. 59, № 6. — P. 1259—1266.
48. Kharitonov S.V. // J. Pharm. and Biomed. Analysis. — 2002. — Vol. 30, № 2. — P. 181—187.

49. Lenic J., Dumkigwicz R., Wardak C. // Acta Pol. Pharm. — 2002. — Vol. 59, № 3. — P. 171—176.
50. Li Juan Peng, Meng Liag Wen, Yun Yao // J. Pharm. and Biomed. Analysis. — 2002. — Vol. 30, № 3. — P. 667—673.
51. Lima J.L., Montenegro M.C., Sales M.G. // Ibid. — 1998. — Vol. 18, № 1—2. — P. 93—103.
52. Magda M. Ayad, Abdala Shalaby // Ibid. — 2002. — Vol. 29, № 1—2. — P. 247—254.
53. Mostafa G.A.E. // Ibid. — 2003. — Vol. 31, № 3. — P. 515—521.
54. Mostafa G.A.E. // J. Anal. Chem. — 2003. — Vol. 58, № 11. — P. 1075—1077.
55. Mostafa G.A.E., Ghazy S.E-S. // Analisi di Chimica. — 2003. — Vol. 93, № 7—8. — P. 691—699.
56. Othman A.M., Rizka N.M.H. // Anal. Sci. — 2004. — Vol. 20, № 4. — P. 651—656.
57. Othman A.M., Rizka N.M.H., El-Shahawi M.S. // Anal. Chem. Acta. — 2004. — Vol. 515, № 2. — P. 303—309.
58. Pain A.P.S., Amedia M.N.V., Reis F. et al. // J. Pharm. and Biomed. Analysis. — 2002. — Vol. 28, № 6. — P. 1221—1225.
59. Poureted H.R., Keshavarz M.H. // Talanta. — 2004. — Vol. 62, № 1. — P. 221—225.
60. Ratro A.A., Stefan R., Jacobus F. // Ibid. — 2004. — Vol. 63, № 3. — P. 515—519.
61. Rajendra Prasad, Vinod K. Gupta, Azad Kumak // Anal. Chim. Acta. — 2004. — Vol. 508, № 1. — P. 61—70.
62. Saad S.M. Hassan, Abou-Sekkune M.M. // J. Pharm. and Biomed. Analysis. — 2003. — Vol. 32, № 1. — P. 175—180.
63. Sabry Khalil, Achued Kelziech // Ibid. — 2003. — Vol. 31, № 3. — P. 601—606.
64. Sadeghi S., Dashti G.R. // Anal. Chem. — 2002. — Vol. 74, № 11. — P. 2591—2595.
65. Santini A.O., Silva E.S. Rezza H.R. et al. // Talanta. — 2004. — Vol. 63, № 4. — P. 833—838.
66. Salem A.A., Barsoum B.N., Izace E.L. // Anal. Chim. Acta. — 2003. — Vol. 498, № 1—2. — P. 79—91.
67. Salem A.A., Barsoum B.N., Gamal R. Saab et al. // J. Electroanal. Chem. — 2002. — Vol. 536, № 1—2. — P. 1—9.
68. Senitogullari A., Uslan A.H. // Talanta. — 2002. — Vol. 57, № 6. — P. 1039—1044.
69. Seungwon Jeon, Heekyoung Yeo, Hyo Kyoung Lee et al. // Electroanalysis. — 2003. — Vol. 16, № 6. — P. 472—477.
70. Shahrokhan S., Hamzehloei A. // J. Anal. Chem. — 2002. — Vol. 74, № 14. — P. 3312—3320.
71. Shahrokhan S., Taghani A., Moattar F. // Electroanalysis. — 2002. — Vol. 14, № 23. — P. 1621—1628.
72. Takashi Masadome Ji-gahg Yang, Toshihico Imato // Microchim. Acta. — 2004. — Vol. 144, № 4. — P. 217—220.
73. Tokashi Katsu, Kazuyuki Ido, Sachie Sagara et al. // Electroanalysis. — 2003. — Vol. 15, № 14. — P. 287—293.
74. The United States Pharmacopoeia XXIII. Rockville, MD. US Pharmacopoeia Convention Inc. 1990.
75. Tincilik N., Cubuk O., Isidak I. // Anal. Chim. Acta. — 2002. — Vol. 452, № 1. — P. 29—34.
76. Wagisha H. Mahmoud // Ibid. — 2001. — Vol. 436, № 2. — P. 199—206.
77. Xian Xiany Sun, Hassan Y. Aboul-Enein // Talanta. — 2002. — Vol. 58, № 2. — P. 387—396.
78. Xian Xiany Sun, Ling Zhi Sun. // Electroanalysis. — 2000. — Vol. 12, № 11. — P. 853—857.
79. Zhi Zhang Li, Xiao-Bing Zhang, Can-Chehg Cuo et al. // Analyt. Lett. — 2001. — Vol. 34, № 12. — P. 2035—2046.

Надійшла до редакції 05.07.2004.

*M.A. Зареченский, В.В. Болотов, В.М. Зареченский*

## ИОНОСЕЛЕКТИВНЫЕ ЭЛЕКТРОДЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕЙ

Приведен обзор применения ионоселективных электродов для анализа лекарственных веществ за период 2000—2004 гг., а также их основных электроаналитических характеристик. Показана перспективность использования ионоселективных электродов в фармацевтическом анализе.

*M.A.Zarechensky, V.V.Bolotov, V.M.Zarechensky*

## ION-SELECTIVE ELECTRODES FOR DETERMINATION OF PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

### SUMMARY

The review of application ion-selective electrodes for the analysis determination of pharmaceutical preparations for period 2000—2004 y. and also their main electroanalytical of the characteristics. Is shown perspectivity of use ion-selective electrodes in the pharmaceutical analysis.

## НЕКРОЛОГ

УДК 615.92(Щербак)

### ПАМ'ЯТІ ОЛЕКСАНДРА ВІКТОРОВИЧА ЩЕРБАКА



З глибоким сумом сповіщаємо, що 11 серпня цього року на 56 році після тривалої тяжкої хвороби пішов з життя доцент кафедри ендокринології Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця, член редколегії нашого журналу — ОЛЕКСАНДР ВІКТОРОВИЧ ЩЕРБАК.

Олександр Вікторович народився 11 жовтня 1948 р., у 1976 році закінчив з відзнакою Київський медичний інститут ім. О.О.Богомольця, аспірантуру при Інституті ендокринології та обміну речовин, 1983 р. захистив кандидатську дисертацію. З 1984 р. і до кінця життя його трудова діяльність була пов'язана з Національним медичним університетом ім. О.О.Богомольця, де він працював спочатку на посаді асистента кафедри фармакології, а з 1992 р. доцентом кафедри ендокринології університету.

Як кажуть у народі, Олександр Вікторович Щербак був лікарем від Бога. Поряд з цим ми знали його як активного, працьового, всебічно розвинутого, здібного і авторитетного викладача кафедри, який за свою трудову діяльність опублікував близько 400 наукових праць, у т.ч. 10 монографій, підручник «Ендокринологія», ряд навчальних посібників. Основним напрямком його наукової діяльності була проблема фармакотерапії цукрового діабету та інших ендокринних захворювань. Численні довідники, методичні рекомендації, статті, автором яких він був, присвячені цій проблемі. Суттєвим внеском О.В.Щербака в науку була розробка проблеми синтropії цукрового діабету, яка стала основою його докторської дисертації.

Поряд з успішною науково-педагогічною діяльністю Олександр Вікторович приділяв багато уваги громадській роботі, але вся його багатобічна діяльність: робота по підготовці медичних кадрів, підготовка і публікація наукових праць, робота в редколегії «Фармацевтичного журналу» тощо — проводилася з однією метою — поліпшення охорони здоров'я людей.

Світла пам'ять про Олександра Вікторовича Щербака — людину шляхетну, чесну, глибоко порядну і талановитого вченого, який ніколи і нікому не відмовляв у допомозі, назавжди залишився в серцях співробітників, студентів та пацієнтів і всіх, кому пощастило спілкуватися і товарищувати з ним. Втрата такої чудової людини, справжнього українського інтелігента Олександра Вікторовича Щербака є непоправною.

Колектив кафедри ендокринології  
Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця  
Редколегія «Фармацевтичного журналу»  
Друзі та учні

# ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 547.587.51:547.781:615.281.9

П.І.ЯГОДИНЕЦЬ, канд. хім. наук, доц., О.В.СКРИПСЬКА, асистент,  
О.В.БЛІНДЕР

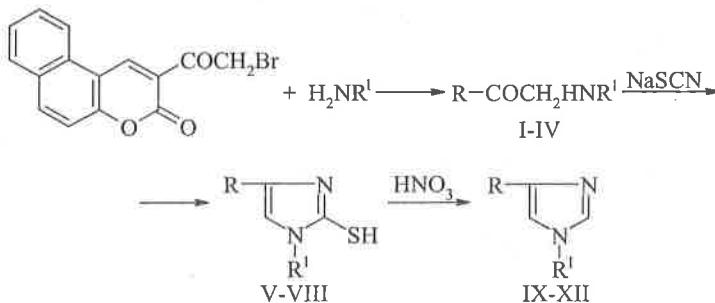
Чернівецький національний університет ім. Ю.Федьковича,  
Державне підприємство «Науково-дослідний інститут медико-екологічних проблем»

## СИНТЕЗ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ КУМАРИНОВМІСНИХ ІМІДАЗОЛІВ

Відомо, що 1,4-діарил- і 2-меркаптохідні імідазолів виявляють виразну біологічну активність [10, 12, 13]. Крім того, кумаринове ядро входить до складу багатьох природних сполук [5, 7]. Тому синтез структур, що містять імідазольний і кумариновий цикли, є перспективним з практичної точки зору.

Для продовження досліджень антимікробної активності кумариновмісних імідазолів [11] нами здійснено синтез нових похідних імідазолів. Як вихідні сполуки для їх одержання було використано аніліди (I—IV), отримані реакцією 3-(ω-бромоцетил)-5,6-бензокумарину [8] з ароматичними амінами.

Взаємодія анілідів (I—IV) з натрієм тіоціанатом у киплячому метанолі і в присутності хлоридної кислоти приводить до утворення похідних 2-меркаптоімідазолів (V—VIII). При їх обробці 15 % нітратною кислотою відбувається десульфування меркаптогрупи в імідазольному циклі й утворюються 1,4-дизаміщені імідазоли (IX—XII) (див. схему). За даних умов введення нітрогрупи в імідазольний цикл не спостерігається, тому що використання навіть концентрованої нітратної кислоти не приводить до утворення нітроімідазолів [2].



R=3-(5,6-бензокумариніл); R'=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(I, V, IX), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (II, VI, X), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (III, VII, XI), 1-нафтіл (IV, VIII, XII).

Будову синтезованих сполук підтверджено даними ІЧ-спектрів. Так, присутність імідазольного циклу підтверджується рядом характеристичних смуг в ділянках 1575, 1265, 1105, 940, 915, 740 см<sup>-1</sup> [4]. Смуги в ділянці 620—650 см<sup>-1</sup> характеризують коливання зв’язку C—S [1]. Смуги поглинання лактонної карбонільної групи, що спостерігаються при 1710—1720 см<sup>-1</sup>, підтверджують наявність кумаринової структури [14].

Константи, виходи і дані елементного аналізу анілідів та похідних імідазолів (I—XII) наведені в табл. 1.

Похідні імідазолів (VIII—XII) було досліджено на наявність антимікробної активності. Для цих досліджень також були використані аналогічні кумаринові аналоги 2-меркаптоімідазолів (XIII—XVI) і відповідних імідазолів (XVII—XX) [11].

Скринінгові дослідження показали (табл. 2), що сполуки VI, VIII—X, XII, XIV, XV, XVII, XVIII виявляють бактеріостатичну дію в концентрації 15,6—

62,5 мкг/мл. Для порівняння було використано бактеріостатичні концентрації антибіотиків тетрацикліну, окситетрацикліну, хлортетрацикліну, які становлять 20 мкг/мл; хлорамфеніколу — 50 мкг/мл; поліміксину В — 20 мкг/мл і еритроміцину — 5 мкг/мл [3].

Таблиця 1

*5,6-Бензокумариновмісні аніліди, 2-меркаптоімідазоли, імідазоли*

Сполука	R <sup>1</sup>	Вихід, %	Т.топл., °C (розчинник для кристалізації)	Знайдено, %		Емпірична формула	Вираховано, %	
				Hg (S)	N		Hg (S)	N
I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	91	165—167 (толуол)	—	4,13	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>	—	4,25
II	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	189—191 (толуол)	9,60	3,63	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>3</sub>	9,75	3,85
III	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	83	201—202 (толуол)	19,67	3,22	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> BrNO <sub>3</sub>	19,57	3,43
IV	1-нафтіл	91	196—198 (толуол)	—	3,57	C <sub>25</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	—	3,69
V	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	84	330—332 (ДМФА — етанол)	(8,43)	7,35	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	(8,66)	7,56
VI	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	86	>340 (ДМФА)	(7,82)	6,79	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	(7,92)	6,92
VII	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85	>340 (ДМФА)	(7,05)	6,33	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	(7,14)	6,23
VIII	1-нафтіл	92	339—341 (ДМФА)	(7,51)	6,21	C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	(7,62)	6,66
IX	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	98	249—251 (ДМФА — вода)	—	8,13	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	—	8,28
X	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88	254—256 (ДМФА)	—	7,43	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	—	7,51
XI	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	94	291—293 (ДМФА)	—	6,62	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	—	6,71
XII	1-нафтіл	96	137—139 (ДМФА)	—	7,32	C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	—	7,21

Таблиця 2

*Антимікробна активність кумариновмісних імідазолів*

Сполука	P. aeruginosa	S. aureus	B. subtilis	C. albicans	S. cerevisiae	E. coli
V	250	250	500	500	250	500
VI	250	250	n/a	125	31,2	500
VII	500	500	250	250	125	500
VIII	250	250	500	500	62,5	250
IX	500	125	n/a	250	15,6	500
X	250	250	62,5	500	125	500
XI	250	500	500	250	125	250
XII	n/a	n/a	500	250	62,5	500
XIII	250	500	125	250	125	500
XIV	500	250	n/a	500	15,6	500
XV	250	500	31,2	250	125	500
XVI	250	500	500	500	250	500
XVII	500	250	n/a	250	31,2	500
XVIII	500	n/a	31,2	n/a	62,5	125
XIX	500	500	500	250	250	500
XX	n/a	250	n/a	250	125	250

Примітка. n/a — сполука для даного штаму не активна.

### Експериментальна частина

ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі ИКС-29 в пасті з вазеліновим маслом. Чистоту продуктів контролювали методом ТШХ на пластинах «Silufol» UV-254 в системі хлороформ—етанол (1:1). Проявлення проводили парами йоду або УФ-світлом.

Антимікробну активність визначали методом двократних серійних розведень з використанням як м'ясопептонного бульйону (pH 7,2), так і рідинного живильного середовища Сабуро (pH 5,6) [6].

### Загальна методика синтезу анілідів

До гарячого розчину 0,005 моль 3-(ω-бромацетил)-5,6-бензокумарину в 15 мл безводного етанолу додають 0,01 моль відповідного ароматичного аміну в 5 мл

етанолу. Суміш кип'ятять 20 хв. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають етером і сушать.

### Загальна методика синтезу похідних 2-меркаптоімідазолів

До розчину 0,005 моля відповідного аніліду (I—IV) в 75 мл киплячого метанолу при перемішуванні додають 0,005 моля натрію тіоціанату, після чого до реакційної суміші додають 0,52 мл концентрованої хлоридної кислоти. Суміш нагрівають 3 год. Утворений осад відфільтровують і сушать.

### Загальна методика синтезу 1,4-дизаміщених імідазолів

Розчин 0,005 моля відповідної сполуки (V—VIII) в 70 мл 15 % нітратної кислоти нагрівають при перемішуванні протягом години. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою і сушать.

## Висновки

1. Здійснено синтез 5,6-бензокумариновмісних анілідів, 2-меркаптоімідазолів та імідазолів, будову та індивідуальність яких підтверджено фізико-хімічними методами.

2. За результатами біологічних досліджень виявлено сполуки з помірною антибактеріальною активністю.

1. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. — М.: ИЛ, 1963. — 592 с.
2. Гетероциклические соединения: В 8 т. / Под ред. Р. Эльдерфилда. — М.: ИЛ, 1961. — Т. 5. — 602 с.
3. Гров Д.С., Рендал В.Л. Руководство по лабораторным методам исследования антибиотиков. — М.: Медгиз, 1958. — 295 с.
4. Катрицкий А.Р. Физические методы в химии гетероциклических соединений. — М.: Химия, 1966. — 660 с.
5. Маликов В.М., Сайдходжаев А.И. // Химия природ. соединений. — 1998. — № 2. — С. 250—281; — № 3. — С. 384—432; — № 4. — С. 560—593.
6. Методы экспериментальной химиотерапии / Под ред. Г.Н.Першина. — М.: Медицина, 1971. — 539 с.
7. Растительные лекарственные средства / Под ред. Н.П.Максютиной. — К.: Здоров'я, 1985. — 280 с.
8. Скрипская О.В., Ягодинец П.И., Чернюк И.Н. и др. // Журн. общей химии. — 1992. — Т. 62, Вып. 3. — С. 661—667.
9. Скрипская О.В., Ягодинец П.И., Чернюк И.Н. // Там же. — 1994. — Т. 64, Вып. 11. — С. 1831—1834.
10. Смолий О.Б., Городецкова Н.Р., Броварец В.С. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1989. — Т. 23, № 11. — С. 1329—1331.
11. Ягодинец П.И., Скрипская О.В., Чернюк И.Н. и др. // Там же. — 1996. — Т. 30, № 5. — С. 50—51.
12. Porretta G.C., Scalzo M., Artico M. et al. // Farmaco: Ed. Sci. — 1985. — Vol. 40, № 6. — P. 404—416.
13. Porretta G.C., Cerreto F., Floravanti R. et al. // Ibid. — 1988. — Vol. 43, № 1. — P. 15—28.
14. Prey V., Kerres B., Berbalk H. // Monatsh. Chem. — 1960. — Bd. 91, № 5. — S. 774—793.

Надійшла до редакції 12.05.2004.

*П.И.Ягодинец, О.В.Скрипская, А.В.Бліндер*

## СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КУМАРИНСОДЕРЖАЩИХ ИМИДАЗОЛОВ

Осуществлен синтез 5,6-бензокумаринсодержащих анилидов, 2-меркаптоимидазолов и имидазолов. Среди производных имидазолов найдены вещества, обладающие биологической активностью.

*P.I.Yagodinets, O.V.Skripskaya, O.V.Blinder*

## SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF COUMARINCONTAINING IMIDAZOLES

## SUMMARY

Synthesis of 5,6-benzocoumarincontaining anilides, 2-mercaptoimidazoles and imidazoles has been performed. Among imidazole derivatives biologically active substances have been found.

*М.Є.БЛАЖЕЄВСЬКИЙ, канд. хім. наук, доц., Н.Ю.БОНДАРЕНКО, аспірант*  
*Національний фармацевтичний університет*

## **КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ПАРАЦЕТАМОЛУ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ МЕТОДОМ ХЕМІЛЮМІНЕСЦЕНЦІЇ**

Парацетамол (*N*-(4-гідроксифеніл)ацетамід) (ПЦ), що за хімічною будовою є продуктом конденсації *n*-амінофенолу з оцтовим ангідридом, знаходить широке застосування в терапевтичній практиці як жарознижувальний, знеболючий та протизапальний засіб [2, 6, 9, 11]. Його випускають у вигляді субстанції, таблеток, порошку та гранул самостійно («Парацетамол», «Панадол» та ін.) або в комбінації з іншими препаратами («Паравіт», «Цитрамон», «Аско-пар», «Фервекс» та ін.) в дозах від 0,1 до 0,5 г [2, 6, 9, 11].

Більшість відомих у теперішній час методик кількісного визначення ПЦ головним чином зводяться до визначення продукту гідролітичного розщеплення ПЦ в кислому середовищі — *n*-амінофенолу методом окисно-відновного титрування [2, 5, 16]. Крім того, для визначення ПЦ у лікарських формах широко застосовують сучасні фізико-хімічні методи аналізу, зокрема різні варіанти УФ- [1, 3, 10, 14, 15, 18, 20, 22] та ІЧ- [17, 25] спектроскопії а також високо-ефективну рідинну хроматографію [19, 21, 24, 26].

