

ISSN 0367-3057

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ



Вітаємо зі Святою 8 Березня!

1 · 2005

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

О.О. ЦУРКАН, д-р фармац. наук, академік МАІ — головний редактор,
О.М. БІЛОВОЛ, д-р мед. наук, А.Л. БОЙКО, Є.Є. БОРЗУНОВ, д-р фармац. наук, В.О. БОРИЩУК, канд. фармац. наук, академік УАНП (заступник головного редактора), О.П. ВІКТОРОВ, д-р мед. наук, професор (заступник головного редактора), В.П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, чл.-кор. НАН України (заступник головного редактора), О.М. ГРИЦЕНКО, д-р фармац. наук, академік МАІ, Б.П. ГРОМОВИК, канд. фармац. наук, Ю.І. ГУБСЬКИЙ, д-р мед. наук, академік УАНП і НАН України, С.І. ДІХТЯРЬОВ, д-р фармац. наук, С.М. ДРОГОВОЗ, д-р мед. наук, В.А. ЗАГОРІЙ, д-р фармац. наук, професор, Б.С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, академік АТК України, Р.С. КОРІТНЮК, д-р фармац. наук, академік МАІ, В.П. КУХАР, д-р хім. наук, академік НАН України, В.І. ЛИТВІНЕНКО, 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. МЯКУШКО — 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),

РЕДАКЦІЙНА РАДА

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

КАПСИОЛ



— застосовується для профілактики
та лікування волосся
— запобігає появі лупи

Сила природи
для вашого волосся

ВАТ «Фітофарм»,
Україна, 84500, м. Артемівськ,
Донецької обл., Сибірцева вул., 2
тел./факс (06274) 3-10-29, 3-21-86

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 1

Двомісячний
науково-практичний журнал

ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.

СІЧЕНЬ–ЛЮТИЙ

2005 • Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

ЗМІСТ

МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

Пушак К.І., Даценко І.І., Парновський Б.Л., Яцкова Г.Ю. Актуальні проблеми фармацевтичної профілактики	3
Сметанина К.І. Аналіз стану фармацевтичного забезпечення аптек Львова та області антигомотоксичними лікарськими засобами.....	8
Громовик Б.П., Гасюк Г.Д., Левицька О.Р. Проектування рішень щодо управління асортиментом лікарських засобів за допомогою інтегрованого ABC- і XYZ-аналізу	10
Мищук З.М., Куценко С.А., Дорохова Л.П. Формалізація параметрів якості логістично-го обслуговування на фармацевтичному ринку на основі функцій приналежності.	16

ДО ПИТАННЯ УДОСКОНАЛЕННЯ ЗНАНЬ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

Пономаренко Т.М. Формування кадрового потенціалу належного освітнянського, про-фесійного та кваліфікаційного рівня відповідно до вимог GMP. Повідомлення II.	20
---	----

СЕРТИФІКАЦІЯ ТА АКРЕДИТАЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЗАКЛАДІВ

Пасічник М.Ф., Підпружніков Ю.В., Мартюшова В.М. Атестація та акредитація лабораторій з контролю якості та безпеки лікарських засобів як елемент системи забезпечення якості.	25
--	----

ЗА МАТЕРІАЛАМИ ПУБЛІКАЦІЙ

Карпов О.І. Оригінальні препарати і копії макролідів: тенденції протистояння.	36
--	----

ОГЛЯДИ

Кучер М.М. Загальна характеристика, токсикологічне значення та методи аналізу син-тетичних піретроїдів — нової групи інсектицидів. Повідомлення II.	42
Дашевський А.М., Загорій В.А., Буцька В.Є. Парентеральні полімерні системи з контролю-ваним вивільненням активної субстанції. Повідомлення I.	49
Оголобліна М.В., Лесик Р.Б. Скринінгові дослідження антиоксидантної активності дея-ких похідних тіазолідину.	57

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Малишевська А.В., Букачук О.М., Дейнека С.Є. Пошук антимікробних сполук у ряду похідних нафтalenового ангідриду.	64
Бондар В.С., Дульцева О.В. Виділення атенололу з біологічних рідин організму та його ідентифікація.	69
Буднікова Т.М., Шматенко О.П., Приходько Т.В., Гульна В.С. ІЧ-спектроскопічне дослід-ження кальцій-натрію альгінату в процесі зберігання.	72
Марчишин С.М. Анатомічна будова кореневищ і коренів пирю повзучого (<i>Agropyron repens</i> L.).	75
Бляжесєвський М.Є. Хемілюмінесцентне визначення малатіону у препараті «Педилін». ..	77
Куцик Р.В. Протистафілококова активність екстрактів гринделії розчепіреної (<i>Grindelia squarrosa</i> (Pursh.) Dunal.).	81
Погоріла Л.І. Вплив олії чорниці при курсовому застосуванні протягом двох місяців на активність тканинного тромбопластину мозку в експерименті.	88
Ковтун В.П., Шкроботько П.Ю., Фурса М.С. Фізико-хімічна характеристика жовтково-го масла з сиріх і висушених курячих фолікул.	92





Яковлєва Л.В., Федорчук Ю.В. Вивчення ранозагоювальної дії мазі «Мірамеф» на моделі асептичних шкірних ран у шурів.....	94
ФАРМАКОТЕРАПІЯ	
Щербак О.В., Бобрик М.І., Киріленко Д.В., Бірюкова Л.М., Клюйко В.М., Чукмасова М.А. Застосування йодомісної добавки «Модифілан» у комплексній терапії захворювань щитовидної залози.....	100
НЕКРОЛОГИ	
Пам'яті Дмитра Васильовича Фізора.....	104

Do 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 «Укрсоцбанк», р/р 26000026432131, МФО 322012. На видання журналу «Фармацевтичний журнал». 01054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б. Тел. 216-18-29.

Фармацевтичний журнал № 1, січень—лютий, 2005. 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 20.01.2005. Підписано до друку 15.02.2005. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1. Ум.-друк. арк. 9,1. Обл.-вид. арк. 10,5. Зам. 5-314.

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 615.035.4

*К.І.ПУШАК, асистент, І.І.ДАЦЕНКО, д-р мед. наук, проф., Б.Л.ПАРНОВСЬКИЙ,
д-р фармац. наук, проф., Г.Ю.ЯЦКОВА, канд. фармац. наук, доц.*

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ

Бурхливість науково-технічного прогресу, тісно пов'язаного з інтенсивним ростом індустріалізації та урбанізації, зумовлює незбалансоване втручання людини в навколошне середовище і викликає постійне посилення процесів його забруднення [5, 16, 24]. Беззаперечне значення негативного впливу чинників знищеного довкілля на здоров'я людей вимагає нагальної оцінки наслідків такого втручання та опрацювання належних профілактичних заходів [22, 23].

Світовий досвід стверджує, що успіху в системі охорони здоров'я, зокрема в питаннях профілактики захворювань, зміцнення та збереження здоров'я населення, досягли лише ті країни, які зробили акценти на ефективність системи первинної медико-санітарної допомоги [14, 26–28]. Незадовільні показники здоров'я населення України зумовлені низьким рівнем життя переважної більшості народу, несприятливою екологічною ситуацією та недостатньо ефективною діяльністю системи охорони здоров'я [13]. У той же час профілактичний напрямок вітчизняної системи охорони здоров'я є складовою соціальної політики України в напрямку збереження та поліпшення здоров'я нації. Така політика базується на вітчизняних традиціях та великому світовому досвіді і має за мету зміцнити здоров'я здорових, попередити захворюваність і травматизм, зупинити прогресування хвороб та усунути їх ускладнення, зберегти працездатність та збільшити тривалість життя [4]. Профілактика епідемічних, ендемічних та інших хвороб є одним з обов'язкових елементів програми Все-світньої організації охорони здоров'я [2, 8, 25]. Основи законодавства України про охорону здоров'я (1992 р.) передбачають лікувально-профілактичну допомогу, а також відповідні профілактичні заходи.

Концепції розвитку охорони здоров'я населення України втілені у Міжголовузевій комплексній програмі «Здоров'я нації» 2004 р. Одним із пунктів цієї програми стало рішення реалізувати профілактичну спрямованість системи охорони здоров'я шляхом посилення санітарного контролю за умовами праці та побуту, станом навколошнього середовища, якістю води та продуктів харчування, активізації боротьби з інфекційними та іншими соціально небезпечними хворобами, диспансеризації певних контингентів населення та ін. Відповіальність за здійснення всіх задекларованих заходів лежить на Верховній Раді, Президенті та Уряді України [20].

Профілактика покликана попередити виникнення захворювань і є дорогоцікозом для працівників охорони здоров'я, які, здійснюючи превентивні заходи серед здорових осіб, несуть етичну відповідальність за максимальну їх ефективність та мінімальну можливість зворотного ефекту, що завдає шкоди [9]. Не слід пропонувати будь-які заходи без наявності переконливих доказів їхньої ефективності щодо зниження захворюваності та смертності або поліпшення якості життя. Пропозиції мають бути недиктаторськими та повністю відповідати особливостям пацієнтів [6, 15].

За визначенням медичного словника Дорланда, фармація є галуззю науки про виготовлення, розподіл та належне застосування лікарських засобів, ме-

дицина — науковою про діагностику та лікування хвороб і підтримку здоров'я [1]. Складовими медицини і фармації є єдність фармакотерапії та фармакоопіки, а також профілактика. Мета терапії: лікування захворювань людини. Участь фармацевтичного працівника в лікувальному процесі називають фармацевтичною опікою. Профілактика є системою державних соціальних, гігієнічних та власне медичних заходів, спрямованих на збереження та зміцнення здоров'я індивідуума, попередження інфекційних та неінфекційних хвороб, а при їх появи — на попередження прогресування та усунення їх негативних наслідків, а також на виховання здорового молодого покоління, підвищення працевдатності і тривалості життя населення [4, 14]. Ось чому участь фармацевтичного працівника у профілактичному напрямку медицини ми пропонуємо назвати *фармацевтичною профілактикою*. Фармацевтичну профілактику пропонуємо трактувати як комплекс заходів з попередження хвороби, що здійснюється за посередництвом провізора (фармацевта) з обов'язковою відповідальністю за життя та здоров'я людини. З'єднуючи ланкою медицини та фармації, а також їх підсистем є здоров'я людини, тобто піклування про неї. Місце кожної дисципліни стосовно єдиного об'єкта можна з'ясувати на прикладі нижче наведеної схеми.

Взаємозв'язок медицини, фармації та профілактики



Фармакотерапія передбачає лікування за допомогою лікарських засобів. Під медикаментозною профілактикою розуміємо профілактику захворювань та патологічних станів за допомогою лікарських засобів. Другий напрям фармацевтичної профілактики стосується профілактики нерационального застосування ліків.

Предметом дослідження фармацевтичної профілактики є раціональне застосування лікарських засобів. Об'єктом вивчення профілактичної фармації є лікарські засоби, які застосовуються для попередження захворювань та патологічних станів. Методами дослідження у фармацевтичній профілактиці є методи, які використовуються в біофармації, фармацевтичній інформатизації, організації та економіці фармації, фармацевтичній опіці та фармакоекономіці тощо.