Останнім часом увагу дослідників привертає високочутливий хемілюмінесцентний метод аналізу. Він не вимагає складного апаратурного оснащення та особливих умов виконання експерименту, малотривалий, здебільшого вибірковий, чутливий та достатньо точний. Так, у роботі [13] кількісне визначення ПЦ пропонується виконувати за ефектом інгібування хемілюмінесцентної реакції окиснення гідразиду 3-амінофталевої кислоти (люмінолу,  $H_2L$ ) гексаціанофератом (III) калію в лужному середовищі. Межа виявлення становить 2,4 нг/мл. Проте, як свідчать нечисленні дані літератури, хемілюмінесцентний метод ще відносно мало застосовується в фармацевтичному аналізі лікарських препаратів.

У даній роботі досліджена можливість визначення ПЦ в лікарських сумішах кінетичним методом інгібування хемілюмінесценції з використанням нової аналітичної системи  $H_2L-H_2O_2-Hb$  (гемоглобін). Відомо, що взаємодія геміну гемоглобіну з гідроген пероксидом включає одноелектронні стадії, одна з яких призводить до утворення аніон-радикала  $O_2^-$ , відповідального за виникнення хемілюмінесценції у досліджуваній системі [12]. Характер виникаючого світіння відображає нерівноважні умови виникнення хемілюмінесценції, яка залежить від концентрації інгібітора процесу, вірогідно, відповідного амінофенолу [4]. Тому дослідження вивчення впливу ПЦ — похідного *n*-амінофенолу — на хемілюмінесценцію в системі  $H_2L-H_2O_2-Hb$  викликає неабиякий як загальнонауковий, так і практичний інтерес.

### **Експериментальна частина**

Для досліджень використовували субстанції парацетамолу (*N*-(4-гідроксифеніл)ацетамід), аскорбінової кислоти ( $\gamma$ -лактон-2,3-дегідро-L-гулонової кислоти) фармакопейної чистоти та лікарські форми, що містять парацетамол: таблетки парацетамолу по 0,2 г, порошок для приготування розчину для внутрішнього застосування «Панадол Юніор», гранули для приготування розчину для внутрішнього застосування «Фервекс для дітей», гранули для приготування розчину для внутрішнього застосування «Фервекс для дорослих», шипучі таблетки «Ефералган з вітаміном С», таблетки «Паравіт».

Докладні дані про використані в дослідженнях лікарські форми подано в табл. 2.

Вихідний 0,001 М розчин люмінолу (5-аміно-2,3-дигідро-1,4-фталазиндіону,  $H_2L$  (фірма «Хемапол», Чехія) готували з очищеного комерційного препарата перекристалізацією з льодяної оцтової кислоти в присутності активованого вугілля, а відтак — з насиченого розчину лугу за точною наважкою в 0,01 М розчині гідроксиду натрію. В роботі використовували розчини лугу без карбонатів [24].

Для створення та підтримки необхідної кислотності середовища використовували 0,1 М розчин гідроксиду натрію, pH розчинів контролювали за допомогою скляного індикаторного електродра ЭСЛ-43-07 та йономіра лабораторного И-130. Усі розчини готували на бідистилляті.

Розчини гідроген пероксиду 5 % та 0,5 % (мас.) готували із 50 % препарата о.с.ч. розведенням його водою з наступним контролем концентрації 0,05 н. розчином калію перманганату [7].

Застосовували гемоглобін крові людини виробництва фірми «Simko Ltd» (Львів, Україна). Вихідний розчин гемоглобіну 75 мкг/мл готували розчиненням 7,5 мг гемоглобіну в 75 мл бідистилляту при нагріванні та додаванні 0,5 г натрію дигідроген фосфату. Об'єм доводили до позначки бідистиллятом при 20 °C і перемішували. Робочий розчин гемоглобіну готували розведенням вихідного розчину бідистиллятом точно в 100 разів. Розчин придатний до застосування протягом доби.

Інтенсивність хемілюмінесценції вимірювали на Хемілюмінометрі-0,1 з фотоелектронним помножувачем ФЭУ-84-А, вимірювачем малих струмів ІМТ-0,5 і швидкодіючим (постійна часу 0,1 с) потенціометром-самописцем. Реакцію, що супроводжується хемілюмінесценцією, проводили у кварцовій кюветі циліндричної форми діаметром 30 мм з робочим об'ємом 10 мл. При проведенні дослідів зберігали такий порядок змішування реагентів: до суміші індикатора люмінолу в розчині лугу та гідроген пероксиду (з розчином ПЦ або без нього) додавали за допомогою піпеткового дозатора П-1 0,50 мл розчину гемоглобіну і реєстрували кінетичну криву інтенсивності хемілюмінесценції ( $I_{x\lambda}$ ) — час ( $x\tau$ ). Дозатор влаштований у зйомний тримач, який ізоляє фотокатод фотоелектронного помножувача від стороннього світла, а відтак дозволяє працювати при звичайному освітленні. Всі досліди виконували при температурі +18...20 °C.

## Результати та їх обговорення

Результати дослідження впливу порядку змішування розчинів  $H_2L$ , гідроксиду натрію, гідроген пероксиду, парацетамолу і гемоглобіну та їх концентрацій на інтенсивність виникаючої хемілюмінесценції показали, що оптимальним є порядок змішування, коли останнім додається розчин гемоглобіну.

На рис. 1 наведені типові кінетичні криві хемілюмінесценції в системі  $H_2L-H_2O_2-Hb$  та  $H_2L-H_2O_2-PZ-Hb$ . Як видно з рис. 1, наявність ПЦ у системі  $H_2L-H_2O_2-(PZ)-Hb$  призводить до зменшення максимальної інтенсивності хемілюмінесценції ( $I_{x\lambda}$ ) — інгібування хемілюмінесцентної реакції. Цей ефект зростає при збільшенні концентрації інгібітора процесу.

На рис. 2 подано графік концентраційної залежності  $I_o/I_{x\lambda}$  у системі  $H_2L-H_2O_2-PZ-Hb$  в логарифмічних координатах, де  $I_{x\lambda}$  та  $I_o$  — максимальні інтенсивності хемілюмінесценції в системі  $H_2L-H_2O_2-Hb$  у присутності та відсутності парацетамолу відповідно.

На рис. 3 наведено графік залежності зменшення максимальної інтенсивності хемілюмінесценції в досліджуваній аналітичній системі від концентрації парацетамолу.

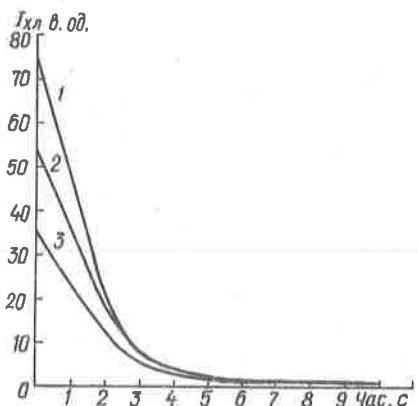


Рис. 1. Кінетичні криві хемілюмінесценції в системах  $H_2L - H_2O_2 - Hb$  (1);  $H_2L - H_2O_2 - PCP - Hb$  (2, 3); ПЦ, моль/л: 2 —  $5 \cdot 10^{-6}$ , 3 —  $5 \cdot 10^{-5}$ ; с (NaOH) = 0,035 М, с ( $H_2O_2$ ) = 0,045 М, с ( $H_2L$ ) =  $2 \cdot 10^{-4}$  М, С (Hb) =  $3,75 \cdot 10^{-2}$  мкг/мл

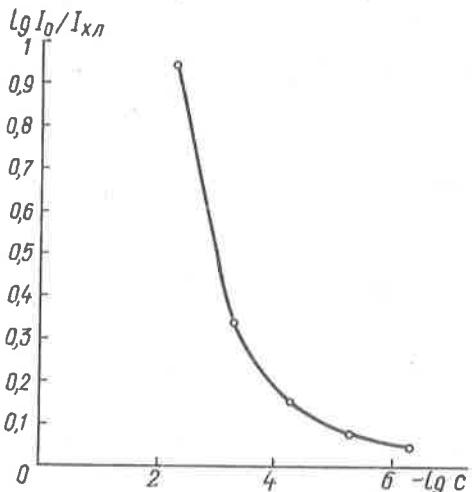


Рис. 2. Крива концентраційної залежності  $I_0/I_{xL}$  у системі  $H_2L - H_2O_2 - PCP - Hb$  в логарифмічних координатах

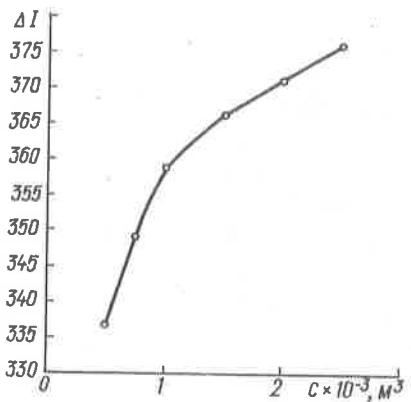


Рис. 3. Крива залежності зміни максимальної інтенсивності хемілюмінесценції ( $\Delta I = I_0 - I_{xL}$ ) в системі  $H_2L - H_2O_2 - (PCP) - Hb$  від концентрації ПЦ. с (NaOH) = 0,035 М, с ( $H_2O_2$ ) = 0,045 М, с ( $H_2L$ ) =  $2 \cdot 10^{-4}$  М, С (Hb) =  $3,75 \cdot 10^{-2}$  мкг/мл

Достатньо чітка і репродуктивна концентраційна залежність (коєфіцієнт кореляції  $r = 0,99$ ;  $n = 5$ ) максимальної  $I_{xL}$  у присутності ПЦ дозволила розробити методику кількісного визначення ПЦ в субстанції та лікарських формах методом хемілюмінесценції за ефектом інгібування.

Кількісне визначення ПЦ у препаратах виконували методом порівняння зі стандартом, використовуючи лінійні ділянки зазначененої вище концентраційної залежності  $\Delta I_{xL}$ .

У спеціально проведених дослідах встановлено, що інші компоненти комбінованих лікарських форм — аскорбінова кислота, феніраміну малеат — у регламентованих кількостях не впливали на ефект інгібіторної дії ПЦ у хемілюмінесценційній реакції. Оптимальними концентраціями реагентів у даній хемілюмінесценційній системі є:

с (NaOH) = 0,035 М, с ( $H_2O_2$ ) = 0,045 М, с ( $H_2L$ ) =  $2 \cdot 10^{-4}$  М, С (Hb) = 0,75 мкг/мл.

*Приготування стандартного розчину парацетамолу.* 0,2800 г парацетамолу розчиняють в мірній колбі місткістю 100 мл. Об'єм розчину доводять до позначки бідистиллятом при 20 °C. Розчин придатний до застосування протягом доби.

*Приготування суміші парацетамолу з аскорбіновою кислотою.* 0,2800 г парацетамолу та 0,1000 г аскорбінової кислоти розчиняють в мірній колбі місткістю 100 мл. Об'єм розчину доводять до позначки бідистиллятом при 20 °C і перемішують. Розчин придатний до застосування протягом доби.

Наведені в табл. 1 результати аналізу модельної суміші парацетамолу з аскорбіновою кислотою свідчать про відсутність впливу аскорбінової кислоти на правдивість одержуваних результатів аналізу парацетамолу.

**Методика кількісного визначення парацетамолу в таблетках по 0,2 г.** Близько 20 мг розтертих таблеток (точна наважка) розчиняють у мірній колбі місткістю 100 мл у бідистилляті і доводять об'єм до позначки при 20 °C.

Паралельно готують об'ємно-ваговим методом стандартний розчин ПЦ з концентрацією 2 мг/мл на бідистилляті.

У кварцову кювету послідовно приливають 2 мл  $1 \cdot 10^{-3}$  М розчину  $H_2L$ , 4 мл

0,1 М розчину гідроксиду натрію, 2,7 мл бідистиляту, 0,3 мл 5 % розчину гідроген пероксиду, 0,5 мл розчину таблеток ПЦ. Одержану суміш перемішують і встановлюють кювету у світлозахисну камеру. Відкривають шторку і вливають за допомогою піпеткового дозатора 0,5 мл розчину НВ з концентрацією 0,75 мкг/мл.

Таблиця 1  
Визначення парацетамолу в суміші парацетамолу з аскорбіновою кислотою ( $n = 5$ ,  $P = 0,95$ )

Модельна суміш	Знайдено парацетамолу, г	Метрологічні характеристики
Склад:	0,2792	$\bar{X} = 0,2801$
Парацетамолу 0,2800 г	0,2802	$S = \pm 6,3 \cdot 10^{-4}$
Аскорбінової кислоти 0,1000 г	0,2806	$S_{\bar{X}} = \pm 2,8 \cdot 10^{-4}$
Води до 100 мл	0,2799	$\Delta \bar{X} = \pm 7,8 \cdot 10^{-4}$
	0,2808	$\tilde{\epsilon} = \pm 0,28 \%$
		$\delta = + 0,04\%$

Аналогічного порядку додавання розчинів дотримуються при виконанні досліду з розчином стандарти. В усіх випадках реєструють максимальне значення інтенсивності світіння порівняно з його фоновим значенням,  $\Delta I_{x_1}$ . Вміст ПЦ у препараті знаходить методом порівняння  $\Delta I_{x_1}$  з розчином стандартного зразка.

Вміст парацетамолу в г на таблетку ( $X$ ) розраховують за формулою

$$X = \frac{C \cdot 10 \cdot 100 \cdot \bar{m}}{m_n \cdot 0,50},$$

де  $C$  — концентрація парацетамолу, знайдена методом порівняння з розчином стандартного зразка, г/мл;

10 — об'єм кювети, мл;

100 — об'єм мірної колби, використаної для аналізу, мл;

$\bar{m}$  — середня маса таблетки ( $n = 20$ ), г;

$m_n$  — маса наважки розтертих таблеток однієї серії, г;

0,50 — аліквотний об'єм розчину таблеток, мл.

#### Методика кількісного визначення парацетамолу в порошку «Панадол Юніор».

Близько 1 г вмісту пакета (точна наважка) розчиняють у мірній колбі на 100 мл у бідистиляті і доводять об'єм до позначки при 20 °C. Далі виконують аналіз, як при визначенні вмісту парацетамолу в таблетках по 0,2 г. Результати виражають кількістю грамів парацетамолу, що знаходиться в одному пакеті.

**Методика кількісного визначення парацетамолу в таблетках «Паравіт».** Наважку близько 30 мг розтертих таблеток, зважену з точністю до 0,1 мг, розчиняють у 100,00 мл бідистиляту. Паралельно готують об'ємно-ваговим методом розчин стандартного зразка ПЦ з концентрацією 1 мг/мл на бідистиляті. У кварцову кювету послідовно приливають 2 мл  $1 \cdot 10^{-3}$  М розчину Н2Л, 4 мл 0,1 М розчину гідроксиду натрію, 1,2 мл бідистиляту, 0,3 мл 5 % розчину гідроген пероксиду, 2 мл розчину таблеток «Паравіт». Далі виконують аналіз, як при визначенні вмісту парацетамолу в таблетках по 0,2 г. Результати виражають кількістю грамів парацетамолу, що знаходиться в одній таблетці.

Вміст парацетамолу в г на таблетку ( $X$ ) розраховують за формулою

$$X = \frac{C \cdot 10 \cdot 100 \cdot \bar{m}}{m_n \cdot 2,00},$$

де  $C$  — концентрація парацетамолу, знайдена методом порівняння з розчином стандартного зразка, г/мл;

10 — об'єм кювети, мл;

100 — об'єм мірної колби, використаної для аналізу, мл;

$\bar{m}$  — середня маса таблетки ( $n = 20$ ), г;

$m_n$  — маса наважки розтертих таблеток однієї серії, г;

2,00 — аліквотний об'єм розчину таблеток, мл.

Таблиця 2

Результати кількісного визначення парацетамолу в лікарських формах ( $n = 5$ ,  $P = 0,95$ )

Лікарська форма складу	Знайдено парацетамолу, г	Метрологічні характеристики
Таблетки парацетамолу по 0,2 г, «Дарница», Україна	0,2056 0,2026 0,2052 0,2057 0,2047	$\bar{X} = 0,2048$ $S = \pm 1,3 \cdot 10^{-3}$ $S_{\bar{X}} = \pm 0,6 \cdot 10^{-3}$ $\Delta \bar{X} = \pm 1,6 \cdot 10^{-3}$ $\bar{\varepsilon} = \pm 0,77 \%$ $\delta = -0,20 \%$
«Панадол Юніор», Великобританія	0,2413 0,2369 0,2382 0,2382 0,2395	$\bar{X} = 0,2388$ $S = \pm 1,7 \cdot 10^{-3}$ $S_{\bar{X}} = \pm 0,8 \cdot 10^{-3}$ $\Delta \bar{X} = \pm 2,1 \cdot 10^{-3}$ $\bar{\varepsilon} = \pm 0,86 \%$
«Фервекс для дітей», «Лабораторії УПСА», «Бристол- Майєрс Сквібб», Франція	0,2822 0,2814 0,2812 0,2793 0,2799	$\bar{X} = 0,2808$ $S = \pm 1,2 \cdot 10^{-3}$ $S_{\bar{X}} = \pm 0,5 \cdot 10^{-3}$ $\Delta \bar{X} = \pm 1,5 \cdot 10^{-3}$ $\bar{\varepsilon} = \pm 0,52 \%$
«Фервекс для дорослих», «Лабораторії УПСА», «Бристол- Майєрс Сквібб», Франція	0,5810 0,5690 0,5466 0,5712 0,5763	$\bar{X} = 0,5760$ $S = \pm 5,9 \cdot 10^{-3}$ $S_{\bar{X}} = \pm 2,6 \cdot 10^{-3}$ $\Delta \bar{X} = \pm 7,4 \cdot 10^{-3}$ $\bar{\varepsilon} = \pm 1,28 \%$
«Ефералган з вітаміном С», «Лабораторії УПСА», «Бристол- Майєрс Сквібб», Франція	0,3520 0,3462 0,3493 0,3506 0,3506	$\bar{X} = 0,3498$ $S = \pm 2,2 \cdot 10^{-3}$ $S_{\bar{X}} = \pm 1 \cdot 10^{-3}$ $\Delta \bar{X} = \pm 2,75 \cdot 10^{-3}$ $\bar{\varepsilon} = \pm 0,78 \%$
«Парацетамолу 330 мг аскорбінової кислоти 200 мг феніраміну малеату 25 мг	0,1145 0,1145 0,1150 0,1148 0,1146	$\bar{X} = 0,1147$ $S = \pm 2,2 \cdot 10^{-4}$ $S_{\bar{X}} = \pm 1 \cdot 10^{-4}$ $\Delta \bar{X} = \pm 2,7 \cdot 10^{-4}$ $\bar{\varepsilon} = \pm 0,235 \%$
Таблетки «Паравіт», «Здоров'я», Україна		
«Парацетамолу 0,1 г аскорбінової кислоти 0,1 г		

\*Вміст ПЦ встановлено за методикою [16].

## Висновки

1. Вивчено інгібіторний вплив парацетамолу на хемілюмінесцентну реакцію окиснення люмінолу гідроген пероксидом у лужному середовищі в присутності гемоглобіну.
2. Опрацьовано методики кількісного визначення парацетамолу в субстанції та лікарських формах самостійно або з іншими лікарськими препаратами методом хемілюмінесценції.
3. Методом «уведено—знайдено» доведено правдивість одержуваних результатів аналізу препаратів на вміст парацетамолу.

1. Богачик О.Г., Калинук Т.Г., Грошовий Т.А. та ін. // Фармац. журн. — 1993. — № 5. — С. 67–69.
2. Государственная фармакопея СССР. — 10-е изд. — М.: Медицина, 1968. — С. 516–517.
3. Евгеньев М.И., Гармонов С.Ю., Шакирова Л.Ш. // Хим.-фармац. журн. — 2000. — Т. 34, № 5. — С. 52–54.
4. Ічмаєва Т.А., Бердников В.М. // Журн. физ. хімии. — 1995. — Т. 69, № 6. — С. 1089–1091.
5. Колтун П.С., Ткачук Г.В., Гуменюк Л.А. // Фармац. журн. — 1995. — № 4. — С. 92–93.

**Методика кількісного визначення парацетамолу в препаратах «Фервекс для дітей» та «Фервекс для дорослих».** Близько 3 г вмісту пакета («Фервекс для дітей») та 4 г («Фервекс для дорослих») (точна наважка) розчиняють у мірній колбі місткістю 100 мл у бідистилляті і доводять об'єм до позначки при 20 °C. Далі виконують аналіз, як при визначенні вмісту парацетамолу в таблетках по 0,2 г. Результати виражают кількістю грамів парацетамолу, що знаходиться в одному пакеті.

У табл. 2 наведено результати аналізу лікарських форм парацетамолу.