Виконання завдань профілактики покладено на медичних працівників: лікарів, медичних сестер та фармацевтів [19]. Адже саме аптечні працівники мають змогу та достатню професійну підготовку для здійснення таких профілактичних послуг, як пропагування здорового способу життя з позицій класичної медицини та рекомендації щодо корекції донозологічних станів пацієнта.

Розглянувши види профілактики, задекларовані в літературі [1], поряд з лікарем можна дати належне місце і фармацевту, зокрема в таких її видах, як масова, медикаментозна, індивідуальна і механічна профілактика.

Отже, сучасна фармацевтична профілактика в особі провізора класичної аптеки займає повноцінне місце в системі охорони здоров'я [17]. Дані аптеки дійсно є, насамперед, закладом охорони здоров'я, і тому тут якомога ширше

застосовують індивідуальний підхід до пацієнта та способи фармацевтичної опіки з належною професійною відповіальністю провізора. Робочою позицією провізора класичної аптеки в напрямку фармацевтичної профілактики є пропагування здорового способу життя та медикаментозна профілактика. Профілактика неналежного застосування ліків, як один з напрямків фармацевтичної профілактики, передбачає фармацевтичну опіку, що здійснюється провізором (фармацевтом) для раціоналізації застосування лікарських препаратів, а саме: задля попередження вживання хворими занадто високих доз ліків, несумісних композицій препаратів, а також для коригування дози дітям, геріатричним хворим, особам з хронічними захворюваннями, вагітним жінкам та при лактації, для зазначення оптимального часу вживання лікарського засобу стосовно до прийомів їжі, а також подолання фармакофобії тощо. Другим напрямком профілактичної діяльності провізора є власне профілактика за допомогою лікарських засобів — це роз'яснювальна, консультативна робота фармацевтичного працівника з питань застосування саме з превентивною метою медикаментів, що дозволяє підтримати здоров'я індивідуума та попередити захворювання, вагітність. Акцент при реалізації даної функції фармацевта слід зробити на незабутньому «не нашкодь» [15]. Адже поліпрагмазія, безконтрольне вживання ліків, фармакоманія чинять потужну негативну антропоекологічну дію на організм людини [5, 14] і тому потребують своєчасного попередження та уникнення. Сумлінне виконання такого завдання є обов'язком аптечного працівника. Зокрема, одним із завдань медицини є попередження хаотичного самолікування, що широко пропагується у ЗМІ, мережі Internet, інших загальнодоступних джерелах інформації. Правильне ставлення провізора до контролюваного самолікування (самомедикації) в Україні потребує спеціальних досліджень. Самолікування — це попередження захворювань, лікування не дуже тяжких хвороб або уражень, а також реабілітація за допомогою ліків, які доступні без рецептів, а їх вибір та придбання не передбачає звернення до лікаря. Самолікування здійснюється без участі людей з фаховою належністю до лікування, а пацієнт в даному разі виступає як особа, що робить вибір та впливає на процес лікування [3]. Для попередження безконтрольного та необґрутованого, а часто і просто непотрібного вживання медикаментів пацієнтами необхідно обмежити кількість реклами ліків загалом та ретельно стежити за її якістю.

Ми вважали доцільним проаналізувати арсенал лікарських засобів збірника «Компендіум—2003 — лікарські препарати», які використовуються для профілактики захворювань та патологічних станів, а також вагітності [12]. Від загальної кількості: близько 6 тис. лікарських препаратів, представлених у майже 10 тис. лікарських форм, засоби, які можуть бути використані для профілактики, становили близько 480 лікарських форм, що у відсотковому відношенні наближено до 5 %. При цьому лікарські препарати вибірки були поділені на:

- препарати, що можуть бути використані виключно для профілактики;
- препарати, що можуть бути використані як для профілактики, так і для лікування захворювань.

До першої групи вважаємо необхідним віднести лише лікарські засоби на основі сполук йоду для профілактики зобу (антиструмін, йодид 100, йодомарин 100 (200), таблетки калію йодиду по 0,04, 0,125, 0,25). Сучасна профілактична медицина застосовує обмаль засобів для подолання йододефіциту, в той час як ціла низка лікарських рослин може бути джерелом йоду і повинна активно використовуватися, зокрема, фейхоа Селлова, хурма східна, петрушка посівна, кукурудза звичайна, чорниця звичайна, аронія черноплідна, красоля лікарська, перстач білий, нетреба звичайна та ін. [13]. Решта профілактичних препаратів рівноцінно використовується у профілактиці та лікуванні. До цих лікарських засобів належать такі групи: вітаміни, мінеральні добавки, імуностимулятори, ноотропи, протиалкогольні препарати, гомеопатичні лікарські

засоби, що використовуються для профілактики, гормональні препарати для контрацепції та профілактики остеопорозу.

Слід зазначити, що аналізовану вибірку становили виключно зареєстровані в Україні лікарські засоби. Біологічно активні добавки, які не є лікарськими засобами, не аналізувалися [10].

У групі вітамінів за компонентним складом можна виділити чотири підгрупи:

- полівітаміни з мінералами (дуовіт, піковіт, мультивітамол, мульти-табс, вібовіт, геровітал),
- полівітаміни без добавок (тексавіт, ревіт, ундевіт, макровіт, декамевіт),
- монокомпонентні вітамінні препарати (вітаміни А, Д, Е, В₆),
- вітаміно-мінеральні комплекси для профілактики анемій (фероплект, гіно-тардиферон, актиферин, тотема, фонотек, вітамін В₁₂ з фолієвою кислотою, гематоген).

До мінеральних добавок належать засоби: «Береш плюс», «Мультисаль», сполуки кальцію (кальцію глюконат, кальцію гліцерофосфат). Препарати, що впливають на імунітет, є рослинного (адаптогени: настоянки женьшеню, родіоли рожевої, ехінопанаксу високого, аралії манчжурської, ранонтикума софловидного, екстракт елеутерокока колючого), мінерального (мумійо, гумізоль) і тваринного походження (пантокрин, апілак, екстракт плаценти), а також синтетичні засоби (оксолін, римантадин). Ноотропні препарати використовують для попередження патологічних змін у мозку, а також для запобігання морській хворобі (пірацетам, аміналон, цинаризин та ін.). Профілактичні засоби протиалкогольної дії є синтетичного (тетурам, еспераль) та рослинного («Пропротен 100», трава хвоща польового, трава плауна баранця) походження. Гомеопатичні препарати за різницею схем практично всі використовуються як для попередження, так і для лікування захворювань (профілактика та лікування грипу та ГРЗ: афлубін, інфлюцид, цинабсин, антигрипін гомеопатичний, грип-хель, антін-хель, тонзилотрен; профілактика та лікування алергії: ринітал тощо). Лікарські засоби — похідні жіночих статевих гормонів для профілактики використовують у двох напрямках: для профілактики остеопорозу (препарати естрадіолу: дивігель, естрадіол трансдермальний пластир) і для запобігання вагітності (новінет, марвелон, ліндінет, мерсилон та ін.).

У результаті проведенного аналізу із сукупності зареєстрованих в Україні станом на 1 січня 2003 р. лікарських засобів було виділено такі, за допомогою яких може здійснюватися профілактика певних захворювань (гіпо- та авітамінозів, імунодефіциту, анемій, йододефіциту, ГРЗ, остеопорозу) за активної участі провізора для поліпшення стану здоров'я індивіда та популяції.

Висновки

1. Превентивний напрямок медицини для поліпшення стану здоров'я як окремого індивіда, так і популяції загалом декларується документами ВООЗ, Міжгалузевою комплексною програмою «Здоров'я нації» 2004 р. і вимагає суттєвого розширення функцій фармацеввта в системі охорони здоров'я.

2. Пропонується визначення терміну «фармацевтична профілактика» як попередження захворювань шляхом втручання фармацеввта з обов'язковою відповідальністю за життя і здоров'я людини.

3. Пропагування та реальне підвищення рівня профілактики дозволить зменшити витрати на фармакотерапію, про що свідчить досвід країн світу.

4. Фармацевтична профілактика є елементом ланцюга лікар—пацієнт—провізор і покликана оптимізувати профілактичний аспект медицини.

5. Два напрямки фармацевтичної профілактики, а саме, медикаментозна профілактика та профілактика нераціонального застосування ліків, дають змогу широко розгорнути культуру вживання лікарських засобів серед населення України.

1. Англо-український ілюстрований медичний словник Дорланда: У 2 т. — Львів, НАУТІЛУС, 2002. — 2688 с.
2. Голяченко О. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я. — К.: ПП «Вігай». — 1993. — Ч. 1. — 198 с.
3. Громовик Б.П., Мирошнікова І.О., Ярко Н.Б. // Фармац. журн. — 2001. — № 6. — С. 17—26.
4. Даценко І.І., Габович Р.Д. Профілактична медицина. Загальна гігієна з основами екології. Підручник для студентів вищих навчальних закладів. — К.: Здоров'я, 2004. — 788 с.
5. Даценко І.І., Денисюк О.Б., Долошицький С.Л. та ін. Сучасні проблеми гігієни навколошнього середовища. — Львів, 1997. — 136 с.
6. Декларация относительного роли врачей в решении экологических и демографических проблем // Права человека и профессиональная ответственность врача в документах международных организаций. — К.: Сфера, 1998. — С. 44.
7. Дячишин В.І., Рудень В.В. Питання профілактики в діяльності сімейного лікаря. — Львів: ПП «Кварт», 2002. — 26 с.
8. Европейские научные исследования в области окружающей среды и охраны здоровья // EUR / ICP / EHCO 020205/7. — 1999. — 15 с.
9. Ерзинян К.Л. // Вестн. АМН ССР. — 1989. — № 8. — С. 59—68.
10. Жогло Ф., Возняк В., Содомора А. Термінологія та класифікація лікарських засобів. — Львів, 1998. — 52 с.
11. Здоров'я населення України та діяльність лікувально-профілактичних закладів системи охорони здоров'я (щорічна доповідь, 1997 рік). — К., 1998. — 121 с.
12. Компендиум—2003: Лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2003. — 1388 с.
13. X Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств (СФУЛТ): Тези доп. — Чернівці—Київ—Чікаго, 2004. — 704 с.
14. Краткая медицинская энциклопедия: В 3 т. — 2-е изд. — М.: Сов. энциклопедия, 1989. — Т. 2. — 608 с.
15. Кундієв Ю., Кисельов М. // Вісн. НАН України. — 1999. — № 8. — С. 6—12.
16. Кучерявий В.П. Урбоекологія. — Львів: Світ, 1999. — 359 с.
17. Малишевская Н. // Фармацевт-практик. — Йюль-август, 2004. — С. 14—15.
18. Парновський Б.Л., Знаєвська А.В., Климишина С.О. та ін. Організація роботи аптек Львівщини в ринкових умовах. — Львів, 1994. — С. 95—154.
19. Профілактика в первинних структурах охорони здоров'я. Посібник для поліпшення якості роботи / За ред. проф. І.П.Смирнової. — К.: CINDI Україна, 1999. — 165 с.
20. Резолюція Х Конгресу Світової федерації українських лікарських товариств. — Чернівці, 26—28 серп., 2004 р.
21. Сердюк А.М., Тимченко О.І. // Мед. перспективи. — 1998. — Т. 3, № 2. — С. 3—5.
22. Тимченко О.І. // Укр. журн. мед. техніки і технологій. — 1997. — № 1—2. — С. 28—32.
23. Тимченко О.І., Сердюк А.М., Турос О.І. Гігієна довкілля: політика, практика, перспективи. — К., 2000. — 130 с.
24. Шандала М.Г., Звінняцковский Я.И. Окружающая среда и здоровье населения. — К., 1988. — 149 с.
25. An Environment for Better Health. Integrated report of the ESF Environment and Health Programmed / Prof. R.Kroes. — Strasbourg, Europe: Science Foundation, 1999. — 78 р.
26. El-Hinnaur, Hachmi M. The state of environment Chemical and hasardons waste. — London, 1987. — Р. 93—121.
27. Serejski J. Aktualna sytuacja zdrowotna populacji dziecięcej oraz prognoza do roku 2000. — Polska, 2000. — 1987. — S. 21—36.
28. Weisburg. // Sci., News. — 1988. — Vol. 133, № 20. — P. 309.

Надійшла до редакції 20.10.2004.

К.І.Пушак, І.І.Даценко, Б.Л.Парновский, Г.Ю.Яцкова

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

Проведен анализ арсенала зарегистрированных в Украине лекарственных средств, которые используются и могут быть использованы для профилактики заболеваний и патологических состояний, а также беременности. Предложено определение фармацевтической профилактики и обозначен предмет ее исследований.

K.I.Pushak, I.I.Datsenko, B.L.Parnovsky, G.J.Jatskova

ACTUAL PROBLEMS OF PHARMACEUTICAL PREVENTIVE MAINTENANCE

SUMMARY

The analysis of an arsenal in Ukraine of register medical products which are used is lead and can be used with the purpose of preventive maintenance of diseases and pathological conditions, and also pregnancy. Definition of pharmaceutical care is offered and her subject of researches is designated.

АНАЛІЗ СТАНУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ АПТЕК ЛЬВОВА ТА ОБЛАСТІ АНТИГОМОТОКСИЧНИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Останнім часом набуває актуальності антигомотоксичний метод лікування і профілактики різних захворювань за допомогою препаратів фірми «Heel», в основу якого покладені оригінальні погляди Г. Реккевега [2] про те, що захворювання є біологічно доцільним процесом, захисною реакцією організму на дію різноманітних токсинів (гомотоксинів), які можна нейтралізувати зв'язуванням в нетоксичні утворення за допомогою специфічних лікарських засобів — антигомотоксичних препаратів (АГТП).

Фірма «Heel» (*Herba est ex luce* (лат.) — рослина черпає життєву силу з сонця) є потужним виробником у світі комплексних АГТП. На частку даного виробника припадає близько 30 % усіх продажів на ринку гомеопатичних ліків у Німеччині. Широкий асортимент антигомотоксичних лікарських засобів (ЛЗ) представлений різними лікарськими формами: розчинами для ін'єкцій, таблетками, краплями, супозиторіями, мазями, спреями та ін. і становить понад 1500 торгових назв [1]. Якість і безпечність ліків забезпечується новітніми технологіями й обладнанням, що повністю відповідають вимогам ВООЗ, стандарту GMP та іншим міжнародним стандартам щодо виробництва медичних препаратів.

Станом на 01.09.2004 р. Міністерством охорони здоров'я України зареєстрований 41 препарат антигомотоксичної групи, два з них — виробництва «Fides line» — структурного підрозділу фірми «Heel», два — виробництва фірми «Cosmochema». На сьогодні у стадії реєстрації знаходиться ще ряд ЛЗ даного виробника, в т.ч. «Бронхаліс-Хеель» (табл. № 50), ефективний при запальніх і обструктивних недугах дихальних шляхів; «Гастрикумель» (табл. № 50), який добре зарекомендував себе при різних формах гастриту; «Герпес-симплекс-Нозод-Ін'ель» (амп. по 1,1 мл № 5), показанням до застосування якого є рецидивуючі герпетичні інфекції різних видів і локалізації; «Ігнатія-Гомакорд» (краплі по 30 мл), необхідний при психосоматичних розладах та емоційному перенапруженні; «Ренель» (табл. № 50) — препарат, що здатний зменшувати запальні процеси у сечовидільній системі; «Тонзилітис-Нозод-Ін'ель» (амп. по 1,1 мл № 5), що застосовується при схильності до хронічних, рецидивуючих тонзилітів і запаленнях придаткових пазух носа, та ін.

На сучасному етапі на частку антигомотоксичних ліків припадає 2—4 % від асортименту наявних в аптечній мережі лікарських засобів. Незважаючи на високу вартість препаратів (в середньому 20 грн. за упаковку), АГТП є популярними серед населення. Так, найбільшим попитом користуються 10—12 (із зареєстрованих 41), які переважно вживаються хворими з метою самолікування: «Ангін-Хеель С» (табл. № 50), «Ангіо-Ін'ель» (амп. по 1,1 мл № 5), «Вібуркол» (суп. № 12), «Гепар композитум» (амп. по 2,2 мл № 5), «Грип-Хеель» (табл. № 50), «Коензим-композитум» (амп. по 2,2 мл № 5), «Кралонін» (краплі по 30 мл), «Нервохеель» (табл. № 50), «Окулохеель» (краплі очні № 15), «Траумель С» (мазь по 50,0), «Цель Т» (мазь по 50,0), «Ехінацея композитум С» (амп. по 2,2 мл № 5) тощо.

Антигомотоксичні лікарські засоби є типовими представниками ОТС-препаратів (від англ. — over the counter — безрецептурного відпуску) — великої групи ЛЗ, які хворий може придбати без рецепта лікаря в аптекі [3], але слід

зазначити, що підібрати той лікарський препарат, який на даному етапі розпалу захворювання зможе допомогти конкретному пацієнтові, здатний лише лікар. Окрім того, існує перелік антигомотоксичних ліків, які мають обмеження у використанні або загалом протипоказані певній групі хворих. Зокрема, неефективним є використання АГТП при шоку, викликаному різними причинами; комі різного генезу; цукровому діабеті 1-го типу (інсульнозалежному); некомпенсований серцевій недостатності; маніфестній гіпертонії; бронхіальній астмі (астматичному стані); порушеннях серцевого ритму (злоякісних, наприклад, ВЕС IV класу за Лоуном). Такі ж препарати, як «Ескулюс композитум», «Тиреоїдеа композитум», «Убіхіон композитум», «Реструкта про ін'екціоне С», взагалі заборонені при вагітності і лактації у зв'язку з наявністю в них рослинного компонента Colchicum. Тому все ж таки більшість антигомотоксичних лікарських засобів відпускається з аптек за рецептром (на вимогу) лікаря.

Аналіз стану фармацевтичного забезпечення препаратами фірми «Heel» вивчався нами на прикладі аптечних закладів Львова та Львівської області. Було відзначено, що рівень забезпеченості антигомотоксичними ліками становить 80 %: з зареєстрованих препаратів широкий асортимент (понад 30 торгових назв) представлений в аптеках № 1, 18, 22, 24, «Під чорним орлом», «Ваш порятунок», «Верес», «Дона» («Мелбі», «Меліса», «Елпіс», «Соломія-сервіс», «Фарматон» Львова, аптечній мережі фармацевтичних фірм «Маркет Універсал», «Едельвейс», «ЗІ»; аптеках Львівської області «Аура» (Стрий), «Прогрес» (Сокаль), центральних районних аптеках Самбора, Пустомити, Червонограда тощо.

Нами було проведено анкетне опитування, в якому взяло участь 109 провізорів із спеціальностей «загальна фармація» та «організація та управління фармацією» Львова. Через недостатній рівень інформаційного забезпечення провізорів про технологію виготовлення, механізми дії (насамперед на клітинному рівні), аспекти фармакокінетики, фармакодинаміки, елімінації тощо більшість фахівців вважають ЛЗ фірми «Heel» чисто гомеопатичною продукцією. На жаль, лише 12 % респондентів (13 осіб) обізнані в питаннях технології виготовлення, застосування та дії даних препаратів і дали вичерпну відповідь про належність АГТП до біологічних, фармакологічних, зроблених за новітніми гомеопатичними технологіями на сучасному обладнанні, якість і безпечність яких відповідає світовим стандартам, у т.ч. GMP. 8 % опитаних (9 осіб) не змогли дати відповідь про належність антигомотоксичних ЛЗ до певного класу, фармакологічної групи.

На питання стосовно ефективності використання даних лікарських засобів при лікуванні і профілактиці різних захворювань 64 % респондентів (70 осіб) вважають їх високоефективними ліками; 28 % опитаних (30 осіб) — середнього рівня ефективності; 8 % (9 осіб) — недостатньо (або мало) ефективними. Ніхто з групи анкетованих не вважає ліки антигомотоксичної групи неефективними.

Практично всі респонденти (96 %, або 104 особи) вважають рівень фармацевтичного забезпечення конкретного аптечного закладу (аптеки, аптечного пункту, структурного підрозділу) антигомотоксичними лікарськими засобами задовільним і оцінюють його як добрий.

Висновок

На підставі проведеного аналізу фармацевтичного забезпечення встановлено, що, незважаючи на високі цінові аспекти, антигомотоксичні лікарські засоби користуються попитом у сучасного споживача ліків (у т.ч. і Львівщини) і стоять на одному щаблі поруч з препаратами виробництва «DHU», «R. Bittner», «Homviora Arzneimittel» та інших світових лідерів, що спеціалізуються на виробництві гомеопатичних та біологічних лікарських препаратів.

1. Комплексные антигомотоксические препараты: Справ. пособие фирмы «Heel». — 2-е изд., перераб.— К.: Каскад-Медикал, 2004. — 279 с.
2. Попович С. // Доктор. — № 1 (5). — 2001. — С. 64.
3. Cons. Pamela Mason, Dr. Marion Newman. Family Guide to Over-the-Counter Medicines. — Ted Smart, 1999. — 320 р.

Надійшла до редакції 16.11.2004.

Е.И.Сметанина

АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ АПТЕК ЛЬВОВА И ОБЛАСТИ АНТИГОМОТОКСИЧЕСКИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Проведен анализ состояния обеспечения аптек Львова и области препаратами фирмы «Heel».

K.J.Smetanina

THE ANALYSIS OF PHARMACEUTICAL MAINTENANCE STATUS OF THE APOTEKAE'S OF LVIV CITY AND REGION BY ANTIHOMOTOXICAL PREPARATIONS

SUMMARY

The analysis of status of pharmaceutical maintenance from the apotekae's of Lviv city and region by pharmaceutical firma «Heel's» medicines is conducted.

УДК 615.012:658.7

*Б.П.ГРОМОВИК, канд. фармац. наук, доц.,
Г.Д.ГАСЮК, канд. фармац. наук, доц., О.Р.ЛЕВИЦЬКА, канд. фармац. наук*

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

ПРОЕКТУВАННЯ РІШЕНЬ ЩОДО УПРАВЛІННЯ АСОРТИМЕНТОМ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ІНТЕГРОВАНОГО ABC- I XYZ-АНАЛІЗУ

Постановка проблеми у загальному вигляді

Однією з характерних тенденцій останніх років стало зростання споживання лікарських засобів у нашій країні. Основними чинниками цього процесу є «старіння» населення і поява вартісних високоефективних оригінальних препаратів як існуючих, так і нових фармакологічних груп на фоні поступово-го зростання грошових доходів. З віком людей зростає їх захворюваність, характерною ознакою якої є поліморбідність. Так, серед осіб віком понад 60 років 30 % людей мають лише одну хворобу, 40 % — дві, 30 % — три і більше [1].