Отже, як видно з наведених в табл. 2 даних, одержані результати характеризуються задовільною репродуктивністю — відносна помилка не перевищує  $\pm 1,28 \%$  (правдивість результатів аналізу  $\delta = -0,2...+0,04 \%$ ). Аскорбінова кислота, яка входить до складу комбінованих лікарських форм препарату, не заважає аналізу. Нижня межа визначуваних концентрацій  $C_n$  становить  $7,5 \cdot 10^{-8}$  г/мл.

6. Компендиум 2000/2001. — Лекарственные препараты / За ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: Моріон, 2000. — 1456 с.
7. Луцевич Д.Д., Мороз А.С., Рибальська О.В. та ін. Аналітична хімія. — К.: Здоров'я, 2003. — 296 с.
8. Международная фармакопея. — 3-е изд. — Женева: ВОЗ, 1990. — С. 269—271.
9. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. — 8-е изд. — 2001. — 1503 с.
10. Сами А.А. // Материалы 49-ой Регион. конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров. — Пятигорск, 1994. — С. 106—107.
11. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России: Справочник. — М.:АстраФарм-Сервис, 2003. — 1488 с.
12. Федорова О.С., Бердников В.М. // Теорет. и эксперим. химия. — 1983. — № 3. — С. 334—339.
13. Chen Hua, Zhang Zhujun, Fu Zhifeng // Anal. Chem. — 2002. — Vol. 30, № 11. — P. 1344—1347.
14. Dinc Erdal, Onur Feyyag // Sci. pharm. — 1999. — Vol. 67, № 1. — P. 57—68.
15. Erk N., Onur F. // Anal. Lett. — 1997. — Vol. 30, № 6. — P. 1201—1210.
16. European Pharmacopoeia. — 4 th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2001. — 2416 p.
17. Eustaquio A., Blanco M., Jee R.D. et al. // Anal. chim. acta. — 1999. — Vol. 383, № 3. — P. 283—290.
18. Eustaquio Alba, Graham Paul, Jee Roger D. et al. // J. Pharm. and Pharmacol. — 1998. — Vol. 50. — P. 87.
19. Kartal Murat // J. Pharm. and Biomed. Anal. — 2001. — Vol. 26, № 5—6. — P. 857—864.
20. Onur F., Acar N. // STP pharma sci. — 1995. — Vol. 5, № 2. — P. 152—155.
21. Parisi-Poulou V., Panderi J. // J. Liq. Chromatogr. and Relat. Technol. — 1999. — Vol. 22, № 7. — P. 1055—1068.
22. Sanghani N.M., Kulkarni S.P. // Indian J. Pharm. Sci. — 1980. — Vol. 42, № 1. — P. 10—121.
23. Shinde V.M., Desai B.S., Tendolkar N.M. // Ibid. — 1995. — Vol. 57, № 1. — P. 35—37.
24. Skoog D.A., West D.M., Holler F.J. Fundamentals of analytical chemistry. — 1997. — 870 p.
25. Trafford Andrew D., Graham Paul, Jee Roger D. et all. // J. Pharm. and Pharmacol. — 1998. — Vol. 50. — P. 88.
26. Wei Wanfeng, Wang Wei, Li Guangyao // J. Shenyang Pharm. Univ. — 1999. — Vol. 16, № 3. — P. 202—205.

Надійшла до редакції 12.05.2004.

*Н.Е.Блајзеевский, Н.Ю.Бондаренко*

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАЦЕТАМОЛА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ МЕТОДОМ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ

Разработаны методики хемилюминесцентного определения парацетамола в субстанции и различных лекарственных формах, основанные на ингибировании реакции хемилюминесцентного окисления люминола пероксидом водорода катализируемой гемоглобином крови. Относительная ошибка определения не превышает  $\pm 1,28\%$ . Нижняя граница определяемых концентраций составляет  $7,5 \cdot 10^{-8}$  г/мл. Аскорбиновая кислота, которая входит в состав комбинированных лекарственных форм, не мешает проведению анализа.

*M.Y.Blažheevskiy, N.U.Bondarenko*

## QUANTITATIVE DETERMINATION OF PARACETAMOL IN DRUGS BY CHEMOLUMINESCENT METHOD

### SUMMARY

The method of paracetamol chemiluminescent determination in substance and different forms based on reaction of inhibition of chemiluminescent oxidation of luminol by hydrogen peroxide, catalyzed by blood hemoglobin have been elaborated. A relative mistake of determination doesn't exceed  $\pm 1,28\%$ . A lower limit of determining concentration is  $7,5 \cdot 10^{-8}$  g/ml. It was determined, that ascorbic acid, included in composition of combined forms contained paracetamol doesn't impede of its determination.

## **ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА МЕТОДІВ ВИДІЛЕННЯ КЛОМІПРАМИНУ ТА МЕЛІПРАМИНУ З БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ**

Кломіпрамін та меліпрамін є трициклічними антидепресантами, що застосовуються для лікування та профілактики депресивних станів. Водночас це токсичні речовини, оскільки при передозуванні викликають смертельні та гострі отруєння [2–5]. Однак методи виділення їх з об'єктів біологічного походження, які б застосовувалися в практиці судово-хімічного аналізу, в літературі не описані. Відсутні дані про виділення кломіпраміну та меліпраміну з об'єктів біологічного походження методами, які найчастіше застосовуються в практиці судово-хімічного аналізу. Тому метою роботи було проведення порівняльної оцінки результатів виділення досліджуваних речовин з біологічного матеріалу (внутрішніх органів трупів) за допомогою методів Стас—Отто, О.О.Васильєвої та В.П.Крамаренка [1], а також розробка оптимального методу виділення цих препаратів для впровадження в практику хіміко-токсикологічного аналізу.

### **Експериментальна частина**

**Порівняльна оцінка результатів виділення кломіпраміну і меліпраміну за допомогою класичних методів.** До всіх модельних проб, що містили по 50 г печінки трупа, вносили по 1 мл водних розчинів кломіпраміну та меліпраміну (з концентрацією 1 мг/мл) і залишали на 24 год при періодичному переміщуванні. Після цього виділяли препарати, використовуючи методики Стас—Отто, О.О.Васильєвої та В.П.Крамаренка.

За методом Стас—Отто ізолявання досліджуваних препаратів з біологічного матеріалу проводили 95 % етиловим спиртом, підкисленим 10 % спиртовим розчином оксалатної кислоти. Об'єднані спиртові витяжки випаровували до невеликого об'єму й осаджували білки абсолютним спиртом. Витяжки фільтрували, випаровували до невеликого об'єму і додавали по 20 мл дистильованої води. Досліджувані речовини з витяжок екстрагували хлороформом при pH 10,0, яке створювали, додаючи 10 % розчин гідроксиду амонію.

За методом О.О.Васильєвої виділення досліджуваних препаратів із проб секційного матеріалу проводили водою, підкисленою оксалатною кислотою. Водні витяжки центрифугували і збовтували з хлороформом. Хлороформні витяжки об'єднували, а кислу водну витяжку підлужували 10 % розчином аміаку до синього забарвлення лакмусового папірця і збовтували з новими порціями хлороформу.

За методом В.П.Крамаренка біологічний матеріал настоювали з 0,02 н. розчином сірчаної кислоти. Одержані витяжки центрифугували і до центрифугатів додавали кристалічний амонію сульфат до насищення. Осад, який при цьому утворився, відокремлювали центрифугуванням. Кислу витяжку збовтували з дієтиловим ефіром, ефірний шар відокремлювали. До кислих водних витяжок додавали розчин гідроксиду натрію до pH 8,5–9,0 і проводили триразову екстракцію препаратів хлороформом.

Хлороформні витяжки з лужного середовища, одержані описаними вище методами, випаровували досуха, а в сухих залишках визначали кількість виділених кломіпраміну та меліпраміну екстракційно-фотоколориметричним методом.

**Екстракційно-фотоколориметричне визначення кломіпраміну та меліпраміну на основі реакції з метиловим оранжевим.** Сухі залишки, одержані після виділення з біологічного матеріалу, розчиняли в 5 мл хлороформу і вносили в ділильні лійки. Туди ж додавали по 8 мл універсальної буферної суміші (рН 2,0) і по 1 мл 0,05 % розчину метилового оранжевого. Суміші в ділильних лійках збовтували з хлороформом порціями по 10 і 5 мл протягом 1 хв. Після розділення фаз відокремлювали хлороформні витяжки, об'єднували їх і збовтували двічі з 1 н. розчином хлоридної кислоти порціями по 10 мл. Водні витяжки відокремлювали, їх об'єми доводили водою до 25 мл. Оптичну густину забарвлених в червоний колір водних розчинів вимірювали за допомогою фотоелектроколориметра КФК-2МП, використовуючи світлофільтр № 5 (зелений) з ефективною довжиною хвилі  $\lambda_{\text{еф.}} = 490 \pm 10$  нм, кювета — 20 мм. Кількість кломіпраміну та меліпраміну розраховували за калібрувальним графіком.

Для кломіпраміну межа визначення цим методом становить 5 мкг у 25 мл кінцевого об'єму, а для меліпраміну — 7 мкг у 25 мл кінцевого об'єму. Межі концентрацій, в яких світлопоглинання підпорядковується закону Бугера—Ламберта—Бера, для кломіпраміну становить від 5 до 90 мкг, а для меліпраміну — від 7 до 125 мкг.

**Екстракційно-фотоколориметричне визначення кломіпраміну та меліпраміну на основі реакції з бромфеноловим синім.** У ділильні лійки вносили по 5 мл розчинених у хлороформі сухих залишків, додавали по 7 мл універсального буферного розчину (рН 7,6) і по 2 мл 0,1 % розчину бромфенолового синього. Суміші в ділильних лійках збовтували з хлороформом порціями по 10 і 5 мл протягом 1 хв, відокремлювали хлороформні витяжки, об'єднували їх і збовтували з 15 мл 0,1 н. розчину гідроксиду натрію. Потім хлороформний шар відокремлювали, а об'єм водної фази доводили водою до 25 мл. Оптичну густину забарвлених у синій колір розчинів вимірювали за допомогою фотоелектроколориметра КФК-2МП, використовуючи світлофільтр № 8 (червоний) з ефективною довжиною хвилі  $\lambda_{\text{еф.}} = 597 \pm 10$  нм, кювета — 20 мм.

Межа визначення кломіпраміну за даним методом становить 6 мкг у 25 мл кінцевого об'єму, а для меліпраміну — 8 мкг у 25 мл кінцевого об'єму. Світлопоглинання розчинів кломіпраміну підлягає закону Бугера—Ламберта—Бера в межах концентрацій від 6 до 100 мкг, а для меліпраміну — від 8 до 140 мкг.

Обидва методи, які базуються на реакції цих препаратів з барвниками, можна рекомендувати для їх кількісного визначення. Результати визначення цих препаратів у сухих залишках, одержаних при їх виділенні з біологічного матеріалу, були практично однакові.

Результати виділення та визначення кломіпраміну та меліпраміну в пробах з біологічного матеріалу наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Порівняльна оцінка виділення кломіпраміну та меліпраміну з печінки трупів класичними методами судово-хімічного аналізу

Речовина	Виділено з біологічного матеріалу, %, за методом		
	О.О. Васильєвої	В.П. Крамаренка	Стас—Отто
Кломіпрамін	13—15	29—30	23—24
Меліпрамін	9—11	25—26	19—21

Отже, за допомогою вищепереданих методів виділяються незначні кількості кломіпраміну та меліпраміну, причому найменша кількість препаратів виділяється за методом О.О. Васильєвої.

Домішки, що екстрагуються з біологічного матеріалу, меншою мірою впливають на результати екстракційно-фотоколориметричного визначення цих препаратів на основі реакції з метиловим оранжевим.

### Оптимальний метод виділення кломіпраміну та меліпраміну з органів трупів.

У стакани об'ємом по 200 мл вносили по 50 г подрібненої печінки трупа і по 1 мг кломіпраміну або меліпраміну у вигляді водних розчинів. Ці суміші залишали на добу при періодичному перемішуванні. Потім біологічний матеріал заливали 50 мл 20 % розчину сірчаної кислоти і настоювали протягом 2 год. Після цього витяжки відокремлювали від твердих частинок біологічного матеріалу (зливали), а проби біологічного матеріалу ще двічі настоювали з 50 і 30 мл 20 % розчину сірчаної кислоти по одній годині. Об'єднані кислі витяжки переносили в центрифужні стакани і центрифугували протягом 30 хв при 5000 об/хв. Після центрифугування надосадові рідини переносили в мірні стакани і визначали об'єми одержаних витяжок.

По 50 мл витяжок вносили в стакани об'ємом 100 мл і невеликими порціями додавали 25 % розчин аміаку до pH 10–12. При цьому випадав осад білкових речовин, продуктів їх розкладу та інших домішок. Вміст стаканів залишали на 15 хв, а потім центрифугували протягом 20 хв при 5000 об/хв. Одержані центрифугати переносили в ділільні лійки, а осади в центрифужних стаканах ще 20 хв настоювали з 20 мл 20 % розчину сірчаної кислоти. Потім у центрифужні стакани додавали 25 % розчин аміаку до pH 10–12 і через 15 хв суміші центрифугували. Об'єднані центрифугати переносили в ділільні лійки і тричі збовтували з хлороформом порціями по 30 мл. Хлороформні витяжки об'єднували й органічний розчинник під вакуумом випарювали до невеликого об'єму (приблизно 20 мл). Одержані хлороформні розчини переносили в мірні колби об'ємом 25 мл і доводили об'єми рідин хлороформом до мітки.

Хлороформні розчини, одержані після очищення (~ по 20 мл), використовували для виявлення кломіпраміну і меліпраміну за допомогою якісних реакцій, методу хроматографії в тонкому шарі сорбенту і методу УФ-спектрофотометрії. Решту 5 мл розчинів використовували для кількісного визначення кломіпраміну та меліпраміну за допомогою екстракційно-фотоколориметричного методу і методу високоефективної рідинної хроматографії.

При цьому за допомогою запропонованого нами методу виділення кломіпраміну та меліпраміну можна виділити 50–54,4 % кломіпраміну та 47,2–49,6 % меліпраміну (табл. 2).

Таблиця 2

*Результати виділення кломіпраміну та меліпраміну з біологічного матеріалу за розробленим нами методом*

Внесено кломіпраміну або меліпраміну у 50 г біоматеріалу, мг	Виділено		Метрологічні характеристики
	мг	%	
<b>Кломіпрамін</b>			
1	0,504	50,40	$\bar{X} = 52,10$
1	0,532	53,20	$S = 1,86$
1	0,500	50,00	$S_{\bar{X}} = 0,83$
1	0,544	54,40	$\bar{X} \pm \Delta X = 52,10 \pm 2,30$
1	0,525	50,50	$\varepsilon = 4,41 \%$
<b>Меліпрамін</b>			
1	0,470	47,60	$\bar{X} = 48,26$
1	0,472	47,20	$S = 1,09$
1	0,492	49,20	$S_{\bar{X}} = 0,49$
1	0,496	49,60	$\bar{X} \pm \Delta X = 48,26 \pm 1,36$
1	0,480	48,00	$\varepsilon = 2,82 \%$

Межа визначення кломіпраміну становить 0,02 мг, а меліпраміну — 0,03 мг у 50 г біологічного матеріалу.

## Висновки

1. Порівняльна оцінка результатів виділення кломіпраміну та меліпраміну за допомогою загальних методів судово-хімічного аналізу показала, що ці методи мають ряд недоліків і мало придатні для дослідження біологічного матеріалу на наявність у ньому цих препаратів.

2. Запропоновано і розроблено умови оптимального методу виділення та кількісного визначення кломіпраміну та меліпраміну з об'єктів біологічного походження.

3. За допомогою запропонованого нами методу з об'єктів біологічного походження можна виділити 50—54,4 % кломіпраміну і 47,2—49,6 % меліпраміну.

4. Межа визначення кломіпраміну становить 0,02 mg, а меліпраміну — 0,03 mg у 50 g біологічного матеріалу.

1. Крамаренко В.П. Токсикологічна хімія. — К.: Вища шк., 1995. — С. 283—364.
2. Brasic J.R., Barnet J.Y., Sheitman B.B. et al. // J. of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. — 1997. — Vol. 36, № 9. — P. 1165—1166.
3. Ferrer-Dufol A., Perez-Aradros C., Murillo E.C. et al. // J. of Toxicology — Clinical Toxicology. — 1998. — Vol. 36, № 1—2. — P. 31—32.
4. Swanson J.R., Jones G.R., Krasselt W. et al. // J. of Forensic Sciences. — 1997. — Vol. 42, № 2. — P. 335—339.
5. Varley C.K., McClellan J. // J. of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. — 1997. — Vol. 36, № 3. — P. 390—394.

Надійшла до редакції 20.07.2004.

Л.П. Костышин

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ВЫДЕЛЕНИЯ КЛОМИПРАМИНА И МЕЛИПРАМИНА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Предложен метод выделения и количественного определения кломипрамина и мелипрамина из объектов биологического происхождения.

С помощью предложенного метода из объектов биологического происхождения можно выделить 50—54,4 % кломипрамина и 47,2—49,6 % мелипрамина. Предел обнаружения кломипрамина составляет 0,02, а мелипрамина — 0,03 mg в 50 g биологического материала.

L.P. Kostyshyn

## COMPARATIVE ESTIMATION OF METHODS OF ISOLATION OF CLOMIPRAMINE AND MELIPRAMINE FROM THE BIOLOGICAL MATERIAL

### SUMMARY

Method of isolation and determination of clomipramine and melipramine from biological objects are developed. There are possible to isolate 50—54,4 % of clomipramine and 47,2—49,6 % of melipramine by the offered method. Limit of determination of clomipramine is 0,02 mg in 50 g of biological material sample, and melipramine — 0,03 mg in 50 g of biological sample.

ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ  
«ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ»  
НА 2005 РІК!

**О.І.ГЕРАСИМЕНКО, д-р мед. наук, проф., О.П.СУХІН, заслужений лікар України,  
Е.Б.МУЖАНОВСЬКИЙ, А.Ф.ФАРТУШНИЙ, канд. фармац. наук,  
О.Є.ТОХТОМИШЕВА, В.В.ШЕВЧЕНКО, канд. мед. наук, доц.,  
С.В.ЧУБАРОВ, С.О.САЛІЄВ, І.П.ХІРДАЄВ**

**Донецький державний медичний університет,  
Бюро судово-медичної експертизи УОЗ Донецької облдержадміністрації**

## **ІДЕНТИФІКАЦІЯ ТА ВИЗНАЧЕННЯ КЕТАМІНУ В БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ**

Кетамін (кеталар, каліпсол) відноситься до наркотичних і знеболюючих засобів. Це анелгезуючий препарат загальної анестезуючої дії, особливістю якої є швидкий та нетривалий ефект. Він використовується для моно- та комбінованого наркозу, особливо у хворих з низьким артеріальним тиском, або з травматичним шоком і крововтратою, при ендоскопічних процедурах, катетеризації серця, в стоматологічній, офтальмологічній та оториноларингологічній практиці.

Є дані про успішне використання кетаміну і в акушерстві [1].

Кетамін вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат підвищує артеріальний тиск, викликає галюцинації та прискорює серцеві скорочення зі збільшенням хвилинного об'єму серця. При цьому також пригнічується дихання. Щоб уникнути цих негативних явищ, хворим вводять транквілізатори.

В організмі кетамін перетворюється шляхом деметилювання [2]. Продукти біотрансформації виділяються протягом двох годин із сечею, але деяка їх кількість залишається в організмі протягом кількох діб [3, 4]. Незважаючи на це, кумуляції при повторному вживанні препарату не спостерігається.

Кетамін є токсичним, сильнодіючим засобом, відноситься до списку «А», тому передозування цього препарату може привести до летального наслідку. Оскільки хіміко-токсикологічна діагностика отруєнь кетаміном не опрацьована, ми поставили собі за мету розробити таку методику.

### **Експериментальна частина**

По кілька крапель 0,01–0,1 % спиртового розчину препарату випарюють у порцелянових чашках і на предметному склі та проводять нижченаведені реакції.

**Реакція з періодатом натрію.** До сухого залишку в порцеляновій чащі додають 2 краплі 5 % розчину періодату натрію в концентрованій сірчаній кислоті. При наявності кетаміну з'являється живте забарвлення. Межа відкриття — 11 мкг препарату у пробі.

**Реакція з плюмбоном.** До сухого залишку у порцеляновій чащі додають 1–2 краплі 0,025 % розчину плюмбону (приготування: 0,025 г розчину сульфар-сазену (плюмбону) розчиняють у 100 мл води). При наявності кетаміну з'являється червоне забарвлення. Межа відкриття — 7 мкг у пробі.

**Реакція з пікриновою кислотою.** До сухого залишку на предметному склі додають 2 краплі 1 % водного розчину пікринової кислоти. Під мікроскопом спостерігають кристали у вигляді голок та пучків з них. Межа відкриття — 9 мкг препарату у пробі.

**Реакція з йодатом калію.** До сухого залишку на предметному склі додають 2 краплі 5 % водного розчину йодату калію. Під мікроскопом спостерігають кристали у вигляді пластинок і пучків з них. Межа відкриття — 12 мкг препарату у пробі.

*Хроматографія в тонкому шарі сорбенту.* На старт пластиинки «Silufol» наносять краплю 0,1 % спиртового розчину препарatu і краплю розчину-«свідка» — 0,05 % спиртового розчину кетаміну. Плями на пластиинці хроматографують в одній з нижче наведених систем розчинників.

I. Толуол—ацетон—96 % етанол—25 % розчин амоніаку (45:45:6:3).

II. 96 % етанол—вода—25 % розчин амоніаку (25:3:0,5).

Нанесений на пластиинку розчин підсушують. Для хроматографування пластиинку з нанесеними плямами вносять до камери, насиченої парами розчинників. Довжина шляху системи розчинників — 10 см. Пластиинку обприскують одним із проявників, а саме:

— *реактивом Драгендорфа у модифікації Мунье.* У 10 мл оцтової кислоти розчиняють 0,85 г основного нітрату вісмуту і додають 40 мл води. До одержаної рідини додають розчин, що містить 8 г йодиду калію у 20 мл води. Перед обприскуванням беруть 1 мл зазначеного розчину і додають до нього 2 мл льодяної оцтової кислоти та 10 мл води;

— 0,1 % водним розчином бромфенолового синього (БФС). При проявленні першим розчином з'являються оранжеві плями, другим — блакитні плями на синьому фоні. Значення Rf у системі I — 0,78, у системі II — 0,64.

Межа відкриття: при проявленні реактивом Драгендорфа у модифікації Мунье — 3 мкг, при проявленні БФС — 5 мкг.

### Кількісне визначення кетаміну

Для кількісного визначення кетаміну застосовували метод УФ-спектрофотометрії. УФ-спектри знімали на спектрофотометрі СФ-16 в 0,1н. розчинах сірчаної кислоти або гідроокису натрію, в кюветі з шаром завтовшки 1 см. Як розчин порівняння використовували відповідний розчинник. У зазначених розчинниках кетамін має смугу вбирання з максимумом 269 нм.

Нами було визначено, що питомий показник світловбирання розчинів кетаміну в 0,1н. розчинах сірчаної кислоти і гідроокису натрію становить  $70 \pm 0,5$ .

**Методика визначення кетаміну у розчині.** Препарат випускається у флаконах у вигляді 5 % водного розчину. З цього розчину виготовляли 0,001, 0,002, 0,003, 0,004 та 0,005 % розчини кетаміну. Таблиця 1

міну в 0,1н. розчині сірчаної кислоти. Результати кількісного визначення кетаміну в його розчинах

Узято для визначення, мкг	Знайдено		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
10	9,8	98,0	$\bar{x} = 98,9, \sigma = 1,7$
20	19,4	97,0	$\sigma_{\bar{x}} = 0,77$
30	30,1	100,3	$I_{0,95} = 2,1$
40	40,0	100,0	$A = \pm 1,93$
50	49,8	99,6	$a = 98,9 \pm 1,93$

З даних, наведених у табл. 1, випливає, що рекомендований спектрофотометричний метод визначення кетаміну в розчині в УФ-ділянці має добру відтворюваність і точність.

### Дослідження біологічного матеріалу

Виділення кетаміну з біологічного матеріалу проводили за методикою А.А. Васильєвої [2]. До 100 г подрібненої печінки додавали 20 мг кетаміну. Через 24 год суміш заливали 200 мл дистильованої води, підкисленої оксалатною кислотою, і центрифугували. Препарат екстрагували з лужного середовища хлороформом. Хлороформні витяжки ділили на дві рівні частини. Першу частину використовували для ідентифікації, другу — для кількісного визначення кетаміну. Було проведено п'ять паралельних дослідів, з яких два — контрольні (без додавання препарату). В контрольних дослідах одержано негативні результати.

Таблиця 2

## Результати визначення кетаміну в печінці

Додано кетаміну, мг	Виділено		Метрологічні характеристики
	мг	%	
20	10,82	54,1	$\bar{x} = 54,6$ , $\sigma = 0,59$
20	11,0	55,0	$\sigma_{\bar{x}} = 0,26$
20	11,06	55,3	$I_{0,95} = 0,72$
20	10,79	53,5	$A = \pm 1,31 \%$
20	10,98	54,9	$a = 54,6 \pm 0,72$

тодика визначення кетаміну в біологічному матеріалі.

100 г подрібненого об'єкта (шлунок, печінка, нирки, тонка кишка) змішують з 200 мл води, підкисленої оксалатною кислотою до pH 2 за універсальним індикатором, і настоюють при частому перемішуванні протягом 2 год. Суміш центрифугують 20 хв при 3000 об/хв. Центрифугат відокремлюють, а об'єкт змішують з 50 мл води і знову центрифугують. Центрифугати об'єднують і екстрагують двічі по 50 мл діетиловим ефіром (для очищення). Ефірні витяжки відкидають, а до центрифугату додають 25 % розчин амоніаку до pH 10 і екстрагують хлороформом 4 рази по 25 мл. Витяжки доводять екстрагентом в мірній колбі на 100 мл до мітки.

## Дослідження хлороформної витяжки

Половину витяжки випарювали до об'єму 1—2 мл і проводили реакції ідентифікації, як описано вище.

Для кількісного визначення кетаміну другу половину витяжки випарювали до об'єму 0,5 мл і наносили на лінію старту пластинки «Silufol» у вигляді смуги завдовжки 1 см, завширшки не більше 0,5 см. Як розчин-«свідок» використовували зконцентрований розчин витяжки. Після хроматографування розчину-«свідка» сорбент з фрагменту хроматограми, що містить кетамін, знімали та переносили до скляного фільтра № 4, куди додавали 8—10 мл свіжоперегнаного хлороформу і залишали при помішуванні на 4—5 хв, потім за допомогою вакуум-насоса фільтрували. Елюювання хлороформом проводили ще двічі. Елюати об'єднували. Хлороформні витяжки випарювали при кімнатній температурі. Залишок розчиняли в 25 мл 0,1н. розчину сірчаної кислоти і досліджували, як описано вище.

## Висновки

1. Розроблено методику виділення кетаміну з біологічного матеріалу, яка ґрунтуються на ізоляції препарату водою, підложену до pH 10 розчином амоніаку. Методика дає можливість виділити до 55 % препарату.

2. Для ідентифікації кетаміну, виділеного з біологічного матеріалу, запропоновано ряд кольорових, мікрокристалічних реакцій, хроматографія в тонкому шарі сорбенту та метод УФ-спектрофотометрії.

3. Для кількісного визначення препарату, виділеного з біологічного матеріалу, розроблено метод УФ-спектрофотометрії. Відносна помилка при дослідженні печінки становить 1,31, при дослідженні розчину кетаміну — 1,93.

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. — М.: Универсум, 1993. — С. 368.
2. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. — К.: Вища шк., 1989.— С. 170—172.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М.: Медицина, 1995. — С. 23.
4. Фартушный А.Ф., Мужановский Э.Б., Русских С.Л. и др. // Актуальные вопросы судебной экспертизы. — Х., 1998. — С. 118—120.

Результати дослідів щодо кількісного визначення кетаміну, доданого до печінки, наведено в табл. 2.

З даних, наведених у табл. 2, видно, що апробація методу на чистому препараті показала його достатню точність, чутливість та відтворюваність.

На основі експериментальних даних рекомендована нижче наведена ме-

*А.И.Герасименко, А.П.Сухин, Э.Б.Мужсановский, А.Ф.Фартушный,  
О.Е.Тохтомышева, В.В.Шевченко, С.В.Чубаров, С.А.Салиев, И.П.Хирдаев*

## ИДЕНТИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЕТАМИНА В БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ

Предложен метод идентификации и определения кетамина в биологическом материале. Изолирование кетамина проводится подщелоченной аммиаком водой, а после этого хлороформом. Для идентификации предложен ряд цветных и микрокристаллических реакций, хроматография в тонком слое сорбента и метод УФ-спектрофотометрии.

*O.I.Gerasymenko, O.P.Sukhin, E.B.Muschanjvsky, A.F.Fartushny,  
O.E.Tohtomishtva, V.V.Shevchenko, S.V.Chubarov, S.O.Saliyev, I.P.Hyrdayev*

## IDENTIFICATION AND DETERMINATION) OF KETAMINE IN A BIOLOGICAL MATERIAL

### SUMMARY

The method of identification and determination of ketamine in a biological material is developed. Ketamine is isolated by water, alkalined ammonia, then and by chloroform. We propose a number of color and microcrystalline reactions, chromatography in a thin layer of the sorbent and the UV-spectro-photometry technique.

УДК 615.454.1:616.5-001/-002

*В.І.ГРИЦЕНКО, В.І.ЧУЄШОВ, д-р фармац. наук, проф.,  
О.А.РУБАН, канд. фармац. наук, доц.*

*Національний фармацевтичний університет*

## РОЗРОБКА МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ РЕОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ПОЛІЕТИЛЕНОКСИДНОЇ ОСНОВИ

Розробка технології м'яких лікарських форм та їх біофармацевтичне вивчення неможливе без застосування математичних методів планування експерименту [4, 5]. Математичні методи застосовуються для проведення оптимізації та моделювання процесів, що дозволяє значно скоротити кількість дослідів [8].

М'які лікарські форми являють собою складний комплекс лікарських речовин з носієм-основою, яка забезпечує оптимальну консистенцію і впливає на повноту вивільнення і всмоктування лікарських речовин.

При розробці м'яких лікарських форм важливе значення має дослідження структурно-механічних властивостей, оскільки вони є об'єктивними характеристиками якості. Структурно-механічні властивості активно впливають на споживчі вимоги (намазуваність, екструзію з труб), виробничі характеристики (диспергування, фасування), вивільнення лікарських речовин і терапевтичну ефективність препарату [1, 2, 7, 11].

Метою нашої роботи стало вивчення реологічних параметрів поліетиленоксидної основи, впливу температури і концентрації складників основи на споживчі показники та математична обробка результатів реологічних досліджень.

### Експериментальна частина

Для вивчення структурно-механічних властивостей поліетиленоксидної основи було виготовлено п'ять зразків мазей з різним співвідношенням поліетиленоксиду 400 (ПЕО 400) і поліетиленоксиду 1500 (ПЕО 1500): зразок 1 — 8:2, зразок 2 — 9:1, зразок 3 — 7:3, зразок 4 — 6:4, зразок 5 — 7,5:2,5.

Вимірювання параметрів дослідних зразків проводили за допомогою ротаційного віскозиметра «Реотест-2» при температурі 20 і 34 °C при швидкостях зсуву від 0 до 1320  $\text{c}^{-1}$ .

Криві плинності дослідних зразків мазі будували на основі даних, які були отримані за нижченнаведеною методикою.

Наважку дослідного зразка мазі (25,0) вміщували в ємкість зовнішнього непорушного циліндра і термостатували при температурі 20 і 34 °C. Показники шкали вимірювального пристрою віскозиметра реєстрували через 2—3 с після включення. Вимірювання починали з низьких швидкостей деформації. На кожному рівні відповідної швидкості деформації фіксували показники віскозиметра. На основі отриманих даних будували криві залежності напруги зсуву  $\tau_r$  від швидкості зсуву  $D_r$ .

## Результати та їх обговорення

Реограми плину зразків поліетиленоксидної основи при температурі 20 і 34 °C наведено на рис. 1 та 2. Отримані криві плинності свідчать про те, що дослідні зразки є неньютонівськими рідинами. Їх плинність починається після прикладення певної механічної напруги, внаслідок чого збільшується кінетична енергія частинок структурного каркаса, що призводить до розриву зв'язків між його елементами.

З отриманих даних видно, що зі зменшенням кількості ПЕО 400 і відповідно збільшенням кількості ПЕО 1500 в дослідних зразках напруга зсуву збільшується. При збільшенні швидкості зсуву  $D_r$  криві напруги зсуву  $\tau_r$  повільно зростають і поступово переходят у пряму, що свідчить про повне руйнування структури дослідних зразків.

Як видно з рис. 1, крива плинності дослідного зразка 1 повністю вкладається в ділянку реологічного оптимуму, межі якого позначені кривими А—А і В—В. Криві плинності дослідних зразків 3, 4, 5 знаходяться за межами рамки оптимальної ділянки, крива плинності дослідного зразка 2 — на межі рамки оптимальної ділянки А—А.

При підвищенні температури від 20 до 34 °C спостерігається зменшення початкової напруги зсуву (рис. 2).

Таким чином, аналізуючи криві плинності дослідних зразків, можна зробити висновок, що оптимальним співвідношенням ПЕО 400 і ПЕО 1500 є 8:2.

Для більш повної оцінки структурно-механічних властивостей ПЕО-основи було побудовано обмежені криві плинності в діапазоні градієнта швидкості зсуву від 125 до 275  $\text{c}^{-1}$ , при яких моделюється намазуваність. Визначення напруги зсуву проводили при швидкостях зсуву 145 та 243  $\text{c}^{-1}$ , використовуючи при цьому окремі наважки. На основі отриманих даних будували криві плинності дослідного зразка основи, які переносили в ділянку реологічного оптимуму намазування, обмежену площею багатокутника АБВГДЕКЛМ (рис. 3).

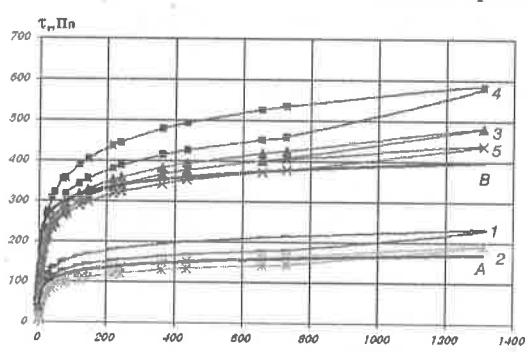


Рис. 1. Реограми плину зразків поліетиленоксидної основи при температурі 20 °C:  
1 — 8:2(II), 2 — 9:1(II), 3 — 6:4(II), 4 — 7:3(II), 5 — 7,5:2,5(II)

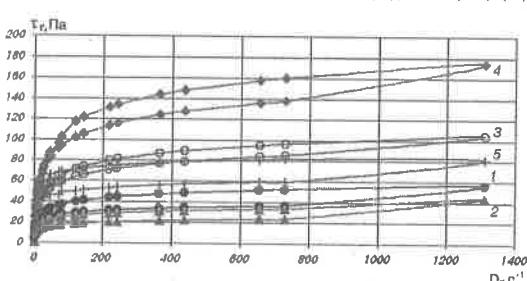


Рис. 2. Реограми плину зразків поліетиленоксидної основи при температурі 34 °C:  
1 — 8:2(I), 2 — 9:1(I), 3 — 7:3(I-II), 4 — 6:4(I-II), 5 — 7,5:2,5(I-II)

Як видно з рис. 3, намазування дослідного зразка основи задовільне, тому що обмежені криві плинності не виходять за межі реологічного оптимуму.

Для отримання аналітичних залежностей проведено математичну обробку отриманих експериментальних даних.

Досліджували залежність напруги зсуву  $\tau_r$  від швидкості зсуву  $D_r$  поліетиленоксидної основи з різним співвідношенням поліетиленоксидів 400 і 1500. Оскільки на сьогодні відсутня єдина теорія реології неньютонівських рідин, для опису залежності  $\tau_r$  від  $D_r$  використовували емпіричні моделі — математичні розрахунки, які відповідають експериментальним даним.

Для того, щоб визначитись з видом моделі для опису залежності  $\tau$  від  $D_r$ , розглянемо ділянку в інтервалі  $1 < D_r < 10$  у подвійних логарифмічних координатах (рис. 4) [3, 10].

Як видно з рис. 4, дослідні зразки основ відповідають властивостям псевдопластичних рідин і можуть бути описані моделлю Оствальда—Вейля

$$\tau = a_1 \cdot D_r^{a_2}$$

Беручи до уваги те, що всі точки знаходяться на прямій лінії, даний процес можна описати простою однопараметричною моделлю

$$\tau = a_1 \cdot \ln(D_r)$$

Розглянемо графік залежності напруги зсуву  $\tau$  від складу основи при постійній швидкості зсуву  $D_r$  (рис. 5).

Як видно з рис. 5, температура впливає не тільки на значення напруги зсуву, але і на форму залежності  $\tau$  від складу основи. При температурі 20 °C криві цілком ідентичні і відрізняються лише абсолютною величиною значень  $\tau$ . При темпе-

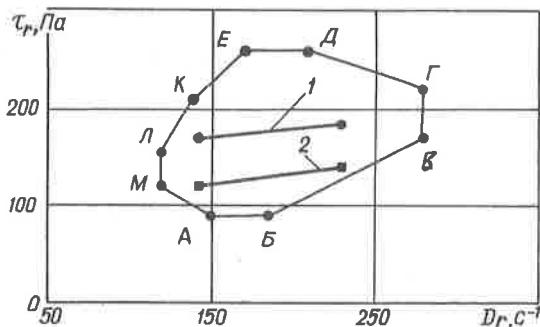
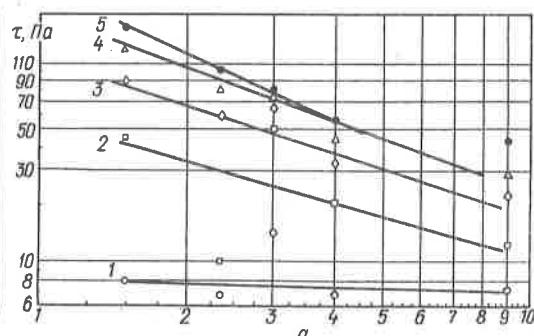


Рис. 3. Обмежені криві плинності дослідного зразка поліетиленоксидної основи в діапазоні градієнта швидкості зсуву від 125 до 275  $s^{-1}$



$\tau$ , Па

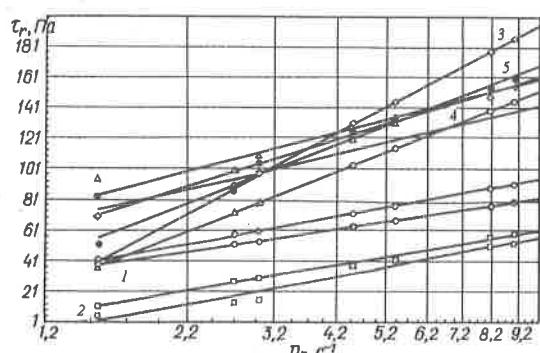


Рис. 4. Криві залежності напруги зсуву від швидкості зсуву при температурі 20 °C в інтервалі  $1 < D_r < 10$ :

1 — 8:2(I), 2 — 9:1(I), 3 — 7:3(I-II), 4 — 6:4(I-II), 5 — 7,5:2,5(I-II).

Легенда: співвідношення поліетиленоксидів 400 і 1500

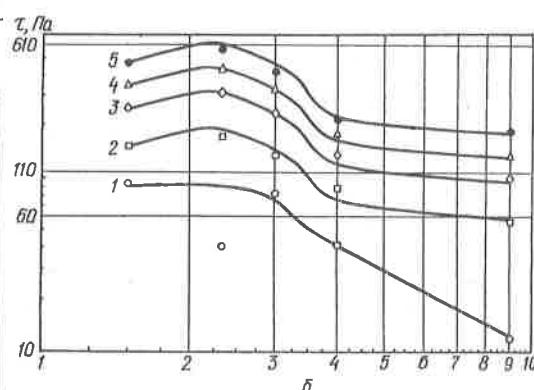


Рис. 5. Криві залежності напруги зсуву від співвідношення поліетиленоксидів при швидкостях зсуву,  $s^{-1}$ :

a — при температурі 34 °C, б — при температурі 20 °C,

1 — 1,5, 2 — 8,1, 3 — 48,6, 4 — 243, 5 — 1312.