Слід зазначити, що станом на 1 січня 2004 р. в Україні було видано 8741 реєстраційне посвідчення на більше як понад 12 тис. лікарських засобів [8]. На думку науковців [10], за такої насиченості фармацевтичного ринку актуальну стає проблема перегляду реєстраційних критеріїв. При цьому принциповими концептуальними зasadами для України повинно стати використання обмеженої кількості ліків, визначеної на підставі доказової медицини.

Однак характерна для сьогодення продуктова насиченість національного фармацевтичного ринку позначається на актуальності питання формування оптимального асортименту лікарських засобів упродовж логістичного ланцюга:

фармацевтичний виробник → оптова фармацевтична фірма → аптека.

Аналіз останніх досліджень і публікацій

У сфері управління асортиментом лікарських засобів важливою є інформація стосовно вартісних та кількісних характеристик асортиментних позицій, яка може бути отримана в результаті застосування ABC-аналізу. Методологія цього аналізу вже знайшла належне місце у фармацевтичних дослідженнях. Так, його використано в дослідженні регіонального оптового фармацевтичного ринку [7], для стратегічного контролінгу-збуту фармацевтичного виробника [11], при формуванні продуктової політики фармацевтичних підприємств [9], для управління асортиментом аптеки [2] тощо.

Розвитком ABC-аналізу є його комбінування з XYZ-аналізом, що базується на тих же принципах. Матрична проекція ABC- і XYZ-аналізу являє собою не що інше як аналогову модель, яка дозволяє приймати стратегічні рішення стосовно ринкової політики фармацевтичного підприємства від стану «як є» до стану «як бути». Її було запропоновано представництвам фармацевтичних фірм для вибору лікарів для активної і тісної співпраці у процесі просування ліків на ринок, лікувально-профілактичним закладам для розробки формуллярних списків лікарських засобів, а також для управління продуктовим асортиментом фармацевтичних підприємств [3, 4, 6].

Невирішенні аспекти загальної проблеми

На сьогодні більшість аптек на відміну від оптових фармацевтичних фірм не впроваджує системи автоматизованого обліку, аналізу і прогнозування діяльності внаслідок відносно високої вартості інформаційних технологій та комп'ютерної техніки, а також відсутності мотивації у керівництва і персоналу аптек до використання інформаційних систем. Певною мірою це стосується також аптек, оснащених комп'ютерною технікою, яка використовується зазвичай лише для автоматизованого обліку. При цьому управління асортиментною політикою носять емпіричний характер і ґрунтуються, насамперед, на досвіді аптечних фахівців.

Мета статті

Відповідно до окресленої проблеми метою нашого дослідження була спроба показати можливість практичної реалізації ухвалення стратегічного рішення щодо управління асортиментом лікарських засобів на основі інтегрованого ABC- і XYZ-аналізу в умовах комп'ютеризованої аптеки.

Матеріали та методи дослідження

Як об'єкт дослідження нами була обрана аптека готових лікарських форм Львова, яка за класифікацією [12] належить до IV групи (середньомісячний товарообіг — від 2001 до 4000 ум.од.). Інформаційний масив формували таким чином, що вибірку обсягу реалізації в натуральних та вартісних показниках здійснювали поденно протягом тижня в січні, квітні, липні та жовтні 2003 р. Дані інформаційного масиву конвертували в програму Microsoft Excel, в якій, використовуючи стандартні функції роботи з базами даних, здійснювали ABC- і XYZ-аналіз [5].

У нашому випадку застосування ABC-аналізу базувалося на передбаченні того, що незначна частина асортименту лікарських засобів і виробів медичного призначення становила значну частину товарообігу. При проведенні зазначеного аналізу продукцію, реалізовану аптекою за відповідний період, розподіляли у порядку зменшення вартості і розраховували питому вагу реалізації кожної асортиментної позиції. При цьому клас А становив близько 20 % загальної кількості асортиментних позицій, на які припадало близько 60 % товарообігу. Клас В — це майже 30 % лікарських засобів, що забезпечували близько 30 % обсягу реалізованої продукції. Інші одиниці найменувань з низьким товарообігом формували клас С. Він становив не менше 10 % обігу і 50 % від сукупності аналізованих позицій.

12

Матричне зображення інітегрованого ABC- і XYZ -аналізу стосовно товарообігу досліджуваної аптеки

За одиницю вимірювання		За одиницю вимірювання				
АЗ	AY	AZ	AX	AY	AZ	
Гематоген лігачий, плитки по 50,0 Фестол, драже № 100 Астапін, табл. по 0,5 № 10 Аскорбінова кислота з цукром, табл. по 0,25/3 г № 10 Вугілля активоване, табл. по 0,25 № 10	Копрекс лімон, порошок у пакетах № 10 Фармазолін, розчин 0,1 %, філакони по 10 мл Лакагут-актив (зубна паста), упаковка по 50 мл Ольвіс «ультра нормал», прокладки № 10 Шпринц Діскарділ-II 2,0 мл одноразовий № 10 Фармалітрон, порошок у пакетах № 10 Слизалогон, табл. № 10 Упарати УПСА з вітаміном С, табл. шипучі розвинні № 20	Копрекс лімон, порошок у пакетах № 100 Кетанов, табл. по 10 мг № 100 Вугілля активоване, табл. по 0,25 № 10 Шпринц Діскарділ-II 2,0 мл одноразовий № 10 Фармалітрон, порошок у пакетах № 10 Слизалогон, табл. № 10 Упарати УПСА з вітаміном С, табл. шипучі розвинні № 20	Фестол, драже по № 100 Гематоген лігачий, плитки по 50,0 Кетанов, табл. по 10 мг № 100 Вугілля активоване, табл. по 0,25 № 10 Бата (зіг-зат) хірургічна, нестерильна по 100,0 г Шпринц Діскарділ-II 2,0 мл одноразовий № 10 Фармалітрон, порошок у пакетах № 10 Слизалогон, табл. № 10 Упарати УПСА з вітаміном С, табл. шипучі розвинні № 20	Лакагут-актив (зубна паста), упаковка по 50 мл Фармасолін, розчин 0,1 %, філакони по 10 мл Ольвіс «ультра нормал», прокладки № 10 Дуовіт, драже № 40 Фармалітрон, порошок у пакетах № 10 Шпринц Діскарділ-II 2,0 мл одноразовий № 10 Трамуст С, розчин д/н., амп. по 2,2 мл № 5 Санарин, ехолюстія у філаконах по 10 мл № 1	Лакагут-актив (зубна паста), упаковка по 50 мл Фармасолін, розчин 0,1 %, філакони по 10 мл Ольвіс «ультра нормал», прокладки № 10 Дуовіт, драже № 40 Фармалітрон, порошок у пакетах № 10 Шпринц Діскарділ-II 2,0 мл одноразовий № 10 Упарат С, розчин д/н., амп. по 2,2 мл № 5 Санарин, ехолюстія у філаконах по 10 мл № 1	
ВХ	ВY	ВZ	ВХ	ВY	ВZ	
Темпантін, табл. № 10 Каптопрес-Дарнія, табл. № 20 Галазолін, краплі в ніс 0,1 %, філакони по 10 мл № 1 Корвалол, розчин, філакон-храпельниця по 25 мл	Санторин, емусія у філаконах по 10 мл № 1 Нафтозин, розчин 0,1 % у філаконах по 10 мл Валеріан екстракт, табл. по 0,02 № 50 Каптопрол КМП, табл. по 25 мл № 20 Септіфрукт, табл. по 0,0002 № 10	Санторин, емусія у філаконах по 10 мл № 1 Нафтозин, розчин 0,1 %, філакони по 10 мл Валеріан екстракт, табл. № 20 Циртомон-Дарнія, табл. № 20 Лейкоопластир бактерицидний 2,3x7,2 см Циртомон-Дарнія, табл. № 6 Лейкоопластир бактерицидний 2,3x7,2 см Кетанов, табл. по 10 мг № 100 Бата (зіг-зат) хірургічна нестерильна по 100 г	Валідол, табл. № 10 Каптопрес-Дарнія, табл. № 20 Циртомон-Дарнія, табл. № 6 Лейкоопластир бактерицидний 2,3x7,2 см Аспаркам, табл. № 50 Шампунь «Хел ені Шоудер» 2/1 з метиломол., пакет по 5 мл № 1 Содрапекс, краплі очні/вушні у філаконах по 5 мл № 1	Валідол, табл. № 10 Каптопрес-Дарнія, табл. № 20 Циртомон-Дарнія, табл. № 6 Лейкоопластир бактерицидний 2,3x7,2 см Аспаркам, табл. № 50 Шампунь «Хел ені Шоудер» 2/1 з метиломол., пакет по 5 мл № 1 Содрапекс, краплі очні/вушні у філаконах по 5 мл № 1	Нафтозин, розчин 0,1 %, філакони по 10 мл Шампунь «Хел ені Шоудер» 2/1 з метиломол., пакет по 5 мл № 1 Упаратин УПСА з вітаміном С, табл. шипучі розчинні № 20 Лейкоопластир бактерицидний 3,8x3,8 см Септіфрукт, табл. по 0,0002 № 10 Баралгетас, табл. № 100 Шпринц Діскарділ-II 5,0 мл одноразовий № 10 Каптопрол КМП, табл. по 25 мл № 20 Барболов, розчин у філаконах-храпельницях по 25 мл Ведено пероксид, 3 % розчин, філакони по 40 мл Валеріан екстракт, табл. по 0,02 № 50 Астаркам, табл. № 50 Левочінитен, табл. № 10 Саліпол, мозольний пластір 2x10 см	Нафтозин, розчин 0,1 %, філакони по 10 мл Шампунь «Хел ені Шоудер» 2/1 з метиломол., пакет по 5 мл № 1 Упаратин УПСА з вітаміном С, табл. шипучі розчинні № 20 Лейкоопластир бактерицидний 3,8x3,8 см Септіфрукт, табл. по 0,0002 № 10 Баралгетас, табл. № 100 Шпринц Діскарділ-II 5,0 мл одноразовий № 10 Каптопрол КМП, табл. по 25 мл № 20 Барболов, розчин у філаконах-храпельницях по 25 мл Ведено пероксид, 3 % розчин, філакони по 40 мл Валеріан екстракт, табл. по 0,02 № 50 Астаркам, табл. № 50 Левочінитен, табл. № 10 Саліпол, мозольний пластір 2x10 см
CX	CY	CZ	CX	CY	CZ	
Діазолін, табл. по 0,1 № 10 Алохол, табл. № 10 Фуразолін, табл. по 0,02 № 10 Корал-Аруба, панки по 100 г	Діазолін, табл. по 0,1 № 10 Алохол, табл. № 10 Фуразолін, табл. по 0,02 № 10 Корал-Аруба, панки по 100 г	Діазолін, табл. по 0,1 № 10 Аєвіт, капсули в банках № 10 по 0,5 № 10 Алохол, табл. № 10 Фуразолін, табл. по 0,02 № 10 Корал-Аруба, панки по 100 г	Діазолін, табл. по 0,1 № 10 Аєвіт, капсули в банках № 10 по 0,5 № 10 Алохол, табл. № 10 Фуразолін, табл. по 0,02 № 10 Корал-Аруба, панки по 100 г	Діазолін, табл. по 0,1 № 10 Аєвіт, капсули в банках № 10 по 0,5 № 10 Алохол, табл. № 10 Фуразолін, табл. по 0,02 № 10 Корал-Аруба, панки по 100 г	Діазолін, табл. по 0,1 № 10 Аєвіт, капсули в банках № 10 по 0,5 № 10 Алохол, табл. № 10 Фуразолін, табл. по 0,02 № 10 Корал-Аруба, панки по 100 г	

За один тиждень лікування

АХ		AY		АЗ		AY		АЗ	
Гематоген дитячий, шилтка по 50,0	Кодирекс лімон, порошок у пакетах №10	Фестал, драже №100	Фестал, драже №100	Фестал, драже №100	Кодирекс лімон, порошок у пакетах №10	Фестал, драже №100	Фестал, драже №100	Фестал, драже №100	Фестал, драже №100
Фестал, драже №100	Лакалут-актив (зубна паста), упаковка по 50 мл	Кетанов, табл. № 100	Кетанов, табл. № 100	Кетанов, табл. № 100	Олеїк «Ультра нормал», прокладки № 10	Лакалут-актив (зубна паста), упаковка по 50 мл	Лакалут-актив (зубна паста), упаковка по 50 мл	Лакалут-актив (зубна паста), упаковка по 50 мл	Лакалут-актив (зубна паста), упаковка по 50 мл
Кетанов, табл. по 10 мг № 100	Спамолон, табл. № 10	Шприц. Діскард-ІІ 2,0 мл одноразовий № 10	Шприц. Діскард-ІІ 2,0 мл одноразовий № 10	Шприц. Діскард-ІІ 2,0 мл одноразовий № 10	Олеїк «Ультра нормал», прокладки № 10	Фармадрін, порошок у пакетах № 10	Фармадрін, порошок у пакетах № 10	Фармадрін, порошок у пакетах № 10	Фармадрін, порошок у пакетах № 10
Вугіль актив, табл. по 0,25 № 10	Фармацитрон, порошок у пакетах № 10	Фармацитрон, порошок у пакетах № 10	Фармацитрон, порошок у пакетах № 10	Фармацитрон, порошок у пакетах № 10	Ольвей сультра нормал*, прокладки № 10	Вугіль активоване, табл. по 0,25 № 10	Вугіль активоване, табл. по 0,25 № 10	Вугіль активоване, табл. по 0,25 № 10	Вугіль активоване, табл. по 0,25 № 10
Капітоress-Дарниця, табл. № 20	Аскорбінова кислота з цукром, табл.	Еналаприл, табл. по 0,01 № 20	Еналаприл, табл. по 0,01 № 20	Еналаприл, табл. по 0,01 № 20	Аскорбінова кислота з цукром, табл.	Фармадолін, розчин 0,1 %, філокони по 10 мл	Фармадолін, розчин 0,1 %, філокони по 10 мл	Фармадолін, розчин 0,1 %, філокони по 10 мл	Фармадолін, розчин 0,1 %, філокони по 10 мл
Темпалін, табл. № 10	Аскорбінова кислота з цукром, табл.	Вонін пероксид 3 %, розчин у філоконах по 40 мл	Вонін пероксид 3 %, розчин у філоконах по 40 мл	Вонін пероксид 3 %, розчин у філоконах по 40 мл	Ренні, табл. № 24	Аскорбінова кислота з цукром, табл.	Еналаприл, табл. по 0,02 № 50	Еналаприл, табл. по 0,02 № 50	Еналаприл, табл. по 0,02 № 50
Аналгін, табл. по 0,5 № 10	Аналгін, табл. по 0,5 № 10	Аналгін, табл. по 0,5 № 10	Аналгін, табл. по 0,5 № 10	Аналгін, табл. по 0,5 № 10	Аналгін, табл. по 0,5 № 10	Багато (зіг-зат) хірургічна нестерильна	Багато (зіг-зат) хірургічна нестерильна	Багато (зіг-зат) хірургічна нестерильна	Багато (зіг-зат) хірургічна нестерильна
Цитрамон-Дарниця, табл. № 6	Цитрамон-Дарниця, табл. № 6	Капітоress-Дарниця, табл. № 20	Капітоress-Дарниця, табл. № 20	Капітоress-Дарниця, табл. № 20	Гагазолін, краплі в ніс 0,1 %, філокони по 10 мл № 1	Гагазолін, краплі в ніс 0,1 %, філокони по 10 мл № 1	Гагазолін, краплі в ніс 0,1 %, філокони по 10 мл № 1	Гагазолін, краплі в ніс 0,1 %, філокони по 10 мл № 1	Гагазолін, краплі в ніс 0,1 %, філокони по 10 мл № 1
Корвалол, розчин у філоконах-крапель-нищих по 25 мл	ВХ	BY	BZ	BY	ВХ	ВХ	ВY	ВХ	ВХ
Багато (зіг-зат) хірургічна нестерильна по 100 г	Левоміцетин, розчин спиртовий 0,2 %, філокони по 2,5 мл	Лейкопластир бактерицидний 2,3x7,2 см	Шприц. Діскард-ІІ 5,0 мл одноразовий № 10	Шампунь «Хел енд Шуудер» 2/1 з ментолом,	Шампунь «Хел енд Шуудер» 2/1 з ментолом,	Шампунь «Хел енд Шуудер» 2/1 з ментолом,	Шампунь «Хел енд Шуудер» 2/1 з ментолом,	Шампунь «Хел енд Шуудер» 2/1 з ментолом,	Шампунь «Хел енд Шуудер» 2/1 з ментолом,
Лейкопластир бактерицидний 2,3x7,2 см	Софрадекс, краплі очні/бузіні, філокони по 5 мл № 1	Циграмон-Дарниця, табл. № 6	Шампунь «Хел енд Шуудер» 2/1 з ментолом,	пакет по 5 мл № 1	Капіторири КМП, табл. по 25 мл № 20	Капіторири КМП, табл. по 25 мл № 20	Капіторири КМП, табл. по 25 мл № 20	Капіторири КМП, табл. по 25 мл № 20	Капіторири КМП, табл. по 25 мл № 20
Гагазолін, краплі в ніс 0,1 %, філокони по 10 мл № 1	Фармазолін, розчин 0,1 %, філокони по 10 мл	Вашпол, табл. № 10	Спазмолін, табл. № 10	Спазмолін, табл. № 10	Спазмолін, табл. № 10	Спазмолін, табл. № 10	Спазмолін, табл. № 10	Спазмолін, табл. № 10	Спазмолін, табл. № 10
Вашпол, табл. № 10	Траумель С, розчин д/ні, амп. по 2,2 мл № 5	Діазолін, табл. по 0,1 № 10	Сиган, табл. по 100 мг+20 мл № 4	Сиган, табл. по 100 мг+20 мл № 4	Сиган, табл. по 100 мг+20 мл № 4	Сиган, табл. по 100 мг+20 мл № 4	Сиган, табл. по 100 мг+20 мл № 4	Сиган, табл. по 100 мг+20 мл № 4	Сиган, табл. по 100 мг+20 мл № 4
Аєнт, капсули в банках № 10	Нагтизин, розчин 0,1 %, філокони по 10 мл	Септебрил, табл. по 0,0002 № 10	Септебрил, табл. по 0,0002 № 10	Септебрил, табл. по 0,0002 № 10	Траумель С, розчин д/ні, амп. по 2,2 мл № 5	Траумель С, розчин д/ні, амп. по 2,2 мл № 5	Траумель С, розчин д/ні, амп. по 2,2 мл № 5	Траумель С, розчин д/ні, амп. по 2,2 мл № 5	Траумель С, розчин д/ні, амп. по 2,2 мл № 5
Діазолін, табл. по 0,1 № 10	Упсарин УПСА з вітаміном С, табл. шипулі розчині № 20	Надфізан, табл. по 0,1 № 10	Шприц. Діскард-ІІ 2,0 мл одноразовий № 10	Шприц. Діскард-ІІ 2,0 мл одноразовий № 10	Лейкопластир бактерицидний 3,8x3,8 см	Надфізан, табл. по 0,1 № 10	Лейкомістетин, розчин спиртовий 0,25 %, філокони по 2,5 мл	Лейкомістетин, розчин спиртовий 0,25 %, філокони по 2,5 мл	Лейкомістетин, розчин спиртовий 0,25 %, філокони по 2,5 мл
Діазолін, табл. по 0,1 № 10	Лейкопластир бактерицидний 3,8x3,8 см	Барбодол, розчин у філоконі-крапельнищі по 25 мл	Копасіл, табл. № 6	Копасіл, табл. № 6	Надфізан, табл. по 0,1 № 10	Надфізан, табл. по 0,1 № 10	Надфізан, табл. по 0,1 № 10	Надфізан, табл. по 0,1 № 10	Надфізан, табл. по 0,1 № 10
Шприц. Діскард-ІІ 5,0 мл одноразовий № 10	Барбодол, розчин у філоконі-крапельнищі по 25 мл	Фармадрін, табл. № 10	Фурцин, табл. № 10	Фармадрін, табл. № 10	Сенадексин, табл. № 10	Сенадексин, табл. № 10	Сенадексин, табл. № 10	Сенадексин, табл. № 10	Сенадексин, табл. № 10
Вага (зіг-зат) хірургічна нестерильна по 50 г	Вага (зіг-зат) хірургічна нестерильна по 50 г	Копасіл, табл. № 6	Софрадекс, краплі очні/бузіні, філокони по 5 мл № 1	Софрадекс, краплі очні/бузіні, філокони по 5 мл № 1	Аспаркам, табл. № 50	Аспаркам, табл. № 50	Водне пероксид 3 % розчин, філокони по 40 мл	Водне пероксид 3 % розчин, філокони по 40 мл	Водне пероксид 3 % розчин, філокони по 40 мл
Аналгін, табл. № 10	Аналгін, табл. № 10	Кора дуба, пачки по 100 г	Фурцин, табл. № 10	Фурцин, табл. № 10	Корвалін, філокони по 25 мл	Корвалін, філокони по 25 мл	Софрадекс, краплі очні/бузіні, філокони по 5 мл № 1	Софрадекс, краплі очні/бузіні, філокони по 5 мл № 1	Софрадекс, краплі очні/бузіні, філокони по 5 мл № 1
Фурцин, табл. № 10	Фурцин, табл. № 10	Кора дуба, пачки по 100 г	Усього 19 позицій	Усього 19 позицій	Софрадекс, краплі очні/бузіні, філокони по 5 мл № 1	Софрадекс, краплі очні/бузіні, філокони по 5 мл № 1	Софрадекс, краплі очні/бузіні, філокони по 5 мл № 1	Софрадекс, краплі очні/бузіні, філокони по 5 мл № 1	Софрадекс, краплі очні/бузіні, філокони по 5 мл № 1
	CX	CY	CZ	Усього 188 позицій	Аєйт, капсули в банках № 10	Софрадекс, краплі очні/бузіні, філокони по 5 мл № 1	Софрадекс, краплі очні/бузіні, філокони по 5 мл № 1	Софрадекс, краплі очні/бузіні, філокони по 5 мл № 1	Софрадекс, краплі очні/бузіні, філокони по 5 мл № 1
	CX	CY	CZ	Усього 19 позицій	Алохол, табл. № 10	Усього 14 позицій	Усього 14 позицій	Усього 14 позицій	Усього 14 позицій

Групування асортименту при проведенні XYZ-аналізу здійснювалося в порядку зростання коефіцієнтів варіації (v), які розраховували за формулою

$$v = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{\frac{n}{x}}} \cdot 100 \%,$$

де x_i — значення попиту по конкретній позиції продукції за період n , уп.;
 \bar{x} — середнє значення попиту по цій же позиції за період n , уп.;
 n — величина періоду, за який проводилось дослідження, дні.