Легенда: виготовлені зразки зі співвідношенням поліетиленоксидів:

1 — 8:2, 2 — 9:1, 3 — 7:3, 4 — 6:4, 5 — 7,5:2,5

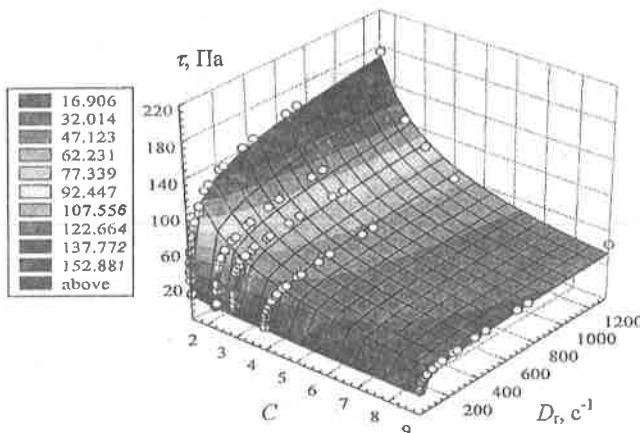


Рис. 6. Залежність напруги зсуву від співвідношення поліетиленоксидів і швидкості зсуву  $D_r$  при температурі 34 °C

На рис. 6 наведений графік залежності напруги зсуву від швидкості зсуву і співвідношення поліетиленоксидів, побудований на випадок збільшення швидкості зсуву  $D_r$  при температурі 34 °C.

Остаточний вигляд моделі залежності напруги зсуву від швидкості зсуву, співвідношення поліетиленоксидів і температури, прийнятий для обробки результатів дослідження, такий:

$$\tau = (a_1 + a^2 \cdot t) C^{-(a_3 - t)} \cdot \ln D_r.$$

Отже, нами були визначені моделі залежності напруги зсуву від швидкості зсуву, напруги зсуву від швидкості зсуву і концентрації поліетиленоксидів, напруги зсуву від швидкості зсуву, співвідношення поліетиленоксидів і температури.

## Висновки

1. На основі вивчення структурно-механічних властивостей дослідних зразків поліетиленоксидної основи з різним співвідношенням ПЕО 400 і ПЕО 1500 встановлено, що їх оптимальне співвідношення становить 8:2.

2. На підставі отриманих даних проведено математичну обробку результатах та отримано скінченну модель залежності напруги зсуву від швидкості зсуву, співвідношення поліетиленоксидів і температури.

Результати розробки математичної моделі реологічних параметрів поліетиленоксидної основи можуть бути використані при опрацюванні технології виробництва мазей у заводських умовах.

1. Аркуша А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции: Дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 1982. — 192 с.
2. Батова Р.С., Хромецкий В.Т., Петерсонс Э.Ю. // Современные аспекты создания и исследования лекарственных форм: Тез. докл. Всесоюз. конф. — Баку, 1984. — С. 89—90.
3. Берд Р., Стюарт В., Лайтфут. Явления переноса. — М.: Химия, 1974. — 688 с.
4. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. — СПб.: Питер, 2001. — 656 с.
5. Грошовой Т.А., Маркова Е.В., Головкин В.А. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии. — К.: Вища школа, 1992. — 187 с.
6. Зайцев О.І., Трусов М.В., Жуковіна О.В. // Фармац. журн. — 2001. — № 3. — С. 78—81.
7. Ковалев В.М., Чуешов В.І., Рубан О.А. та ін. // Вісн. фармації. — 2000. — № 4. — С. 21—23.
8. Freling I. // Instrum. Technol. — 1972. — Vol. 19, № 6. — P. 41—45.
9. Reiner M. Deformation and Flow. — London: Lewis, 1949.

ратурі 34 °C характер кривих зовсім інший: зі збільшенням концентрації ПЕО 1500 напруга зсуву зменшується.

Із зміною швидкості зсуву характер кривих змінюється: нахил кривих зі зменшенням швидкості зсуву  $D_r$  зменшується, а при  $D_r = 1,5$  вплив концентрації на напругу зсуву т практично відсутній.

Таким чином, модель залежності напруги зсуву від швидкості зсуву і концентрації поліетиленоксидів має вигляд

$$\tau = a_1 \cdot C^{-a_2} \cdot \ln D_r.$$

*В.И.Гриценко, В.И.Чуешов, Е.А.Рубан*

## РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ РЕОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПОЛИЭТИЛЕНОКСИДНОЙ ОСНОВЫ

На основании изучения структурно-механических свойств установлен оптимальный состав полиэтиленоксидной основы. Проведена математическая обработка результатов исследований.

*V.I.Grytsenko, V. I.Chuyeshov, O.A.Ruban*

## MATHEMATICAL MODEL DEVELOPMENT OF THE RHEOLOGICAL PARAMETERS FOR POLYETHYLENOXYDE BASE

### SUMMARY

On the basis of study of the structure and mechanical properties the optimal composition in polyethylenoxyde base has been established. The mathematical processing of the results researched has been carried out.

УДК 543.257.1+545.585.5

*О.М.СВЄЧНИКОВА, д-р хім. наук, проф., О.А.БРИЗИЦЬКИЙ, асистент,  
С.Г.ІСАЄВ, канд. фармац. наук, доц.*

*Національний фармацевтичний університет*

## КИСЛОТНО-ОСНОВНІ ВЛАСТИВОСТІ ЗАМІЩЕНИХ 5-АМИНО-N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ

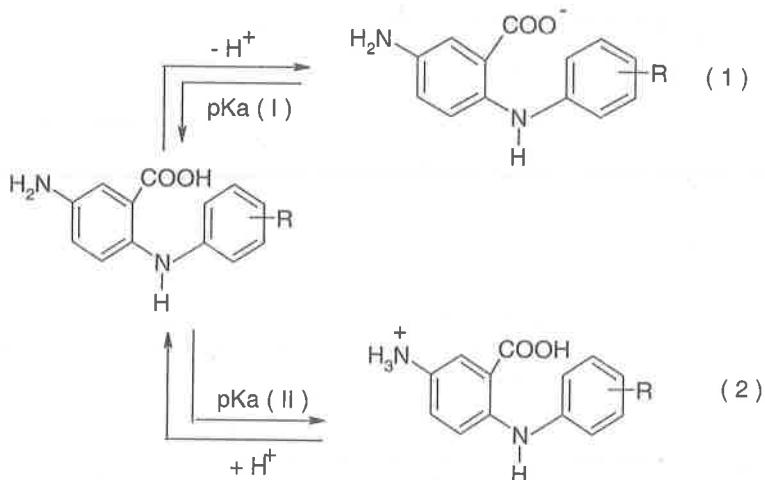
Проаналізовано вплив природи та положення замісників у 2-ариламіногрупі на кислотно-основні властивості заміщених 5-аміно-N-фенілантранілової кислоти в системі діоксан—вода. Розраховано кореляційні рівняння зв'язку  $pK_a$  з  $\sigma$ -константами Гаммета.

Різноманітні похідні N-фенілантранілової кислоти широко використовуються в сучасній медичній практиці як ефективні антифлогістики [6, 10]. В останні роки, крім основних видів фармакологічної активності, притаманних для сполук цього ряду, виявлено й інші види фармакологічної активності, а саме: антигрибкову [13], гепатопротекторну [7], діуретичну [8] тощо.

Слід зазначити, що стосовно похідних N-фенілантранілової кислоти з донорними замісниками є незначна кількість робіт [4]. Зокрема відсутні дані про реакційну здатність зазначених похідних та їх кислотно-основні властивості, хоча такі відомості мають неабиякий науковий інтерес, оскільки дозволяють оптимізувати синтези на основі цих сполук і прогнозувати біологічну активність у даних гомологічних рядах.

Методом потенціометричного титрування в змішаному розчиннику діоксан—вода (60 об’ємних відсотків діоксану) при 25 °C дослідженні кислотно-основні рівноваги заміщених 5-аміно-N-фенілантранілової кислоти (5-аміно-N-ФАК):

Рівновага I



Рівновага II

де  $\text{R} = \text{H}$  (I);  $2'\text{-CH}_3$  (II);  $2'\text{-OCH}_3$  (III);  $2'\text{-Cl}$  (IV);  $2'\text{-Br}$  (V);  $2',4'\text{-(CH}_3)_2$  (VI);  $3'\text{-CH}_3$  (VII);  $3',4'\text{-(CH}_3)_2$  (VIII);  $4'\text{-CH}_3$  (IX);  $4'\text{-OCH}_3$  (X).

Попередніми дослідженнями за методикою [1] доведено відсутність цвітеріонів у розчинах заміщених 5-аміно-N-ФАК. Введення в молекулу N-феніланtranілової кислоти аміногрупи у п'яте положення викликає закономірне зниження сили кислоти на 0,5 одиниці  $\text{pK}_a$  [11]. Значення одержаних  $\text{pK}_a$  (I) та  $\text{pK}_a$  (II) наведено в таблиці.

Подані в табл. дані свідчать, що заміщені 5-аміно-N-ФАК є досить слабкими кислотами, сила яких залежить від природи та положення замісників у 2-арил-аміногрупі. Введення електроноакцепторних замісників ( $2'\text{-Cl}$ ,  $2'\text{-Br}$ ) дещо підсилює дисоціацію сполук через більшу стабілізацію аніона. Електронодонорні замісники справляють зовсім протилежний вплив.

Дослідження рівноваги II показало, що супряжені кислоти досить сильні ( $\text{pK}_{a,\text{RN}^+\text{H}_3}$  знаходиться в інтервалі 2,11—2,35), тобто відповідні основи дуже слабкі. Вплив природи та положення замісників у молекулі 5-аміно-N-ФАК на силу супряжених кислот аналогічний впливу замісників на дисоціацію за  $\text{COOH}$ -групою.

Кількісну оцінку впливу замісників у 2-ариламіногрупі на  $\text{pK}_a$  (I) та  $\text{pK}_a$  (II) 5-аміно-N-ФАК у межах принципу лінійності вільних енергій здійснювали за рівнянням Гамметта

Рівновага I

$$\text{pK}_a = (6,13 + 0,02) + (-0,50 + 0,03) \sigma$$

n 10, s  $2,12 \cdot 10^{-2}$ , r 0,0979.

Рівновага II

$$\text{pK}_a = (2,22 + 0,02) + (0,45 + 0,04) \sigma$$

n 10, s  $2,31 \cdot 10^{-2}$ , r 0,0971.

Невеликі абсолютні значення  $\rho_{(I)} = -0,50$  (рівновага I) та  $\rho_{(II)} = 0,45$  (рівновага II) свідчать, що обидва реакційні центри ( $\text{COOH}$ ,  $\text{NH}_2$ ) мають низьку чутливість до впливу замісників. Вірогідно, це пов'язано як з віддаленістю замісників від реакційних центрів, так і з ізольуючою дією місткової  $\text{NH}$ -групи на реакційні центри [2, 12]. Про це також свідчить суттєве зниження  $\rho$  (з 2,77 до 0,45) внаслідок заміни фенольного радикала в анілінах на 2-ариламінобензойний фрагмент.

## Кислотно-основні властивості заміщених 5-аміно-N-ФАК

Сполука	R	$\sigma$	$pK_a$ (I)	$pK_a$ (II)
I	H	0	6,12 ± 0,03	2,25 ± 0,04
II	2'-CH <sub>3</sub>	-0,17	6,21 ± 0,01	2,28 ± 0,02
III	4'-OCH <sub>3</sub>	-0,268	6,29 ± 0,01	2,35 ± 0,03
IV	2'-Cl	0,21	6,02 ± 0,04	2,12 ± 0,03
V	2'-Br	0,21	6,05 ± 0,05	2,11 ± 0,05
VI	2',4'-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-0,34	6,18 ± 0,04	2,37 ± 0,04
VII	3'-CH <sub>3</sub>	-0,07	6,18 ± 0,03	2,28 ± 0,04
VIII	3',4'-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-0,24	6,30 ± 0,05	2,29 ± 0,02
IX	4'-CH <sub>3</sub>	-0,17	6,29 ± 0,04	2,31 ± 0,03
X	4'-OCH <sub>3</sub>	-0,268	6,24 ± 0,03	2,35 ± 0,02

## Експериментальна частина

Дослідження кислотно-основних рівноваг проводили за методикою, наведеною в роботі [3]. Титрантами були 0,05 М водні розчини соляної кислоти та гідроксиду калію. Концентрація розчинів, що титруються, становить 0,005 моль · л<sup>-1</sup> у точці напівнейтралізації. Потенціометричне титрування здійснювали на іоновимірювачі EV-74 із застосуванням скляного (ЭСП-43-074) та хлорсрібного (ЭВП-1) електродів при 25 °C. Титрування для кожної сполуки проводили тричі. Оцінку точності здійснювали методами математичної статистики [5].

Для приготування змішаного розчинника застосовували свіжоперегнані бідистиллят, звільнений від двоокису вуглецю, та діоксан.

Синтез 5-аміно-N-ФАК здійснювали за описаною в літературі методикою [9].

## Висновки

1. Досліджено реакційну здатність заміщених 5-аміно-N-фенілантранілової кислоти шляхом визначення їх констант іонізації методом потенціометричного титрування.

2. Доведено, що ці сполуки — слабкі кислоти, на величини  $pK_a$  яких впливає природа та положення замісників у неантраніловому фрагменті молекули.

3. Методом кореляційного аналізу одержано рівняння Гамметта, що описує вплив замісників в анtranіловому фрагменті молекули.

4. Результати дослідження дають можливість передбачити реакційну здатність будь-яких сполук даного класу, що дозволить оптимізувати синтез відповідних похідних N-фенілантранілової кислоти та прогнозувати біологічну дію цих фармакофорів.

1. Альберт А., Сержент Е. Константы ионизации кислот и оснований. — М.: Химия, 1964. — С. 214.
2. Гайдукевич А.Н., Свєчникова Е.Н., Голик Н.Ю. и др. // Журн. орган. химии. — 1994. — Т. 64, Вып. 5. — С. 818—819.
3. Жданов Ю.А., Минкин В.И. Корреляционный анализ в органической химии. — Ростов: Изд-во Ростов. ун-та, 1966. — С. 64.
4. Исаев С.Г. Синтез, строение и биологическая активность производных ортохлорбензойной, дифениламин-2-карбоновых кислот и акридина: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 1988. — 23 с.
5. Львовский Е.Н. Статистические методы построения эмпирических формул. — М.: Высшая шк., 1988. — С. 41—49.
6. Пат. 2024507 Россия, МКИ<sup>5</sup> C07 D 213/75, A 61 K 31/44. 5-Хлор-2-пиридиламид-4-нитро-N-(карбоксиметил)антранілової кислоти, проявляючий противоспалительную активность / Е.Я.Левитин, В.И.Кабачный, Л.В.Яковлева и др. (Россия). — Опубл. 15.12.94, Бюл. № 23.
7. Пат. 31293 А Україна, МПК 6 C07F 13/00. Заміщені 3,5-дихлор-2-N-фенілантранілової кислоти, що проявляють протизапальну та анальгетичну активність / С.Г.Ісаев, І.А.Зупанець, О.О.Павлій та ін. (Україна). — Опубл. 15.12.00, Бюл. № 7.

8. Сахарова Т.С. Поиск и фармакологическое изучение гепатозащитных средств в ряду металлокомплексов производных N-фенилантраниловых кислот: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — М., 1989. — 27 с.
9. Спосіб отримання 3-,4-,5- та 6-аміно-N-фенілантранілових кислот: Інформац. лист № 45-03 / Укладачі С.Г.Ісаєв, О.А.Бризицький, О.М.Свєчнікова та ін. — Вип. № 7 за проблемою «Фармація». — К., 2003. — 2 с.
10. Hossan N.M. // J. Serb. Chem. Soc. — 1998. — Vol. 63, № 2. — P. 117—123.
11. Gaidukovich A.N., Svechnikova E.N., Kolesnic S.V. et al. // Org. Reactivity. — 1990. — Vol. XXVII, Issue 3(99) — 4(100). — P. 152—158.
12. Gaidukovich A.N., Svechnikova E.N., Dynnik E.V. et al. // Ibid. — 1990. — Vol. XXVII, Issue 1(97) — 2(98). — P. 87—96.
13. Shalaby A.M., W. Studies on o'(2,6-dichlorophenyl-1-aminophenylacetic acid, (dichlofenac or voltaren). I. Synthesis, antiflammatory, analgetic and ulcerogenic activities of some new derivatives // 35-th IUPAC Cong., Istanbul. 14—17 Aug. 1995; Fbstr. J. Sec.1—3.—[Istanbul], 1995. — P. 735.

Надійшла до редакції 21.06.2004.

*E.H. Свєчникова, А.А. Бризицький, С.Г. Ісаев*

### КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ЗАМЕЩЕННЫХ 5-АМИНО-N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Путем исследования кислотно-основных свойств замещенных 5-амино-N-фенилантраниловых кислот доказано, что передача электронных эффектов заместителей через мостиковую NH-группу затруднена, чувствительность реакционного центра к влиянию заместителей в антранилиловом фрагменте молекулы 5-амино-N-фенилантраниловой кислоты выше, чем в неантранилиловом. Получено два корреляционных уравнения связи —  $pK_a$ (I) и  $pK_a$ (II) с  $\sigma$ -константами заместителей в неантранилиловом фрагменте молекулы, которые используются для прогнозирования кислотно-основных свойств замещенных 5-амино-N-фенилантраниловой кислоты с высокой надежностью.

*E.N.Svechnikova, A.A.Brizitsky, S.G.Isaev*

### ACID AND BASIC PROPERTIES OF SUBSTITUENTS OF 5-AMINO-N-PHENYLANTHRANILIC ACID

#### SUMMARY

The research of acid-basic properties of 5-amino-N-phenylanthranilic acid substituents demonstrated an isolating effects of bridge NH-group. The sensitivity of the reaction centre to the electronic effects transfer of the substituents in the molecule's anthranilic fragment was proved to be higher compared with non-anthranilic fragment. The common two correlation equations of  $pK_a$ (I) and  $pK_a$ (II) relationship with substituents'  $\sigma$ -constants in non-anthranilic fragment of molecule has been determined. It is used for a highly reliable forecasting of 5-amino-N-phenylanthranilic acid substituents' acidity.

УДК 616.831-005.4-08.039.71:615.27

*Є.В. ТКАЧЕНКО, аспірант, Р.Б. ЛЕСИК, канд. фармац. наук, доц.,  
В.Д. ЛУК'ЯНЧУК, д-р мед. наук, проф.*

*Луганський державний медичний університет,  
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького*

### ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ПРОТИГІПОКСИЧНОЇ ДІЇ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛІДИНУ

Гіпоксичний синдром, який виникає в результаті втрати клітиною властивостей утилізувати кисень в реакціях біологічного окиснення або при зменшенні надходження кисню в клітину, відіграє головну роль у життєдіяльності організму. Особливістю гіпоксії є те, що вона лежить в основі патогенезу різних захворювань і патологічних станів, які викликані впливом на організм екстремальних факторів зовнішнього середовища. Проблема медикаментозної профі-

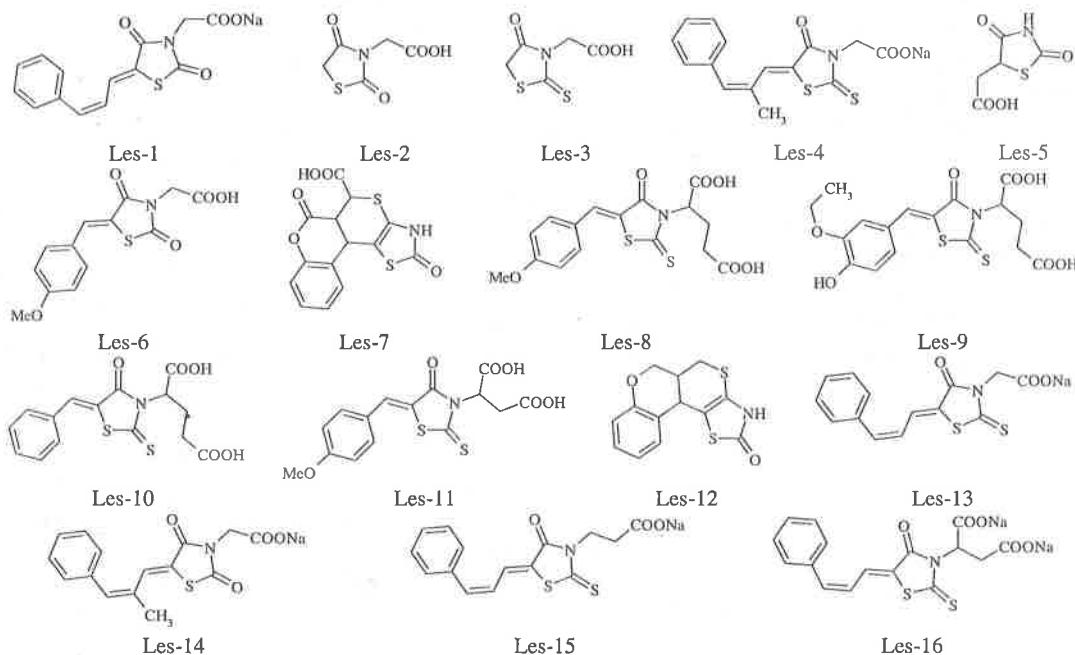
лактики і фармакотерапії гострих кисеньдефіцитних станів особливо актуальна для промислового регіону Донбасу, де в глибоких вугільних шахтах часто мають місце катастрофи і аварії, при яких гірники опиняються в умовах гіпоксії замкнутого простору. Тому пошук високоефективних і безпечних антигіпоксантів, без сумніву, є обґрутованим і актуальним.