До групи X (коефіцієнти варіації до 25 %) відносили лікарські засоби і вироби медичного призначення, котрі характеризувалися майже стабільним споживанням, випадковою мінливістю і високою точністю прогнозу. Група Y (коефіцієнти варіації від 26 до 50 %) — це продукція, яка характеризувалася певними тенденціями споживання (наприклад, сезонністю) і середньою можливістю їх прогнозу. Лікарські засоби і вироби медичного призначення, які входили до групи Z (коефіцієнти варіації понад 50 %), споживалися стохастично і точність їх прогнозування невисока.

Результати та їх обговорення

У процесі обробки інформаційного масиву встановлено, що за один тиждень у січні з аптеки було реалізовано 422, у квітні — 498, у липні — 535, у жовтні — 474 асортиментні позиції продукції. Загальна сукупність асортиментних позицій за аналізований період становила 1093, з них 605 позицій були реалізовані лише в одному періоді.

Як видно з даних, наведених у табл. 1, лише 20 асортиментних позицій характеризуються відносно стабільним споживанням. При цьому щонайменше п'ять препаратів (гематоген дитячий, плитки по 50,0, фестал, драже № 100, аналгін, табл. по 0,5 № 10, аскорбінова кислота з цукром, табл. по 0,025/3 № 10, вугілля активоване, табл. по 0,25 № 10) у кожному періоді дослідження формували поле AX, тобто забезпечували великий обсяг реалізації та були найпрогнозованіші щодо управління запасами.

До них наблизалися ще такі асортиментні позиції, як кетанов, табл. по 10 мг № 100, темпалтін, табл. № 10 і корвалол, розчин у флаконах-крапельницях по 25,0 (по три періоди), каптопрес-Дарниця, табл. № 20, вата (зіг-заг) хірургічна нестерильна по 100 г і галазолін, краплі в ніс 0,1 %, флакони по 10,0 (по два періоди), а також цитрамон-Дарниця, табл. № 6 (один період). Як видно з даних, поданих у табл. 2, при закупівлі продукції, що входить у групу AX, доцільно розраховувати розмір і точку замовлення. При цьому прогнозування необхідно здійснювати на основі попередніх продажів. Аналогічне рішення варто приймати і щодо асортиментних позицій, які належать до полів BX і CX, причому для поля CX можлива закупівля препаратів великими партіями, що дозволить одержати знижку. Стан запасів поля AX необхідно контролювати щоденно, BX — щотижнево, CX — щомісячно. Рівень задоволення споживчого попиту продукцією цих полів (рівень обслуговування) повинен становити 99, 95 і 90 % відповідно.

Матрична проекція інтегрованого ABC- і XYZ-аналізу (табл. 2) дозволила визначити також і ті асортиментні позиції, потребу в яких можна передбачити з різним, але невисоким ступенем імовірності (поля AY і AZ). Проте вони забезпечують значний обсяг реалізації. Управління асортиментом поля AY повинно здійснюватись оперативно при щоденному контролі за станом запасів.

Таблиця 2

Принципи управління продуктовими запасами залежно від поля матричного зображення інтегрованого ABC- і XYZ-аналізу товарообігу аптеки

AX (рівень обслуговування – 99 %, прогнозування на основі попередніх продажів, щоденний контроль за станом запасів)	AY (рівень обслуговування – 95 %, прогнозування на основі попередніх продажів, щоденний контроль за станом запасів)	AZ (рівень обслуговування – 90 %, експертне прогнозування, щоденний контроль за станом запасів)
BX (рівень обслуговування – 95 %, прогнозування на основі попередніх продажів, щотижневий контроль за станом запасів)	BY (рівень обслуговування – 90 %, прогнозування на основі попередніх продажів, щотижневий контроль за станом запасів)	BZ (рівень обслуговування – 80 %, експертне прогнозування, щомісячний контроль за станом запасів)
CX (рівень обслуговування – 90 %, прогнозування на основі попередніх продажів, щомісячний контроль за станом запасів)	CY (рівень обслуговування – 80 %, прогнозування на основі попередніх продажів, щомісячний контроль за станом запасів)	CZ (рівень обслуговування – 70 %, експертне прогнозування, щомісячний контроль за станом запасів)

Запаси поля AZ повинні бути жорстко лімітовані при здійсненні замовлення в момент реалізації або на основі прогнозу експертів-провізорів з продажів. Рівень задоволення споживчого попиту продукцією цих полів становить відповідно 95 і 90 %. Також оперативний підхід необхідно застосовувати до управління запасами асортиментних позицій полів BY і CY, а саме прогнозування на основі попередніх продажів при щотижневому контролі з можливістю досягнення рівня обслуговування не менше 90 і 80 % відповідно.

Закупівлю ж асортиментних позицій полів BZ і CZ варто здійснювати поштучно або працювати з ними «під замовлення». При цьому замовлення цієї продукції може ґрунтуватися на прогнозі експертів-провізорів з продажів при щомісячному контролі за запасами і рівні задоволення споживчого попиту не менше 80 і 70 % відповідно.

Щодо розрахунків з постачальниками, то для полів AX, BX і CX показана попередня оплата, для решти — бажано використовувати продуктовий кредит внаслідок нижкої оборотності асортиментних позицій.

Таким чином, впровадження інтегрованого ABC- і XYZ-аналізу у роботу аптеки забезпечить ефективне управління асортиментом, сприятиме оптимізації запасів лікарських засобів і виробів медичного призначення та запобігає надмірним запасам і списанню ліків у зв'язку із закінченням терміну придатності.

Висновок

На основі проведеного аналізу продуктового асортименту аптеки готових лікарських засобів встановлено, що матрична проекція інтегрованого ABC- і XYZ-аналізу уможливлює оптимізацію продуктових запасів в ефективному для реалізації обсязі.

1. Буньківська А.С., Безверха І.С. // Фармац. журн. — 2000. — № 1. — С. 50—52.
2. Гасюк Г.Д., Гром О.Л., Левицька О.Р. та ін. // Запорожский мед. журн. — 2004. — № 1. — С. 112—114.
3. Громовик Б.П. // Вісник ДУ «Львівська політехніка». — 2000. — № 390. — С. 84—88.
4. Громовик Б.П. // Провізор. — 2002. — № 7. — С. 13—14.
5. Громовик Б.П. Методи наглядного аналізу в маркетингово-логістичних дослідженнях фармацевтичних підприємств (метод, рекомендації). — Львів: Укр. центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України, 2003. — 22 с.
6. Громовик Б.П., Кухар А.А. // Провізор. — 2000. — № 13. — С. 21—24.
7. Громовик Б.П., Новикович А.М., Буряк Л.М. // Фармац. журн. — 1999. — № 6. — С. 27—34.

8. Карнацький В.М., Шевченко О.М. // Ліки. — 2004. — № 1-2. — С. 124—126.
9. Мнушко З.М., Рогулля О.Ю., Ольховська А.Б. // Фармац. журн. — 2001. — № 5. — С. 6—12.
10. Стефанов О.В., Бухтіарова Т.А., Чумак В.Т. та ін. // Ліки. — 2003. — № 1-2. — С. 109—118.
11. Страшний В.В. // Там же. — 1999. — № 3-4. — С. 146—149.
12. Сястиня М., Толочко В. // Ліки України. — 2001. — № 6. — С. 15—17.

Надійшла до редакції 16.11.2004.

Б.П.Громовик, А.Д.Гасюк, О.Р.Левицкая

ПРОЕКТИРОВАНИЕ РЕШЕНИЙ ПО УПРАВЛЕНИЮ АССОРТИМЕНТОМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ПОМОЩЬЮ ИНТЕГРИРОВАННОГО ABC- И XYZ-АНАЛИЗА

Показано, что внедрение интегрированного ABC- и XYZ-анализа в работу аптек обеспечит эффективное управление ассортиментом лекарственных средств и изделий медицинского назначения, будет предотвращать чрезмерные запасы и списание лекарств в связи с окончанием их срока годности.

B.P.Hromovyk, H.D.Gasjuk, O.R.Levytska

DESIGNING OF THE DECISIONS ON MANAGEMENT OF ASSORTMENT OF DRUGS WITH THE HELP OF ABC&XYZ ANALYSIS

SUMMARY

On an example of a concrete pharmacy is shown, that the matrix projection of ABC&XYZ analysis allows to optimize stocks of medicines in volume necessary for effective realization.

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

ФОРМАЛІЗАЦІЯ ПАРАМЕТРІВ ЯКОСТІ ЛОГІСТИЧНОГО ОБСЛУГОВУВАННЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ НА ОСНОВІ ФУНКІЙ ПРИНАЛЕЖНОСТІ

В умовах конкурентного середовища на фармацевтичному ринку виникають різноманітні завдання з прогнозування, управління, вдосконалення роботи фармацевтичних організацій [4]. Зокрема, дуже актуальними є питання оцінки якості комерційно-логістичного обслуговування та подальшого прийняття на її основі відповідних рішень [1, 2, 4, 5].

Оцінювання рівня якості обслуговування при аналізі або виборі оптової посередницької фармацевтичної фірми з боку роздрібного аптечного підприємства (клієнта, контрагента, споживача) ґрунтуються на відповідних параметрах, фактичних або очікуваних.

Для вимірювання та формалізації очікувань клієнта використовуються різноманітні методи оцінок: анкетування, експертні оцінки, статистичні, евристичні методи [7, 10]. Складність їх застосування та можливість отримання недостовірних результатів зумовлена тим, що значну кількість параметрів якості обслуговування складно виміряти кількісно, тобто отримати або побудувати формалізовану оцінку для подальшої математичної обробки відповідними методами.

Очікування клієнтів в значній мірі ґрунтуються на суб'ективних поглядах та оцінках осіб, що приймають рішення (ОПР), та часто виражуються в лінгвістичних, якісних, нечітких висловлюваннях та категоріях [3].

Найбільш прийнятні засоби для формалізації, аналізу та подальшої обробки нечітко, лінгвістично виражених очікувань та оцінок мають математичні методи, що ґрунтуються на теорії нечітких (розплівчастих) множин [6, 8, 9].