Серед гетероциклічних сполук як об'єктів сучасної медичної хімії та фармакології особливе місце займають похідні тіазолідину, для яких характерний широкий спектр фармакологічної активності — протимікробна, протипухлинна, імуномодулююча, противиразкова, седативна, протидіабетична, гепатопротекторна, антиоксидантна дія тощо [2–7, 10, 15]. При цьому слід відзначити, що наведений перелік фармакологічної активності далеко не обмежений і, як показала практика останніх десятиріч, проблема досить часто зазнає неочікуваного і принципово нового розвитку. Крім того, зростання інтересу вчених до цього класу гетероциклів наводить на думку про перспективність пошуку нових засобів фармакотерапії серед похідних тіазолідину.

Логіка та стратегія проведених досліджень обґрутована результатами віртуального скринінгу з використанням комп’ютерної програми PASS C&T (Prediction of Activity Spectra for Substances: Complex & Training) [12].

Метою даної роботи є пошук і порівняльна оцінка ефективності антигіпоксантів серед 4-тіазолідонів та споріднених гетероциклічних систем на моделі гіпоксії замкнутого простору. Сполуки синтезовані за методами, опрацьованими на кафедрі фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького [2, 3, 14].

*Структурні формули похідних тіазолідину, для яких вивчалась протигіпоксична дія*



## Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на білих щурах лінії «Вістар» масою 150–170 г відповідно до методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України [9]. Як експериментальну модель обрано патологічний процес, який розвивається у тварин в умовах гіпоксії замкнутого простору (10 дм<sup>3</sup>). Як препарат порівняння використано комплексну координаційну сполуку германію з нікотиновою кислотою (МИГУ-1), висока протигіпоксична активність якої ідентифікована і де-

тально вивчена в лабораторії кафедри фармакології Луганського державного медичного університету [11].

Досліджувані похідні тіазолідину вводили одноразово внутрішньоочеревинно у вигляді 1 % розчину за 60 хв до розміщення тварин в ізольованому гермооб'ємі в дозах, які відповідають 1/10 LD<sub>50</sub>, — 75 або 100 мг/кг. Як розчинник, залежно від фізико-хімічних особливостей сполук, використовували дистильовану воду або ДМСО. Щурам контрольної групи (гіпоксія без препарату) вводили еквіважну кількість відповідного розчинника.

Ефективність досліджуваних сполук оцінювали за величиною середнього терміну життя (СТЖ) тварин, динамікою їх загибелі в гермооб'ємі, перебіgom клінічних симптомів в умовах гіпоксії замкнутого простору, а також за величиною коефіцієнта протигіпоксичного захисту (K<sub>3</sub>), який розраховували за формулою [8]

$$K_3 = T_{on} / T_k,$$

де  $T_{on}$  — СТЖ тварин в експериментальній групі (гіпоксія + досліджувана сполука);

$T_k$  — СТЖ тварин у контрольній групі (гіпоксія).

Одержані результати обробляли статистично за допомогою критерію t Стьюдента і непараметричного критерію Фішера для чотирипільних таблиць [1].

## Результати та їх обговорення

Встановлено, що 8 речовин з 16-ти проявляють протигіпоксичну активність різного діапазону, яка реалізується збільшенням відсотку виживання щурів порівняно з контролем (табл.).

Максимальний протигіпоксичний ефект в умовах експерименту серед водорозчинних похідних тіазолідину проявляє 5-фенілпропеніліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-пропіонат натрію (Les-15), про що свідчить властивість сполуки віддаляти терміни загибелі щурів на 24 хв. Важливо відзначити, що до моменту загибелі всіх тварин у контролі профілактичне введення Les-15 запобігає загибелі 66,66 % щурів експериментальної групи, в якій спостерігається і більш м'який перебіг клінічної картини гіпоксії замкнутого простору порівняно з контрольною серією тварин. Так, судомні посіпування кінцівок і тремор у щурів експериментальної групи реєструються на 63-ій—65-ій хв від моменту розташування тварин у гермооб'ємі. Для порівняння у тварин контрольної групи вже на 29-ій хв спостерігалось зниження рухової активності, а на 43-ій—46-ій хв з'являлися судомні посіпування кінцівок і тремор. Тахіпное у щурів на фоні введення Les-15 спостерігалось тільки на 17-ій—22-ій хв, для порівняння у щурів контрольної групи цей показник реєструвався вже через 6—11 хв з моменту початку моделювання гіпоксії.

Серед жиророзчинних сполук найвища ефективність в умовах експерименту виявила сполука Les-4. До моменту повної загибелі контрольної групи щурів Les-4 запобігає загибелі лише 16,66 % тварин експериментальної групи. Коефіцієнт протигіпоксичного захисту для Les-15 і Les-4 становить 1,50 та 1,09 відповідно.

Інші досліджувані сполуки (Les-5, Les-6, Les-7, Les-8, Les-10, Les-11, Les-12 Les-14) не тільки не проявили протекторного ефекту, а навіть дещо посилювали перебіг гіпоксії. Слід відзначити, що при введенні тваринам сполуки Les-5 їх загиbelь спостерігалась на 5-ій—6-ій хв від початку моделювання гіпоксії замкнутого простору, а застосування Les-6 провокувало загиbelь щурів на перших секундах від моменту їх розташування в гермооб'ємі.

При аналізі кореляції «структура—активність» варто відзначити, що введення в положення 5 2,4-тіазолідинонового циклу карбоксиметильного за-

Результати фармакологічного скринінгу похідних тіазолідину Les 1—15

Сполуча	СТЖ, хв	Виживання в різний період експерименту, %								$K_1$
		45 хв	55 хв	65 хв	75 хв	85 хв	95 хв	105 хв	115 хв	
K1	48,17±0,65	100	0	0	0	0	0	0	0	1,20
Les-1	53,80±1,90 $P^{**}<0,05$	83,33 $P^*>0,025$	66,66 $P^*>0,025$	33,33 $P^*>0,025$	0	0	0	0	0	1,11
Les-2	55,66±5,14 $P^{**}>0,05$	66,66 $P^*>0,025$	50,00 $P^*>0,025$	33,33 $P^*>0,025$	0	0	0	0	0	1,15
Les-3	51,00±2,97 $P^{**}>0,05$	83,33 $P^*>0,025$	33,33 $P^*>0,025$	0	0	0	0	0	0	1,05
K2	92,17±6,11	100	100	100	83,33	66,66	16,66	16,66	0	
Les-4	100,83±6,37 $P^{**}>0,5$	100 $P^*>0,025$	100 $P^*>0,025$	100 $P^*>0,025$	100 $P^*>0,025$	66,66 $P^*>0,025$	66,66 $P^*<0,025$	50 $P^*>0,025$	16,66 $P^*>0,025$	1,09
Les-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Les-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
K2	88,83±5,85	100	100	83,33	83,33					
Les-7	73,16±2,88 $P^{**}>0,05$	100 $P^*>0,025$	100 $P^*>0,025$	83,33 $P^*>0,025$	66,66 $P^*>0,025$	0	0	0	0	0,82
Les-8	70,60±3,95 $P^{**}<0,05$	83,33 $P^*>0,025$	83,33 $P^*>0,025$	66,66 $P^*>0,025$	16,66 $P^*<0,025$	0	0	0	0	0,79
K2	82,33±0,55	100	100	100	100	0	0	0	0	
Les-10	74,50±2,40 $P^{**}<0,05$	100 $P^*>0,025$	100 $P^*>0,025$	100 $P^*>0,025$	33,33 $P^*>0,025$	16,66 $P^*>0,025$	0	0	0	0,90
Les-11	70,83±5,77 $P^{**}>0,05$	100 $P^*>0,025$	83,33 $P^*>0,025$	83,33 $P^*>0,025$	50 $P^*<0,025$	16,66 $P^*<0,025$	16,66 $P^*>0,025$	16,66 $P^*>0,025$	16,66 $P^*>0,025$	0,86
Les-12	56,00±6,00 $P^{**}>0,05$	33,33 $P^*<0,025$	33,33 $P^*<0,025$	0	0	0	0	0	0	0,68
K1	46,50±2,02	66,66	0	0	0	0	0	0	0	
Les-9	58,83±4,54 $P^{**}<0,05$	83,33 $P^*>0,025$	66,66 $P^*<0,025$	33,33 $P^*>0,025$	0	0	0	0	0	1,26
Les-13	53,33±1,40 $P^{**}<0,05$	100 $P^*>0,025$	50 $P^*<0,025$	0	0	0	0	0	0	1,14
Les-14	44,83±6,31 $P^{**}>0,05$	33,33 $P^*>0,025$	33,33 $P^*>0,025$	0	0	0	0	0	0	0,96
K1	48,17±0,65	66,66	33,33	0	0	0	0	0	0	
Les-15	72,50±0,36 $P^{**}<0,001$	100 $P^*>0,025$	100 $P^*<0,025$	66,66 $P^*<0,025$	50 $P^*<0,025$	0	0	0	0	1,50
Les-16	58,83 ±2,38 $P^{**}<0,05$	100 $P^*>0,025$	66,66 $P^*>0,025$	16,66 $P^*>0,025$	0	0	0	0	0	1,22
K1	48,17±0,65	100	12,5	0	0	0	0	0	0	
МИГУ-1	72,26±5,29 $P^{**}<0,01$	100 $P^*>0,025$	87,5 $P^*<0,025$	75 $P^*<0,025$	50 $P^*>0,025$	25 $P^*>0,025$	12,5 $P^*>0,025$	0	0	1,50

Скорочення. K1 — контроль (фізіологічний розчин), K2 — контроль (димексид).

\*Р розраховано за допомогою точного методу Фішера для чотирипільної таблиці.

\*\*Р розраховано за допомогою критерію t Стьюдента.

лишку (Les-5) або 4-метоксифенілметиліденового фрагменту (Les-6) не забезпечує протигіпоксичного ефекту.

На фоні застосування конденсованого похідного тіазолідину Les-12 100 % загибель тварин спостерігалась на 65-ій хвилині, у той час як в контрольній групі до цього терміну виживало 100 % щурів. Структурний аналог Les-12—Les-7 до моменту 50 % терміну загибелі контрольних тварин, спровокував 100 % загибель в експериментальній групі.

Щодо протигіпоксичної активності, то похідні тіазолідину можуть бути розміщені за зменшенням ефекту таким чином: Les-15, Les-9, Les-16, Les-2, Les-13, Les-1, Les-4, Les-3. При аналізі наведеного ряду можна прийти до висновку, що похідні 2-тіоксотіазолідин-4-ону (роданіну) проявляють більш ви-

ражений протигіпоксичний ефект, ніж похідні 2,4-тіазолідиндіону. Максимальна протигіпоксична активність Les-15, на нашу думку, зумовлена введенням в положення 5 фармаофорої фенілпропеніліденової групи, яка згідно з нашими попередніми дослідженнями також критично впливає на реалізацію протизапальної, протипухлинної, антирадикальної, антиоксидантної та протиішемічної активності [7, 14]. Аргументами на вирішальну роль наведеного фрагменту в реалізації протигіпоксичної дії є суттєве зниження активності при появі метильної групи в пропеніліденовому залишку (Les-4), а також низька протигіпоксична дія 5-незаміщеної роданін-3-оцтової кислоти (Les-3).

Дещо меншу, проте однакову (СТЖ становив 58,83 хв) протигіпоксичну активність проявляють сполуки Les-9 і Les-16, коефіцієнт захисту яких дорівнював 1,26 та 1,22 відповідно. Тобто введення 3-етокси-4-оксифенілметиліденового залишку в положенні 5 в поєднанні з 3- $\alpha$ ,  $\gamma$ -дикарбоксипропільним фрагментом (Les-9) позитивно впливає на реалізацію ефекту. Проте слід відзначити, що залишок дикарбонової кислоти може дещо знижувати дію сполук. Так, на фоні фармаофорного 5-фенілпропеніліденового радикала  $\alpha$ ,  $\beta$ -дикарбоксіетильна група (Les-16) в положенні 3 роданінового циклу замість  $\beta$ -карбоксіетильної (залишок пропіонової кислоти) (Les-15) призводить до зниження ефекту. Така сама тенденція спостерігається при зменшенні вуглеводневого ланцюга при введенні карбоксиметильної групи (Les-13). Таким чином, певний вплив на протигіпоксичну активність справляє залишок пропіонової кислоти в положенні 3 роданінового циклу, хоча для остаточної констатації цього факту необхідно більше експериментального матеріалу. Підтвердженням наших висновків про нижчу протигіпоксичну активність 2,4-тіазолідиндіонів порівняно з похідними роданіну є нижча протекторна дія 5-фенілпропеніліден-2,4-тіазолідиндіон-3-ацетату натрію (Les-1) порівняно з роданіновим аналогом (Les-13).

Таким чином, у результаті фармакологічного скринінгу похідних тіазолідину ідентифіковано активний потенційний антигіпоксант, який реалізує високу протигіпоксичну активність в умовах експерименту, про що свідчать не тільки величини коефіцієнта протигіпоксичного захисту і середнього терміну життя, а і перебіг клінічної картини гіпоксії, яка порівняна з впливом препаратору МИГУ-1. Таким чином, Les-15 є «сполукою-лідером» для оптимізації структури потенційних антигіпоксантів і спрямованого пошуку «кандидатів у лікарський засіб». Сполука викликає безумовний інтерес для поглиблого вивчення механізмів реалізації її протекторної дії в умовах гострого кисневого дефіциту.

## Висновки

1. Проведено скринінгове дослідження протигіпоксичної активності похідних тіазолідину, в результаті якого ідентифіковано «структуро-лідер» для поглиблого вивчення.

2. На основі аналізу кореляції «структуро-активність» виявлено ряд фармаофорів, які критично впливають на реалізацію фармакологічного ефекту, що дозволило сформулювати основні положення стратегії спрямованого пошуку потенційних антигіпоксантів.

1. Гублер Е.В., Генкін А.Л. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. — Л.: Медицина, 1973. — 141 с.
2. Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С., Голота С.М. та ін. // Фармац. журн. — 2001. — № 5. — С. 57–62.
3. Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С., Троцько Н.Я. // Там же. — 2001. — № 2. — С. 57–61.
4. Лесик Р.Б., Владзімірська О.В., Пачовський В.Ю. та ін. // Клін. фармація. — 2001. — Т. 5, № 3. — С. 8–12.
5. Лесик Р.Б., Артеменко А.Г., Зіменковський Б.С. // Фармац. журн. — 2003. — № 5. — С. 58–61.
6. Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С., Ярмолюк С.М. та ін. // Там же. — 2003. — № 1. — С. 51–56.
7. Лук'янчук В.Д., Лесик Р.Б., Оглобліна М.В. // Там же. — 2003. — № 6. — С. 51–56.

8. Лук'янчук В.Д., Савченкова Л.В., Немятих О.Д. та ін. Пошук та експериментальне вивчення потенційних протигіпоксичних засобів: Метод. рекомендації. — К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. — 27 с.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. О.В.Стефанова. — К., 2002. — 567 с.
10. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б., Лук'янчук В.Д. та ін. // Фізіологічно активні речовини. — 2002. — № 2 (34). — С. 58–64.
11. Немятих О.Д. Пошук засобів профілактики гіпоксії замкнутого простору: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 2004. — 20 с.
12. Поройков В.В. // Химия в России. — 1999. — № 2. — С. 8–12.
13. Тропіко М., Єфимов А., Безверха Т. // Вісн. фармакології та фармації. — 2002. — № 7. — С. 2–4.
14. Lesyk R., Zimenkovsky B., Lukyanchuk V. et al. // Annals of the Polish Chemical Society. — 2003. — Vol. 2. — P. 293–298.
15. Mui Mui Sim, Siew Bee Ng, Antony David Buss et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. — 2002. — Vol. 12. — P. 697–699.

Надійшла до редакції 22.03.2004.

*E.B.Ткаченко, Р.Б.Леськ, В.Д.Лук'янчук*

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВОГИПОСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛИДИНА

Проведено скрининговое исследование противогипоксического действия производных тиазолидина, в результате которого идентифицировано «соединение-лидер» Les-15 (5-фенилпропенилиден-2-тиоксо-4-тиазолидон-3-пропионат натрия) для углубленного изучения. На основе анализа кореляции «структура—действие» выделен ряд фармакофоров, которые критически влияют на реализацию фармакологического эффекта, что позволило сформулировать основные положения стратегии целенаправленного поиска потенциальных антигипоксантов.

*Ye.V.Tkachenko, R.B.Lesyk, V.D.Lukyanchuk*

## COMPARATIVE EVALUATION OF THIAZOLIDINE DERIVATIVES ANTIHYPOXANT ACTIVITY

### SUMMARY

As a result of pharmacological screening of thiazolidine derivatives antihypoxant activity lead-compound Les-15 (sodium 5-phenylpropenilidene-2-thioxo-4-thiazolidone-3-propionate) was selected to in-depth study. On the base of analysis of «structure-activity» relationship some pharmacophores with critical influence on pharmacological effect were identified. As a consequence of research the main peculiarities of strategy of potential antihypoxant purposeful search were formulated.

УДК 547.98:57.017.67

*Л.В.ЯКОВЛЄВА, д-р фармац. наук, проф., І.В.КАРБУШЕВА, канд. біол. наук*

Центральна науково-дослідна лабораторія  
Національного фармацевтичного університету

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ЕЛГАЦИНУ НА МІОКАРД ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ

Розвиток науково-технічного прогресу супроводжується порушенням рівноваги в екологічній системі, підвищеннем впливу на організм людини неприятливих факторів зовнішнього середовища і збільшенням стресових ситуацій, що призводить до зниження адаптаційних можливостей організму, передчасного старіння, а на рівні держави — до розвитку демографічної кризи. Це свідчить про актуальність та високу соціальну значущість проведення наукових розробок, спрямованих на пошук та створення геропротекторних препаратів.

Показником постаріння населення є розвиток вікових патологій, серед яких найпоширенішими є ураження серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, стенокардія, атеросклероз та його ускладнення — інфаркти та інсульти), які в останні десятиріччя значно «помолодшали» [5]. Статистичний аналіз причин смертності людей за останніх 100 років показав, що збільшення смертності з віком відбувається, головним чином, внаслідок розвитку патологічних процесів у серцево-судинній системі [2]. У зв'язку з цим профілактика зазначених вікових змін є одним з напрямків геропротекції.

Серед численних гіпотез, автори яких намагаються пояснити універсальні первинні механізми старіння, на увагу заслуговує вільнорадикальна теорія, запропонована Д.Харманом у 1957 р. [13]. Згідно з цією гіпотезою причиною вікових молекулярних уражень у мембронах, генетичному апараті клітини та в інших внутрішньоклітинних структурах є вільні радикали. Останні викликають порушення структури таких макромолекул, як колаген, еластин, хромосомних комплексів, мукополісахаридів, а також накопичення метаболічно інертних продуктів, одним з яких є пігмент ліпофусцин, який, на думку ряду дослідників, свідчить про біологічне старіння організму [10,11,14,15].

У зв'язку з цим науковий інтерес викликає пошук геропротекторів серед речовин з антиоксидантною дією. З цього приводу привертає увагу група дубильних речовин, зокрема елаготанінів, які серед різних класів рослинних поліфенолів проявляють найбільш виражені антиоксидантні властивості [6].

Об'єктом наших досліджень став новий препарат на основі елаготанінів — «Елгацин», діючою речовою якою є продукти гідролізу елаготанінів: елагова кислота (не менше 70 %), валонієва кислота (до 10 %) та продукти їхньої взаємодії (решта до 100 %). У доклінічних дослідженнях, проведених на базі ЦНДЛ НФаУ, встановлені виражені антиоксидантні властивості елгацину в умовах *in vitro* на моделях ферментативного та аскорбатзалежного перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) мікросом та *in vivo* на моделі тетрахлорметанового гепатиту у щурів та мишей [6, 8]. Крім того, препарат проявив виражені кардіопротекторні властивості на моделях кардіопатологій різного генезу у дорослих тварин репродуктивного віку [7].