Метою даної роботи є вивчення можливості та доцільноті застосування функцій приналежності для адекватної формалізації параметрів якості логістичного обслуговування на фармацевтичному ринку.

Відповідно до поставленої мети в роботі розглядаються та вирішуються наступні завдання:

- обґрунтувати необхідність застосування методів теорії нечітких множин для вивчення характеристик обслуговування клієнтів на фармацевтичному ринку;
- визначити процедури побудови функцій приналежності з урахуванням особливостей логістичного обслуговування фармацевтичних організацій;
- запропонувати функції приналежності для основних характеристик параметрів якості обслуговування оптовими посередниками підприємств роздрібної торгівлі.

Доцільність застосування нечітких множин в умовах невизначеності та лінгвістичної нечіткості

При розгляді та моделюванні реальних ситуацій і завдань логістичного обслуговування на фармацевтичному ринку виникає необхідність урахування нечіткості та невизначеності різного походження, що робить неможливим застосування класичних, зокрема ймовірнісних, методів для адекватного опису наявних тенденцій та процесів. Виникають так звані лінгвістичні невизначеності, що характеризуються нечіткістю цілей і обмежень, форм їх представлення (висловлення) суб'єктами фармацевтичного ринку. При цьому логістичне рішення, яке треба розробити, значною мірою залежить від суб'єктивних оцінок. Тому для ОПР бажано мати повну та достовірну інформацію про відповідні змінні (їх кількісні або якісні характеристики), оцінити їх структуру, взаємовплив та взаємозалежність, виробити правила прийняття рішень та користуватися ними. За допомогою набору лінгвістичних змінних та методів їх обробки можуть бути отримані шукані рішення (які також представляють собою розплівчасті множини та можуть розглядатись як нечітко сформульовані інструкції) при нечітких цілях та обмеженнях.

Припустимо, X — множина градацій оцінок однієї з властивостей (параметра логістичного обслуговування) об'єкта, що розглядається. Тоді об'єкту (досліджуваній його властивості) може відповісти нечітка множина A , котра, в свою чергу, є підмножиною множини X . При цьому $x \in X$. Для кількісного оцінювання входження x до A використовуємо величину $\mu_A(x)$, яка є ступенем приналежності x до A . Вона відбуває ступінь (рівень) включення властивості x до A . При цьому $\mu_A(x) \in (0, 1)$, тобто $\mu_A(x)$ змінюється в інтервалі $0 < \mu_A(x) < 1$.

Ступінь приналежності дозволяє перейти від лінгвістичних характеристик до числових скалярних показників та забезпечити формалізацію, необхідну для подальшої математичної обробки.

Як приклад, розглянемо застосування пропонованої методики для формалізації нечіткого очікування клієнта, що виражається лінгвістичним висловлюванням виду «бажано, щоб замовлені фармацевтичні товари були доставлені у першій половині робочого дня». Відповідна функція приналежності наведена на рис. 1.

З рисунка зрозуміло, що доставка замовлення до 7-ої та після 19-ої години є повністю неприйнятною ($\mu = 0$), за x

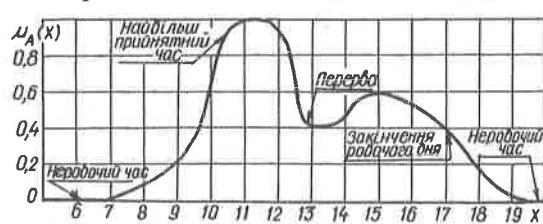


Рис. 1. Функція приналежності параметра «доставка у першій половині робочого дня» (години

бо аптека не працює. Найприйнятнішим є час з 10-ої до 12-ої години ($\mu > 0,8$). Зменшення μ до 0,4 з 12-ої до 14-ої години пояснюється (незважаючи на безперервну роботу аптечного підприємства як цілого) можливою перервою в окремих працівників, відділів, підрозділів. У другій половині робочого дня (з 14-ої до 18-ої години) доставка є менш бажаною, ніж у першій (μ поступово зменшується від 0,6 до 0,2), згідно з вимогами самого замовника.

Процедури побудови та функції приналежності для характеристик логістичного обслуговування на фармацевтичному ринку

Функція приналежності визначається на основі думок (оцінок) експертів та може мати різний вигляд. В загальному випадку вона є нерозривною, має максимум $\mu_A(x_{max}) = 1$ в точці, де показник (параметр) має найбільше прийнятне (оптимальне) для споживача значення, та асимптотично зменшується при відхиленні значення від бажаного. В конкретних умовах може бути декілька точок, або інтервал, де $\mu_A(x) = 1$. При наявності жорстких обмежень параметра (типу «не більше» або «не менше») функція приналежності має нульове значення, коли вимоги обмежень не виконуються.

Пошук функцій приналежності є важливою, складною та трудомісткою процедурою. Існують як прямі, так і опосередковані методи їх побудови. Для отримання достовірних та обґрунтованих результатів слід дотримуватися наступної послідовності дій.

На першому, підготовчому, етапі треба ретельно визначити (підібрати) склад експертів та проінструктувати їх, опрацювати форму, структуру, зміст запланованого опитування. Для оцінювання було обрано такі параметри: відхилення фактичного часу доставки від необхідного, іміджеві показники оптової фірми, ступінь збереження (цілості) замовлення, достовірність інформації та оперативність її надання, відстрочка в оплаті замовлення.

Далі необхідно визначити можливі види (типи) функції приналежності. Функція приналежності має відображати уявлення експертів про рівні приналежності (рівні досягнення нечіткої мети) можливих значень параметра. Отриману в результаті опитування множину треба відсортувати за рівнями приналежності, після чого кожному значенню параметра слід поставити у відповідність очікуване значення функції приналежності. Таким чином встановлюються особливості шуканої функції приналежності (монотонність, граничні значення окремих характерних інтервалів та ін.).

На наступному етапі визначаються (уточнюються) інтервали зміни параметрів функції приналежності та встановлюються її конкретні значення для певного набору точок. Більша кількість точок дозволяє чіткіше виявити побажання (оцінки) експертів. Позиції пропонованих точок треба обирати з урахуванням очікуваного виду функції приналежності, визначеного на попередньому етапі. В разі недостатньої інформації про особливості конкретних шуканих функцій приналежності доцільно спочатку використати найбільш прості їх стандартні форми, а саме — кусково-лінійні. В подальшому їх характер може бути скорегований на етапі перевірки адекватності моделі. Використання криволінійних функцій робить функцію плавною, монотонною (що більш відповідає реальності), однак утруднює розрахунки при її побудові.

Останнім етапом є перевірка адекватності, тобто відповідності збудованої функції фактичним значенням оцінок експертів у проміжних точках або значенням додаткового опитування. При необхідності функції (окрім їх параметрів) можна відкорегувати.

У результаті розгляду та аналізу зібраних експертних оцінок щодо характеристик логістичного обслуговування аптечних закладів оптовими фармацевтичними посередниками нами отримано відповідні функції приналежності.

На рис. 2а представлена функція приналежності, що відбиває відхилення (в годинах) фактичного часу доставки замовлення від необхідного. Від'ємні

значення відповідають передчасності, а додатні — затриманню доставки відносно обумовленого терміну. Несиметричність функції відображає те, що передчасна доставка є меншим порушенням, ніж її затримання.

На рис. 2б зображене функцію приналежності, яка характеризує іміджеві показники оптової фірми. В даному разі цими показниками обрані відсотки претензій відносно загального обсягу виконаних замовлень. З із збільшенням процентів претензій імідж зменшується.

Ступінь збереження (цілості) замовлення (тобто відсутність пошкоджень упаковки, втрат товарного вигляду тощо) можна представити функцією приналежності, наведеною на рис. 3а. Аргументом обрано відсоток пошкоджень відносно загального обсягу або кількості замовлень. Якщо він менше 0,125, ступінь збереження дуже високий, якщо більше 4 — практично неприйнятний.

На рис. 3б зображене функцію приналежності параметра достовірності інформації, яку оптовик надає покупцю (замовнику). Якщо відсоток помилкової (невірної) інформації менше 2, достовірність можна вважати достатньо високою. Якщо невірна інформація перевищує 25 %, цей параметр сервісу є незадовільним.

Функцію приналежності параметра оперативності надання інформації клієнту щодо цін та умов виконання замовлень (час відповіді на питання клієнта в хв) зображенено на рис. 4а. Термін відповіді менше 2-х хв є дуже прийнятним, від 2-х до 25-ти хв — задовільним, більше 50-ти хв — неприйнятним.

На рис. 4б представлена функція приналежності параметра можливого надання відстрочки в оплаті замовлення. Відстрочка менше 3-х діб практично не сприймається аптеками-замовниками, навпаки, відстрочка більше 45-ти діб повністю задовольняє практично всіх клієнтів.

Побудовані функції приналежності основних параметрів (характеристик) логістичного обслуговування замовників (роздрібних аптечних закладів) оптовими фармацевтичними фірмами в подальшому можуть бути використані для порівняльного аналізу умов постачання, що пропонуються різними оптовими посередниками, для вибору найбільш прийнятного варіанту, особливо в разі необхідності прийняття рішень в умовах багатокритеріальноті вимог, їх нечіткіх або лінгвістичних оцінок.

Висновок

У результаті проведених досліджень доведено можливість використання апарату теорії нечітких множин, зокрема функцій приналежності, для формалізації параметрів логістичного обслуговування клієнтів на фармацевтичному ринку. Описано послідовність побудови функцій приналежності. Запропоновано функції

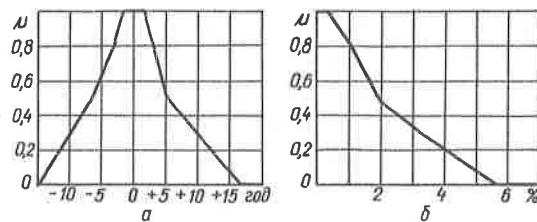


Рис. 2. Функції приналежності параметрів:
а — «відхилення фактичного часу доставки від необхідного»;
б — «іміджеві показники оптової фірми».

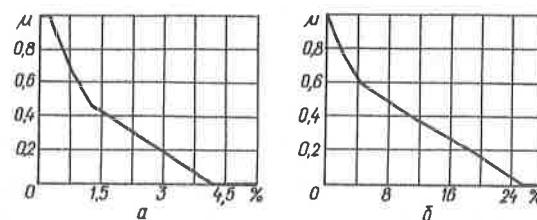


Рис. 3. Функції приналежності параметрів:
а — «ступінь збереження (цілості) замовлення»;
б — «ступінь та «достовірність інформації»».

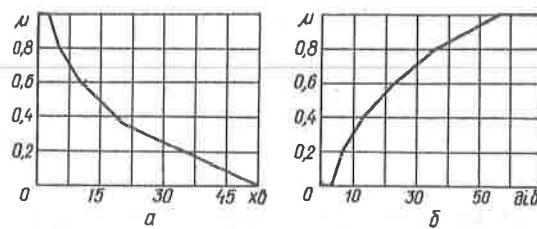


Рис. 4. Функції приналежності параметрів:
а — «оперативність надання інформації»;
б — «відстрочка в оплаті замовлення».