Ураховуючи виражені антиоксидантні та кардіопротекторні властивості елгацину, ми поставили собі за мету дослідити, чи впливає препарат на вікові зміни біохімічних та функціональних показників міокарда у здорових тварин, що являє певний науковий інтерес.

## Матеріали та методи дослідження

В експерименті використовували білих безпородних щурів-самців різного віку. Вибір вікових періодів тварин для дослідження проводили відповідно до мети дослідження та з урахуванням їх співвідношення з віком людини [3]:

- статевонезрілий (0,5—1,5 місяця) — 4—7 років,
- пубертатний (2,5—4 місяці) — 14—17 років,
- репродуктивний (5—7 місяців) — 20—24 роки,
- зрілий ранній (10—15 місяців) — 31—43 роки,
- зрілий пізній (16—20 місяців) — 45—55 років,
- старечий (21—26 місяців) — 56 і більше років.

Згідно з наведеними даними в досліді використовували щурів таких вікових груп: статевонезрілого (1,5 місяця), пубертатного (3 місяці), репродуктивного (6 місяців), зрілого раннього (12 місяців) і старечого (24 місяці) віку. Усього було поставлено 10 серій дослідів на 100 білих щурах. Кожна вікова група включала дві підгрупи по 10 тварин у кожній: перша — інтактні тварини, друга — тварини, які протягом одного місяця одержували елгацин у дозі 1 мг/кг. Доза

елгацину встановлена в доклінічних дослідженнях як найбільш ефективна за антиоксидантною та кардіопротекторною дією [6—8].

Елгацин вводили внутрішньошлунково щоденно у вигляді водної суспензії натще. Активність ПОЛ у гомогенаті міокарда оцінювали за рівнем ТБК-активних продуктів, стан антиоксидантної системи (АОС) — за рівнем відновленого глутатіону (G-SH) [1]. Функціональний стан серцевого м'яза оцінювали за даними показників електрокардіографії (ЕКГ), для чого використовували електрокардіограф ЕКІТ-03М у II стандартному відведенні. Отримані результати обробляли за спеціальною програмою Statistica 5,0 for Windows на РК Pentium 200. Статистичну обробку результатів проведених досліджень здійснено за допомогою параметричного коефіцієнта t Стьюдента.

## Результати та їх обговорення

Серед інтактних тварин досліджених вікових груп найінтенсивніший процес ПОЛ спостерігали в міокарді статевонезрілих щурів, що можна пояснити високим рівнем обмінних процесів, а також активним ростом і оновленням клітин у дитячому віці (рис. 1). В інших вікових групах активність ПОЛ у міокарді була на одному рівні і достовірно нижчою, ніж у статевонезрілих тварин. Паралельно в міокарді інтактних щурів мала місце вікова динаміка стану АОС. Максимальну активність фізіологічної антиоксидантної системи (ФАС) спостерігали у тварин пубертатного віку, що відповідає низькій інтенсивності ПОЛ. Рівень G-SH у міокарді цих тварин був достовірно вищий, ніж у інших вікових групах. Достовірно низький рівень G-SH у статевонезрілих тварин пов'язаний, з одного боку, з недосконалістю ферментативних систем, а з іншого, — з підвищеним споживанням глутатіону на тлі підвищеного рівня вільнорадикальних процесів, пов'язаних з активним ростом. При старінні, до 24-місячного віку, рівень G-SH у міокарді достовірно знижувався порівняно з усіма іншими віковими групами, що не пов'язано з інтенсивним ростом ПОЛ, якого у даній віковій групі не спостерігали. Це можна пояснити зменшенням синтезу відновленого глутатіону у старих, 24-місячних щурів, що було встановлено нами у попередніх дослідженнях при вивчені вікової динаміки стану ПОЛ/АОС у печінці щурів [9].

Аналіз даних ЕКГ у інтактних тварин різного віку характеризує достовірні зміни ряду показників у тримісячних щурів порівняно з іншими віковими групами (табл. 1). Спостерігали підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС) і, відповідно, підвищення систолічного показника (СП), зменшення часу проведення імпульсу по шлуночках (інтервал QRS), а також потенціалу реполяризації передсердь (зубець P) та шлуночків (зубець R). Зазначені зміни даних ЕКГ на тлі підвищення рівня G-SH у міокарді інтактних тримісячних тварин

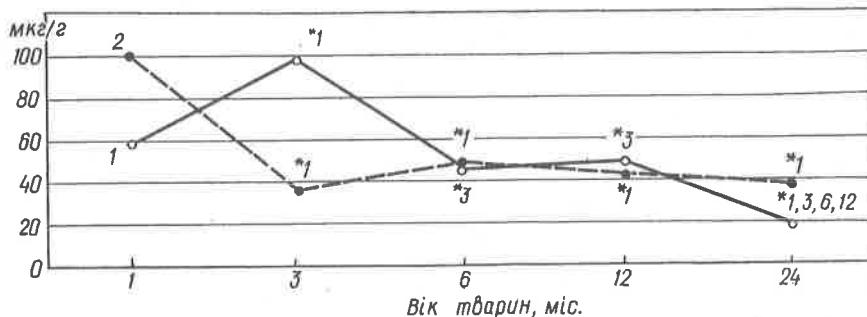


Рис.1. Активність процесів перекисного окиснення ліпідів та стан фізіологічної антиоксидантної системи в міокарді інтактних щурів різного віку,  $n = 10$ : 1 — ТБК-активні продукти, 2 — G-SH. Відхилення достовірні: \*1 — щодо одномісячних тварин ( $p \leq 0,05$ ), \*3 — щодо тримісячних тварин ( $p \leq 0,05$ ), \*6 — щодо шестимісячних тварин ( $p \leq 0,05$ ), \*12 — щодо дванадцятимісячних тварин ( $p \leq 0,05$ )

свідчать про активацію діяльності міокарда, пов'язану зі збільшенням навантаження на орган, що є характерним для пубертатного періоду, коли відбувається активне дозрівання репродуктивної та інших систем і органів, а також перебудова систем регуляції: ендокринної, нервової та ін. До шестимісячного віку відбувається повне завершення процесів формування репродуктивної та інших систем, що у нашому досліді підтверджувалось стабілізацією функціональних показників ЕКГ, які у тварин 6-, 12- та 24-місячного віку були практично на одному рівні (табл. 2).

Таким чином, при старінні щурів у міокарді відбувається зрушення системи ПОЛ/АОС у бік пригнічення АОС, тоді як активність ПОЛ залишається на рівні статевозрілих тварин. Отримані результати співвідносяться з даними Н.М. Емануеля та інших авторів про зниження антиоксидантного захисту в міокарді при старінні. Це твердження лежить в основі вільнорадикальної теорії старіння [10–13,15,16]. Слід зазначити, що динамічні зміни системи ПОЛ/АОС у старих тварин не супроводжувались змінами показників електрокардіограми, тобто були не настільки вираженими, щоб викликати функціональні зміни в міокарді.

Профілактичне введення інтактним тваринам усіх вікових груп елгацину в дозі 1 мг/кг протягом одного місяця достовірно не впливало на рівень ТБК-активних продуктів у гомогенаті міокарда тварин різних вікових груп (рис. 2).

Таблиця 1

*Вплив елгацину на електрофункціональні показники міокарда інтактних щурів різного віку, n=10*

Показник ЕКГ	Групи тварин	Вік тварин				
		1 міс.	3 міс.	6 міс.	12 міс.	24 міс.
ЧСС, уд/хв	Інтактний контроль*	432,28±18,06	600,10±11,34* <sup>1</sup>	396,6±21,34* <sup>3</sup>	405,30±10,18* <sup>3</sup>	386,07±25,00* <sup>3</sup>
	Елгацин, 1 мг/кг	388,10±19,07	617,75±25,03	340,07±20,81	401,66±15,77	467,77±39,16
СП, %	Інтактний контроль*	49,67±2,89	59,88±1,53* <sup>1</sup>	37,94±2,67* <sup>3</sup>	43,89±2,10* <sup>3</sup>	45,00±5,00* <sup>3</sup>
	Елгацин, 1 мг/кг	47,43±2,96	63,03±2,68	42,33±1,23	42,33±1,57	54,12±2,00
PQ, с	Інтактний контроль*	0,04±0,00	0,039±0,003	0,04±0,00	0,047±0,002	0,06±0,00
	Елгацин, 1 мг/кг	0,38±0,02	0,04±0,00	0,04±0,00	0,044±0,006	0,05±0,00
QRS, с	Інтактний контроль*	0,02±0,00	0,015±0,001* <sup>1</sup>	0,02±0,00* <sup>3</sup>	0,018±0,001	0,02±0,00* <sup>3</sup>
	Елгацин, 1 мг/кг	0,018±0,002	0,02±0,009	0,02±0,00	0,020±0,00	0,02±0,00
QT, с	Інтактний контроль*	0,063±0,03	0,059±0,001	0,057±0,002	0,064±0,004	0,08±0,00
	Елгацин, 1 мг/кг	0,073±0,004	0,06±0,00	0,06±0,00	0,063±0,002	0,07±0,00
P, мВ	Інтактний контроль*	0,11±0,01	0,04±0,01* <sup>1</sup>	0,08±0,01* <sup>3</sup>	0,09±0,01* <sup>3</sup>	0,09±0,01* <sup>3</sup>
	Елгацин, 1 мг/кг	0,10±0,00	0,05±0,01	0,09±0,01	0,11±0,01	0,08±0,01

Примітка. Відхилення достовірне: \* — щодо інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ), <sup>1</sup> — щодо одно-місячних тварин ( $p \leq 0,05$ ), <sup>3</sup> — щодо тримісячних тварин ( $p \leq 0,05$ ).

Таблиця 2

*Вплив елгацину на скоротливу здатність міокарда інтактних щурів різного віку, n=10*

Показник ЕКГ	Групи тварин	Вік тварин				
		1 міс.	3 міс.	6 міс.	12 міс.	24 міс.
R, мВ	Інтактний контроль	0,68±0,06	0,42±0,06* <sup>1</sup>	0,66±0,05* <sup>3</sup>	0,63±0,06* <sup>3</sup>	0,73±0,06* <sup>3</sup>
	Елгацин, 1 мг/кг	0,92±0,04*	0,42±0,08	0,65±0,05	0,86±0,09*	0,81±0,03
T, мВ	Інтактний контроль	0,18±0,01	0,100±0,02	0,16±0,01* <sup>3</sup>	0,12±0,01	0,18±0,01*
	Елгацин, 1 мг/кг	0,20±0,01	0,09±0,020	0,15±0,02	0,13±0,02	0,10±0,01*
$\Delta_{R-T}$ , мВ	Інтактний контроль	0,50±0,07	0,35±0,06	0,51±0,05	0,51±0,04	0,55±0,03
	Елгацин, 1 мг/кг	0,70±0,04*	0,33±0,06	0,50±0,04	0,95±0,09*	0,63±0,03
PT, с	Інтактний контроль	0,06±0,01	0,04±0,005	0,07±0,01	0,07±0,005	0,06±0,005
	Елгацин, 1 мг/кг	0,07±0,005	0,04±0,005	0,07±0,01	0,08±0,005	0,25±0,10

\*Відхилення достовірне щодо інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ).

Однак під впливом препарату спостерігали достовірне підвищення вмісту G-SH у 12- та 24-місячних тварин по відношенню до інтактного контролю, що свідчить про активацію захисної функції АОС міокарда здорових щурів цих вікових груп (рис. 2). Таким чином, профілактичне введення здоровим тваринам елгацину в дозі 1 мг/кг призводить до нормалізації співвідношення ПОЛ/АОС, яке порушується при старінні.

Аналіз даних ЕКГ у тварин різного віку, що отримували елгацин у дозі 1 мг/кг протягом одного місяця, свідчить про те, що препарат викликає зміни скоротливої здатності міокарда у статевонезрілих, зрілих та старих тварин (табл. 1, 2). Так, у статевонезрілих та зрілих тварин препарат викликав достовірне підвищення потенціалу деполяризації шлуночків (амплітуда зубця R), тоді як у старих тварин спостерігалася тенденція до підвищення потенціалу деполяризації (зубець R) та достовірне зменшення потенціалу реполяризації (амплітуда зубця T) шлуночків по відношенню до інтактного контролю. Слід відмітити, що препарат не впливає на частоту серцевих скорочень і тривалість систоли (інтервал QRS). Описаний вище ефект можна розглядати як позитивну інотропну дію елгацину за умови, якщо препарат не зменшує потенціал дії міокарда.

У зв'язку з цим для більш детальної оцінки кардіотонічної дії елгацину доцільно було проаналізувати вплив препарату на потенціал дії шлуночків, що оцінюється, як показник різниці між потенціалом деполяризації (зубець R) і реполяризації (зубець T) шлуночків —  $\Delta_{R-T}$ . Крім того, являло інтерес дослідити вплив препарату на тривалість діастоли (інтервал PT) [4].

Аналіз даних, наведених у табл. 2, показав, що елгацин достовірно підвищував показник  $\Delta_{R-T}$  у статевонезрілих і зрілих тварин та проявляв тенденцію до його підвищення у старих щурів. При цьому у статевонезрілих та зрілих тварин підвищення потенціалу дії шлуночків відбувалося за рахунок збільшення потенціалу деполяризації (зубець R), тоді як у старих тварин — за рахунок зменшення потенціалу реполяризації шлуночків (зубець T). Крім того, особливістю кардіотонічної дії елгацину у старих тварин є тенденція до підвищення тривалості діастоли (інтервал PT), що сприяє більш повному відновленню енергетичних та пластичних процесів у міокарді (табл. 2).

Таким чином, аналіз результатів проведеного експерименту показав кардіотонічні властивості елгацину при профілактичному введенні та його здатність відновлювати порушені з віком пул системи глутатіону міокарда в інтактних 24-місячних щурів. Отримані дані свідчать про потенційні геропротекторні властивості елгацину і доцільність проведення подальших досліджень у цьому напрямку.

## Висновки

- Процес старіння супроводжується дисбалансом системи ПОЛ/АОС у бік зниження активності АОС, тоді як активність ПОЛ залишається на рівні тварин середніх вікових груп (зрілі тварини).

- Встановлена кардіотонічна дія елгацину при профілактичному введенні статевонезрілим, зрілим та старим тваринам.

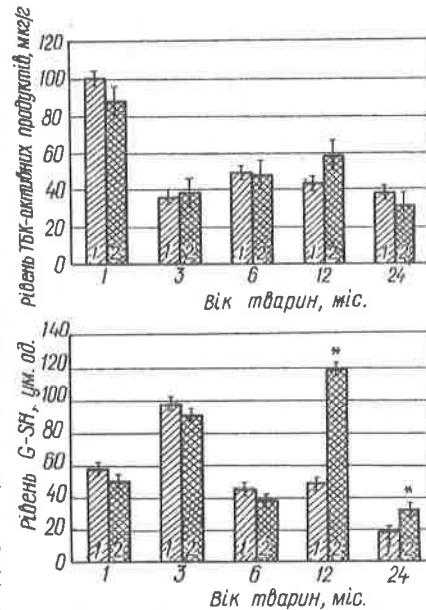


Рис. 2. Діаграма впливу елгацину на активність процесів перекисного окиснення ліпідів та стану фізіологічної антиоксидантної системи міокарда інтактних щурів різного віку,  $n = 10$ :

\* Відхилення достовірне щодо інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ );  
1 — інтактні тварини, 2 — елгацин, 1 мг/кг

3. Поряд з кардіотонічною дією елгацин відновлює порушену з віком рівновагу системи ПОЛ/АОС у інтактних тварин 24-місячного віку.

4. Одержані результати свідчать про потенційні геропротекторні властивості елгацину та перспективність проведення подальших досліджень для створення на його основі геропротекторного засобу.

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекомендации. — СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. — 104 с.
2. Биологические проблемы старения. Замедление старения антиоксидантами / Под ред. Е.Б.Бурлаковой, Т.Л.Наджаряна. Итоги науки и техники. Сер. «Общие проблемы биологии». — М., 1986. — Т. 5. — 231 с.
3. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. — М.: Изд. дом «Русский врач», 2003. — 154 с.
4. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Самойленко В.В. ЭКГ: анализ и толкование. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 160 с.
5. Медична статистика України (аналітично-статистичний довідник). — К., 2000. — 120 с.
6. Сахарова Т.С. // Клін. фармація. — 2001. — Т. 5, № 1. — С. 64–67.
7. Сахарова Т.С. // Одес. мед. журн. — 2002. — № 3(71). — С. 21–24.
8. Яковлева Л.В., Горбань Є.М., Сахарова Т.С. та ін. // Фізіологічно активні речовини. — 2001. — № 2(32). — С. 58–60.
9. Яковлева Л.В., Карбушева І.В. // Клін. фармація. — 2003. — Т. 7, № 4. — С. 36–40.
10. Cutler R.G. // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1991. — Vol. 621. — P. 1–28.
11. Emanuel N.M. // Age-Related Factors in Carcinogenesis. / Eds. A.J.Likhachev, V.N.Anisimov, R. Montesano (IARS Sci. Publ. No. 58). — IARS: Lyon, 1985. — P. 127–149.
12. Harman D. // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1994. — Vol. 717. — P. 1–15.
13. Lee C.M., Weindruch R., Aiken J.M. // Free Radical Biol. Med. — 1997. — Vol. 22. — P. 4159–4164.
14. Papa S., Skulachev V.P. // Molec. Cell. Biochem. — 1997. — Vol. 174. — P. 305–319.
15. Shigenaga M.K., Hogen T.M., Ames B.N. // Proc. Natl. Acad. Sci. — 1994. — Vol. 91. — P. 10771–10778.
16. Sohal R.S., Weindruch R. // Science. — 1996. — Vol. 273. — P. 59–63.

Надійшла до редакції 23.04.2004.

Л.В.Яковлева, І.В.Карбушева

#### ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭЛГАЦИНА НА МИОКАРД КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Приведены результаты экспериментального изучения возрастных особенностей влияния нового препарата «Элгацин» на биохимические и функциональные показатели миокарда крыс. Установлено, что наиболее интенсивно процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) протекают у неполовозрелых животных. Процесс полового созревания интактных животных характеризуется активацией эндогенной антиоксидантной системы (АОС) и функциональной деятельности миокарда (показатели ЭКГ). При старении интактных крыс происходит снижение антиоксидантной защиты кардиомиоцитов на фоне сохранения активности ПОЛ на уровне половозрелых животных. Новый препарат «Элгацин», разработанный на основе эллаговой кислоты, при профилактическом введении в дозе 1 мг/кг проявлял кардиотоническое действие и восстанавливал нарушенное с возрастом равновесие ПОЛ/АОС у интактных животных 24-месячного возраста. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальных геропротекторных свойствах элгацина и целесообразности проведения дальнейших исследований в этом направлении.

L.V.Jakovleva, I.V.Karbusheva

#### STUDYING OF INFLUENCE PF ELGACIN ON THE RATS MYOCARDIUM OF DIFFERENT AGE

#### SUMMARY

In the article are represented the results of experimental studying of age peculiarities especially of influence of a new preparation Elgacin on biochemical and functional parameters of a rats myocardium. Was established, that most intensively of lipids peroxidation processes (LPP) occur at 1,5-month's animals. Process of puberty intact animals is characterized by activation of antioxydative systems (AOS) and functional activity of a myocardium (parameters of an electrocardiogram). At ageing of intact rats there is a decrease antioxydative protection of heart on a background of preservation of activity the LPP at a level adult animals. The new preparation Elgacin, worked on a basis ellagic acids, at preventive introduction in a doze of 1 mg/kg has exhibited cardiotonic action also restored the broken with the age balance the LPP/AOS at intact 24-month's animals. The received results testify about potential geroprotective properties of Elgacin and expediency of carrying out of the further researches in this direction.



*Т.А.ГОРОХОВА, канд. фармац. наук, доц., М.Г.МАРСОВ, аспірант,  
С.М.СОЛЕННИКОВА, В.Д.БЄЛОНОГОВА, канд. фармац. наук, доц.,  
М.С.ФУРСА, д-р фармац. наук, проф.*

*Ярославська державна медична академія,  
Пермська державна фармацевтична академія*

## **ЕЛЕМЕНТНИЙ СКЛАД ПАГОНІВ ЧОРНИЦІ З ДЕЯКИХ ЦЕНТРАЛЬНИХ ТА ПІВНІЧНИХ РЕГІОНІВ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ЧАСТИНИ РОСІЇ**

Листя чорници (*Vaccinium myrtillus L.*) проявляють в'яжучу, протизапальну, протиспазматичну, кровоспинну та сечогінну дію. Настій з них знижує кількість цукру в сечі при діабеті, забезпечує розчинність каменів при нирковокам'яній та сечокам'яній хворобах. Його призначають всередину при піелітах, циститах, уретритах, атонії сечового міхура, сечокам'яній і жовчнокам'яній хворобах, шлункових коліках, хронічних ентероколітах. При геморої з настою листя чорници роблять клізми, а при білях — спринцовування [2—4].

Вміст макро- і мікроелементів листя чорници, зокрема з різних місць зростання, вивчено недостатньо.

За допомогою рентгенофлуоресцентного методу ми проаналізували елементний склад зразків рослини з деяких центральних та північних регіонів Європейської частини Росії [1, 5]. Результати досліджень узагальнені в таблиці.

У досліджуваних зразках нами визначені такі діапазони концентрацій окремих елементів: макроелементи, % — K (0,120—0,870), Ca (0,098—1,120), Cl (0,076—0,435), P (0,125—0,286), S (0,123—0,232); мікроелементи, кг/мг — As (0,035—0,835), Ba (29,500—167,000), Br (1,120—10,500), Ce (0,340—2,440), Cd (0,118—0,511), Co (0,043—0,162), Cr (0,160—1,230), Cu (0,570—3,230), Fe (329,000—3120,000), I (0,126—0,298), La (0,618—3,750), Mo (0,092—4,280), Mn (41,400—177,000), Nd (0,433—0,870), Ni (0,140—0,800), Rb (3,470—36,100), Pb (0,269—6,304), Sb (0,016—0,480), Se (0,012—0,247), Sn (0,078—0,642), Sr (2,300—19,200), Ti (2,420—12,000), V (0,092—0,520), Zn (10,400—31,400), Zr (1,120—8,000).

У ряду макроелементів накопичувалося найбільше калію та кальцію, у ряду мікроелементів — заліза, марганцю, барію, цинку, стронцію, титану, цирконію (табл.).

У ряду техногенних елементів лише мідь накопичувалась у межах вимог гранично припустимих концентрацій для сировини та харчових продуктів. Вміст миш'яку перевищував норму майже у 70 % зразків, а цинку, свинцю та кадмію — практично в усіх зразках (табл.).

Щодо екології, то найбільш благополучним був зразок пагонів чорници з Республіки Комі. У ньому найменше накопичувалося міді, свинцю, миш'яку (у межах норми) і дещо завищений був вміст цинку та кадмію (табл.).

Стосовно накопичення окремих токсичних елементів слід відмітити, що екологічно неблагополучними за вмістом кадмію були зразки з Архангельської та Кіровської, миш'яку — з Брянської та Архангельської, свинцю — з Вологодської, цинку — з Ярославської, Кіровської та Архангельської областей і з Республіки Карелія (табл.).

*Вміст макро- та мікроелементів у пагонах чорнці, зібраних у деяких центральних та північних областях Європейської частини Росії*

Елемент	Зразок											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Калій (K)	0,754	0,225	0,317	0,321	0,296	0,263	0,870	0,201	0,311	0,120	0,484	0,205
Кальцій (Ca)	0,600	0,686	0,098	0,901	1,010	0,797	0,462	0,813	0,598	0,719	0,146	1,120
Сірка (S)	—	0,258	0,239	0,208	0,286	0,208	—	0,125	0,208	—	—	0,223
Фосфор (P)	—	0,172	0,138	0,221	0,232	0,135	—	0,123	0,122	—	—	0,066
Хлор (Cl)	—	0,431	0,076	0,304	0,435	0,177	—	0,203	0,202	—	—	0,118
Барій (Ba)	29,500	71,900	63,200	112,000	167,000	128,000	88,100	103,000	95,900	40,500	18,400	55,900
Бром (Br)	2,860	9,670	5,360	13,100	10,500	10,000	1,300	8,790	7,910	1,750	1,120	7,910
Ванадій (V)	0,220	0,342	0,520	0,285	0,285	0,245	0,175	0,171	0,285	0,187	0,092	0,238
Залізо (Fe)	1650,000	512,000	1080,000	786,000	402,000	400,000	1620,000	512,000	329,000	3120,000	550,000	600,000
Йод (I)	0,190	0,298	0,210	0,298	0,112	0,224	0,274	0,224	0,186	0,126	0,115	0,180
Кадмій (Cd)	0,224	0,365	0,270	0,146	0,438	0,435	0,195	0,365	0,511	0,183	0,118	0,510
Кобальт (Co)	0,162	0,107	0,078	0,106	0,090	0,074	0,045	0,045	0,060	0,083	0,060	0,080
Лантан (La)	0,605	3,060	0,813	2,960	2,960	2,960	0,800	0,950	2,070	1,130	0,618	3,750
Марганець (Mn)	132,000	59,800	49,400	107,000	61,000	107,000	72,100	120,000	107,000	177,000	41,400	83,800
Мідь (Cu)	1,580	1,600	0,576	2,070	1,920	2,340	1,260	1,840	1,840	3,230	1,320	2,350
Молібден (Mo)	0,222	3,420	3,510	3,570	3,500	3,270	0,176	4,280	3,970	0,282	0,092	3,570
Міш'як (As)	0,066	0,550	0,492	0,510	0,835	0,344	0,074	0,615	0,461	0,058	0,035	0,460
Неодим (Nd)	0,520	—	0,769	—	—	0,433	—	—	—	0,870	0,580	—
Нікель (Ni)	0,322	0,700	0,600	0,700	0,500	0,691	0,140	0,600	0,500	0,491	0,267	0,800
Олово (Sn)	0,186	0,428	0,091	0,642	0,142	0,214	0,130	0,142	0,214	0,371	0,078	0,142
Рубій (Rb)	14,300	17,300	7,190	36,100	16,900	16,900	4,740	10,000	11,500	7,510	3,470	23,000
Свинець (Pb)	1,448	1,550	0,879	1,680	1,100	1,300	0,296	1,030	1,300	6,304	2,186	1,030
Селен (Se)	0,029	0,109	0,169	0,247	0,247	0,137	0,024	0,164	0,192	0,030	0,012	0,247
Строній (Sr)	0,042	0,149	0,016	0,209	0,045	0,119	0,480	0,030	0,119	0,036	0,080	0,030
Сурма (Sb)	14,800	17,300	7,760	19,200	12,500	6,450	12,800	13,400	8,270	2,300	19,200	—
Титан (Ti)	6,140	6,040	12,000	7,250	4,980	2,420	4,880	2,420	7,820	4,080	4,040	—
Хром (Cr)	0,348	1,230	0,800	0,791	0,703	1,200	0,369	0,879	0,592	0,160	0,703	—
Церій (Ce)	0,934	—	0,340	—	—	1,080	—	—	2,440	1,340	—	—
Цинк (Zn)	15,600	31,400	27,600	21,100	21,700	24,200	19,80	24,000	21,700	19,100	10,400	24,100
Цирконій (Zr)	7,850	2,610	2,190	1490	2,240	1,3860	6,920	1,680	8,000	2,720	1,120	—

Умовні позначення місць зростання: 1 — Ярославська обл., Рибинський р-н, с. Ям; 2 — Ярославська обл., Брянський р-н, с. Лашкі; 3 — Ярославська обл., околиця Пощохон'я; 4 — Московська обл., Сергіїв-Посадський р-н, с. Бразузово; 5 — Брянська обл., окопили Мглинська; 6 — Республіка Карелія, окопили Петроводська; 7 — Республіка Комі, Ухтинський р-н, с. Волне; 8 — Архангельська обл., окопили Северодвінська; 9 — Архангельський р-н, окопили с. Мирне; 10 — Вологодська обл., окопили Харовська; 11 — Вологодська обл., окопили с. Грум'ячий; 12 — Кіровська обл., окопили Полінська.

## Висновки

1. За допомогою рентгенофлуоресцентного аналізу визначено вміст 5-и макро- (K, Ca, Cl, P, S) та 25-и 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 пагонах чорници з різних місць зростання в деяких центральних та північних регіонах Європейської частини Росії.

2. За винятком міді, у досліджуваних зразках пагонів чорници виявлено перевищення гранично припустимих концентрацій для сировини та харчових продуктів таких елементів, як миш'як, цинк, свинець і особливо кадмій.

1. Бакланова Т.А. Исследование влияния экологических факторов на элементный состав и накопление фармакологически активных веществ растений рода валериана и пустырник: Автотеф. дис. ... канд. фармац. наук. — М., 1997. — 22 с.
2. Лікарські рослини: Енциклопед. довідник / За ред. А.М.Гродзинського. — К.: УРЕ, 1989. — 544 с.
3. Липкан Г.Н. Применение плодово-ягодных растений в медицине. — К.: Здоров'я, 1988. — 152 с.
4. Мамчур Ф.І. Довідник з фітотерапії. — К.: Здоров'я, 1986. — 278 с.
5. Степанок В.В. Рентгенофлуоресцентный метод в сельском хозяйстве. — Калинин, 1988. — 8 с.

Надійшла до редакції 26.03.2004.

*Т.А.Горохова, Н.Г.Марсов, С.Н.Соленникова, В.Д.Белоногова, Н.С.Фурса*

### ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ ПОБЕГОВ ЧЕРНИКИ ИЗ НЕКОТОРЫХ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И СЕВЕРНЫХ РЕГИОНОВ ЕВРОПЕЙСКОЙ ЧАСТИ РОССИИ

Приведен элементный состав побегов черники (*Vaccinium myrtillus L.*) из некоторых центральных и северных регионов Европейской части России.

*T.A.Gorohova, N.G.Marsov, S.M.Solennikova, V.D.Belonogova, M.S.Fursa*

### ELEMENT STRUCTURE OF RUNAWAYS OF A BILBERRY FROM SOME CENTRAL AND NORTHERN REGIONS OF THE EUROPEAN PART OF RUSSIA

#### SUMMARY

The comparative of element structure of runaways of a bilberry (*Vaccinium myrtillus L.*), collected in some central and northern regions of the European part of Russia is carried out.

## ШАНОВНІ АВТОРИ!

При надсиланні в редакцію матеріалів  
для публікації просимо обов'язково зазнача-  
ти номер контактного телефону  
і відповідний код

## РЕЦЕНЗІЙ

УДК 614.27

**A.I. Тихонов, Т.Г. Ярних «Технология лекарств»: Підручник для студентів фармацевтичних вузів та факультетів / За ред. акад. АН ТК України О.І. Тихонова. — Х.: Вид-во НФАУ, «Золоті сторінки», 2002.**

За останні роки професор О.І. Тихонов зі своїми учнями та колегами збагатили фармацевтичну громадськість, особливо студентів, новими підручниками і навчальними посібниками. Ось і на цей раз ми стали свідками виходу у світ нового підручника «Технология лекарств», авторами якого є професори О.І. Тихонов і Т.Г. Ярних.

Підручник складається з двох частин: «Общие вопросы технологии лекарств» і «Технология лекарственных препаратов», які включають 6 розділів і 33 глави.

Наведені у підручнику слова видатних російських вчених: фізіолога І.П. Павлова про те, що ліки — це універсальне знаряддя лікаря, і проф. О.О. Іовського про те, що технологія є вершиною фармації, — орієнтують студентів на велику значущість лікарської терапії хворого, серйозність та актуальність проблем, що вирішуються даною науковою.

У главі I підручника подано загальне визначення фармації як комплексу наук, що займаються проблемами лікознавства, і конкретно визначені питання, які вивчає кожна наука. При цьому дуже важлива орієнтація студентів на те, що сучасна наука повинна, випереджаючи практику, відкривати нові шляхи удосконалення лікарського забезпечення населення, а технологія як її складова частина — проводити нові дослідження, які дозволяють змінити підхід до питання створення лікарських форм та лікарських препаратів.

Не менше уваги має бути приділено знанню основних термінів і понять технології ліків. У даній главі чітко наведені терміни, що позначають базові поняття технології ліків, та наочно у вигляді схеми відбитий взаємозв'язок основних понять і термінів, що, безумовно, допоможе студентам в одержанні доступної, зрозумілої наукової інформації, а також і в засвоєнні матеріалу.

Поряд з викладенням основних понять, таких як «лікарська сировина», «лікарська рослинна сировина», поняття «лікарська форма» в новій науковій трактовці, в підручнику вдало на конкретному прикладі наведена порівняльна характеристика понять «лікарський засіб» та «лікарська форма» (с. 17). У цій же главі наведені всі види лікарських форм — як тих, що вже широко застосовуються, так і нових.

З великою цікавістю читається екскурс у технологію ліків стародавніх епох і зародження технології лікарських препаратів як науки (глава II).

Важливим є факт, який аргументує науковість дисципліни і для її успішного засвоєння необхідність знань у галузі фізико-хімічних, медико-біологічних та інших фармацевтичних дисциплін.

У підручнику викладено інформацію про роль видатних учених, навчальних та науково-дослідних закладів і наукових технологічних шкіл, у становленні та розвитку технології як науки.

Важливою особливістю є те, що глава III першої частини підручника присвячена теоретичній і практичній основі технології ліків — біофармації як науковому напрямку, що досліджує вплив різних фармацевтичних факторів на якість лікарських препаратів та їх терапевтичну ефективність. Біофармація

сприяє розвитку правильного мислення у студента, акцентує увагу на необхідності вибору оптимальної науково обґрунтованої технології, яка забезпечує одержання активного лікарського препарату.

У главі IV викладено питання організації роботи аптек. У доступній формі висвітлені основні завдання аптек; детально описано їх влаштування, обладнання, які гарантують правильне приготування та відпуск ліків, створення умов для високої продуктивності праці фармацевтичних працівників, додержання санітарно-гігієнічних норм у приміщеннях, на робочих місцях, правильне зберігання лікарських засобів тощо.

У главі V підручника детально розглядається розділ «Государственное нормирование производства лекарственных препаратов», в якому особливу увагу звернено на впровадження Належної Виробничої Практики — GMP не лише у промисловості, але і в аптеках при виготовленні екстемпоральних лікарських форм.

У главі VI подано характеристику лікарських засобів, стандартів, що регламентують їх оборот на території України, загальних правил виписування рецептів на лікарські засоби різних фармакотерапевтичних груп. Звернено увагу на дії фармацевта (проводіора) при надходженні рецептів на ліки, які містять отруйні, наркотичні або сильнодіючі засоби в дозі, що перевищує максимальну разову дозу і норми одноразового відпуску.

У главі VII першої частини підручника наведено класифікацію лікарських форм за різними напрямами, звернуто увагу на значення їх класифікації у технології ліків і при цьому вельми вдало проведено аналогію з періодичною системою елементів Д.І.Менделеєва, яка дозволяє логічно визначати властивості елементів, їх здатність до взаємодії тощо.

З наукової точки зору викладені вимоги до тарозакупорювальних матеріалів, що застосовуються для пакування лікарських препаратів (глава VIII).

У главі IX подається інформація про види дозування у технології лікарських препаратів, наводяться конкретні приклади з об'ємного дозування і дозування за масою лікарських засобів, що, безумовно, позитивно впливає на засвоєння матеріалів студентами.

Особливо цікавою є глава «Средства механизации технологических процессов лекарственных препаратов аптечного производства». Крім традиційних, уже широко використовуваних засобів малої механізації промислового виробництва, розглянуто апарати, запропоновані раціоналізаторами України, що становить інтерес як для студентів, так і для працівників аптек.

Технологію лікарських форм викладено у 23 главах, включаючи 3 глави про лікарські препарати спеціального призначення. Кожна глава має певну структуру: визначення лікарської форми, характеристика, класифікація, технологічні стадії, контроль якості й удосконалення лікарської форми. У кожний розділ включені приклади рецептів як класичних, так і тих, що часто зустрічаються в сучасній екстемпоральній рецептурі аптек.

Велику увагу в підручнику приділено основоутворюючим традиційним компонентам і новим допоміжним речовинам, а також опису технологічного процесу лікарських форм.

До кожної теми розроблено структурно-логічну схему технології та контролю якості лікарських форм, що допомагає студенту розвивати мислення, виробляє методологію окремої технології.

Обґрунтовано включено у підручник лікарські препарати спеціального призначення: гомеопатичні та ветеринарні лікарські препарати і косметичні препарати, що розширює світогляд студентів.

Відмічаючи високу якість рецензованого підручника, слід висловити і деякі побажання авторам, які вони мають взяти до уваги при перевиданні книги.

У підручнику іноді як приклади наведені лікарські засоби, що нині не знаходять застосування у практичній фармації та медицині (сантонін, гризо-фульвін, ртуті оксиціанід).

Бажано використовувати нову номенклатуру: «автоклав» — паровий стерилізатор, «свічки» — супозиторії, тим більше, що у підручнику дано обґрунтування цієї назви лікарської форми.

У розділі «Мазі» зазначено, що ДФ IX рекомендує як основу для сірчаної мазі використовувати свинячий жир. Очевидно, слід звернути увагу на виключення свинячого жиру з реєстру, акцентуючи увагу студентів на ряді недоліків, притаманних цій основі.

У наведених прописах рецептів не зазначено часу прийому приготовлених ліків, хоча в підручнику звернено особливу увагу на значущість часу прийому та біодоступності лікарських препаратів.

При трактуванні прописів, наведених на складні суміші порошків, для кращого засвоєння матеріалу студентами слід теоретично обґрунтувати порядок зміщування інгредієнтів (с. 193).

У прикладах із стандартними фармакопейними рідинами (розчин кислоти хлористоводневої) бажано показати перевірку доз для кислоти хлористоводневої (с. 262).

Розділ «Сусpenзии» можна доповнити відомостями про те, що добре гідрофілізує частинки сірки етиловий спирт у концентрації 54 %.

У темі «Водные извлечения» до недоліків лікарської форми на сьогодні можна віднести відсутність контролю діючих речовин, екстрагованих з лікарської рослинної сировини (с. 331).

В аптечній практиці мікстури готують здебільшого із сухих стандартизованих екстрактів термопсису, а лікарська рослинна сировина з цією метою практично не використовується; в літературі є дані про те, що алкалоїд термопсин екстрагується з рослинної сировини у вигляді основи, тому додавання соляної кислоти в цьому разі не вимагається (с. 341), якщо рослинна сировина все ж таки використовується.

У розділі «Суппозитории», наводячи приклади основ, можна рекомендувати для одержання суппозиторіїв методом виливання основу «супогчир» гідрофобного характеру, яка з успіхом застосовується в технології зазначених лікарських форм.

Очевидно, немає сенсу наводити приклади таких методів стерилізації, як тиндалізація, пастеризація, оскільки внаслідок неефективності в умовах виробництва екстемпоральних лікарських препаратів вони майже не використовуються.

У підручнику є деякі друкарські помилки (с. 264, 324).

Наведені зауваження не мають принципового значення і жодною мірою не зменшують якісного змісту підручника.

Підручник написаний на високому рівні сучасної технології, з урахуванням специфіки дисципліни і роботи фармацевта в аптечних закладах. Він містить великий науковопізнавальний матеріал, відповідає завданню підготовки висококваліфікованого фахівця і є керівництвом до дії для практичних працівників.

B.I. ПРОКОПІШИН, проф., чл.-кор. АН РМ  
T.P. ПАНІНА, канд. фармац. наук, доц.

Державний університет  
медицини та фармації ім. Н. Тестеміцану, РМ,

Надійшла до редакції 04.06.2004.

# САНОРИН®



Реєстраційне посвідчення П.02.00/01389 від 02.02.00

УСУВАЄ ЗАКЛАДЕНІСТЬ НОСА  
ЗАПОБІГАЄ СУХОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ  
ПРОЯВЛЯЄ БАКТЕРИЦИДНИЙ ЕФЕКТ

Представництво «АЙВЕКС фармасьютикалз с.р.о.»

Україна, 01030, Київ, Богдана Хмельницького вул., 52, 2-й поверх.

тел. (38044) 238-62-32

факс. (38044) 238-62-34

## ДО ВІДОМА АВТОРІВ!

Редакція повідомляє, що постановою Президії Вищої Атестаційної комісії України від 11 вересня 1997 р. № 2/7 «ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ» віднесено до наукових видань, в яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медичних, фармацевтичних та хімічних наук.

# Перший засіб від ангін - **ЦЕФАНГІН**

ЦЕФАДРОКСИЛ 250 мг

- ✓ Цефалоспориновий антибіотик широкого спектра дії для перорального прийому.
- ✓ Препарат першого вибору при лікуванні гострого тонзиліту, спричиненого  $\beta$ -гемолітичним стрептококом.
- ✓ Має зручну схему прийому - двічі на день, низький рівень побічної дії та доступну ціну.



Виробник ВАТ «Київмедпрепарат»

[www.kievmedpreparat.com](http://www.kievmedpreparat.com)