принадлежності для деяких характеристик параметрів якості обслуговування оптовими посередниками роздрібних фармацевтичних підприємств.

Подальші дослідження проводяться нами в напрямку використання отриманих функцій принадлежності для розв'язання завдань логістичного управління із застосуванням правил лінгвістичних висновків та побудови відповідних моделей прийняття логістичних рішень.

1. Громовик Б.П. Логістичні технології у фармації (метод. рекомендації). — Львів, 2001. — 24 с.
2. Громовик Б.П. // Фармац. журн. — 2003. — № 5. — С. 7—17.
3. Кулагин О.А. Принятие решений в организациях. — СПб.: «Сентябрь», 2001. — 315 с.
4. Мнушко З.М., Страшний В.В., Рогуля О.Ю. та ін. // Матеріали наук.-практ. конф. (Харків, 26 бер. 2003 р.). — Х.: Вид-во НФаУ, 2003. — С. 96—101.
5. Ansoff H.I. The New Corporate Strategy. — New York.: John Wiley&Sons, 1999. — 414 p.
6. Arnould T., Tano S. // IEEE Transactions on Fuzzy Systems. — 1995. — Vol. 3. — № 4. — P. 425—437.
7. Ericsson K.A. // Annual Review of Psychology. — 1996. — № 47. — P. 67—84.
8. Konar A., Mandal A.K. // IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering. — 1996. — Vol. 8, № 1. — P. 96—104.
9. Ross T.J. Fuzzy logic with engineering applications. — McGraw-Hill, 1995. — 600 p.
10. Simon H.A. // Proc. of the American Philosophical Society. — 1993. — Vol. 137, № 4. — P. 36—49.

Надійшла до редакції 27.10.2004.

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

ФОРМАЛИЗАЦИЯ ПАРАМЕТРОВ КАЧЕСТВА ЛОГИСТИЧЕСКОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ НА ОСНОВЕ ФУНКЦИЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

Обоснована возможность использования аппарата теории нечетких множеств для формализации параметров логистического обслуживания клиентов на фармацевтическом рынке. Предложена последовательность построения функций принадлежности. Получены функции принадлежности для параметров качества обслуживания оптовыми посредниками различных фармацевтических предприятий.

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

FORMALIZATION OF PARAMETERS OF QUALITY OF LOGISTIC SERVICE
AT THE PHARMACEUTICAL MARKET ON THE BASIS OF FUNCTIONS OF BELONGING

SUMMARY

Possibility of the use of methods of the fuzzy set theory for formalization of parameters of logistic maintenance of clients at the pharmaceutical market is grounded. The sequence of construction of functions of belonging is offered. The functions of belonging for the parameters of quality of service by the wholesale mediators of retail pharmaceutical enterprises are got.



ДО ПИТАННЯ УДОСКОНАЛЕННЯ ЗНАНЬ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

УДК 614.27

Т.М.ПОНОМАРЕНКО, провізор

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

ФОРМУВАННЯ КАДРОВОГО ПОТЕНЦІАЛУ НАЛЕЖНОГО ОСВІТНЯНСЬКОГО, ПРОФЕСІЙНОГО ТА КВАЛІФІКАЦІЙНОГО РІВНЯ ВІДПОВІДНО ДО ВИМОГ GMP

ПОВІДОМЛЕННЯ II*

Ми вважаємо, що робота, яка нами здійснюється, є початком не лише організаційно-управлінської перебудови та впровадження стандартів GMP щодо

* Повідомлення I опубліковано в журналі № 4, 2004 р.

вимог до Персоналу, а і започатковує реалізацію теоретичної реформи кадрової політики у сфері виробництва лікарських засобів. Це твердження базується на тому, що наша теоретична версія погоджується із загальними принципами GMP ЄС, Сорбонської декларації та Болонського процесу. Концепція гармонізована та спрямована на реалізацію «Державної програми забезпечення населення лікарськими засобами на 2004—2010 роки» № 1162, затвердженої Постановою Кабінету Міністрів України від 25 липня 2003 року [1, 4, 6, 7]. Як відомо, людський фактор має вирішальне значення. Одночасно і людина, як суб'єкт діяльності, чітко повинна знати, які вимоги, стандарти висуваються до відповідної професії.

Цій народногосподарській проблемі присвячено наше дослідження.

На першому етапі нами розроблені кваліфікаційні характеристики для робітників промислових підприємств з виробництва лікарських засобів відповідно до стандартів GMP щодо Персоналу [4].

Об'єкти та методи дослідження

Об'єктами дослідження були стандарти GMP ЄС, нормативно-правові чинники, довідники тарифно-кваліфікаційних характеристик робіт та професій працівників, зайнятих на підприємствах хіміко-фармацевтичної і мікробіологічної промисловості, Класифікатор професій ДК 003-95, зміни та доповнення до нього [2, 5, 6].

Відповідно до цих чинників нами вибрано із Класифікатора професій ДК 003-95 192 позиції, найбільше наблизених до загальних напрямів робіт (професій) фармацевтичної галузі. На 79 з них, у т.ч. 36 робіт (професій) у сфері ампульного виробництва, 12 — в цеху твердих і м'яких лікарських засобів, 6 — на дільниці відвантаження готової продукції, 25 — інших робіт (професій), розроблено кваліфікаційні характеристики, які пройшли експертну оцінку спеціалістів відповідного напрямку робіт на АТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», вчених вищих учибових закладів та практиків. Крім цього, вивчено та проаналізовано настанови міжнародних та європейських організацій щодо впровадження стандартів GMP стосовно вимог до Персоналу [6].

На початку роботи ми вивчили базові нормативно-правові документи за професійними угрупованнями окремих робіт, професій та посад, укладені ще за часів СРСР, які визнаються дотепер як тимчасові чинники та як такі, що діятимуть до розробки та введення в дію аналогічних державних норм України, розроблених і запропонованих після набуття Україною незалежності.

Результати та їх обговорення

В Україні, як уже зазначалося в повідомленні I, у Класифікаторі професій ДК 003-95 відсутні напрямки робіт, професій, посад та кваліфікаційні характеристики основних професій працівників підприємств промислової фармації. Відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України № 450 від 2 квітня 1998 р. «Про затвердження тимчасового державного переліку професій з підготовки кваліфікованих робітників у професійно-технічних учибових закладах», Законів України «Про професійно-технічну освіту» та «Про вищу освіту» [5, 7, 8] нами розроблені кваліфікаційні характеристики для робітників, зайнятих у сфері виробництва лікарських засобів.

Нами одночасно проаналізовані «Тарифно-кваліфікаційні характеристики робіт і професій робітників, зайнятих на підприємствах хіміко-фармацевтичної та мікробіологічної промисловості», які були розроблені відповідно до «Единого тарифно-квалификаційного справочника работ и професий рабо-

чих народного х�яйства СССР и квалификационного справочника профессий рабочих, которым устанавливаются месячные оклады» (ЕКТС*) [12].

З ЕКТС, які увійшли до Довідника робіт та професій, нами проаналізовано 852 позиції. З'ясовано, що найпоширенішою професією серед цього угруповання працюючих є апаратник — 136 найменувань (16,0 %) [9].

У результаті перегляду випуску 01 ЕКТС в Україні Міністерством охорони здоров'я України разом з провідними вченими країни складено «Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників» (далі — Довідник) для працівників охорони здоров'я, який затверджений наказом Міністерства праці та соціальної політики України № 24 від 16.02.98 р. і має два розділи: розділ 1 «Професії керівників, професіоналів, спеціалістів та технічних службовців, які є загальними для всіх видів економічної діяльності» та розділ 2 «Професії робітників, які є загальними для всіх видів економічної діяльності». Цей Довідник кваліфікаційних характеристик професій робітників є систематизованим за видами економічної діяльності збірником опису професій, що наведені у Класифікаторі професій ДК 003-95 [2, 5].

Архітектоніка Довідника співвідноситься з розділами класифікації професій, а саме: «Керівники», «Професіонали», «Спеціалісти», «Технічні службовці», «Робітники». Довідник містить показники та ознаки, які наближають його за методологічної, методичної та нормативно-практичної сторони до національних видань такого напрямку інших країн, а також у ньому враховано рекомендації виконавчих органів Міжнародної організації праці та Співдружності незалежних держав [2].

Довідник є нормативним документом, обов'язковим з питань управління персоналом для підприємств, закладів та установ усіх форм власності і видів економічної діяльності. Кваліфікаційна характеристика професії робітника обов'язково має розділи: «Завдання та обов'язки», «Повинен знати», «Кваліфікаційні вимоги» [2].

Згідно з Довідником нами розроблено 119 кваліфікаційних характеристик за відповідними кодами (шифрами) професій робітників. Наприклад, позиція 2 переліку кваліфікаційних характеристик Довідника відповідає коду Класифікатора професій ДК 003-95 КП 8163.2 та ЗК ППТР 10490 — апаратник очищенні стічної води, а позиція 4 Довідника — КП 8163.2 та ЗК ППТР 11078 — апаратник хімводоочищення (відповідно) [5].

Розроблені нами доповнення до Довідника щодо кваліфікаційних характеристик були узгоджені за кожним напрямком робіт з висококваліфікованими експертами АТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Також були враховані корисні пропозиції науковців Державного наукового центру лікарських засобів, які внесли 43 позиції для включення до діючого Класифікатора професій ДК 003-95.

На теперішній час кваліфікаційні характеристики розроблені для професій робітників виробничих фармацевтичних підприємств, які пройшли експертизу провідних спеціалістів відповідного профілю АТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» спільно з кафедрами промислової фармації та організації і економіки фармації Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика.

Кваліфікаційні характеристики, що пройшли експертизу, та підготовлені доповнення до діючого Класифікатора професій ДК 003-95 розроблені для таких професій робітників підприємств промислової фармації:

Ампульне виробництво лікарських засобів

- Апаратник приготування стерильних розчинів (3—4 розряду).
- Гравер друкованих форм ампульного цеху (3—6 розряду).

*Слід зазначити, що при розробці кваліфікаційних характеристик для основних робіт, професій персоналу, робітників більш низьких розрядів, у характеристиці високих розрядів, як правило, ми не вказуємо.

- Ліфтер ампульного цеху.
- Машиніст розфасувально-пакувальних машин (3—5 розряду).
- Мийник посуду і ампул ампульного цеху (1—3 розряду).
- Мийник ампул (на шприцевому автоматі) ампульного цеху (4 розряду).
- Наповнювач ампул ампульного цеху (1—3 розряду).
- Наповнювач ампул (на регенерації розчинів) ампульного цеху (1—3 розряду).
- Переглядач ампул з ін'єкційними розчинами ампульного цеху (3 розряду).
- Прибиральник виробничих приміщень ампульного цеху.
- Прибиральник службових приміщень ампульного цеху.
- Приймальник сировини, напівпродуктів та готової продукції ампульного цеху (1—3 розряду).
- Розливальник стерильних розчинів ампульного цеху (2 розряду).
- Стерилізаторник матеріалів та препаратів ампульного цеху (2—4 розряду).
- Травильник ампульного цеху (1—5 розряду).
- Транспортувальник ампульного цеху (2—4 розряду).
- Укладальник продукції медичного призначення ампульного цеху (1—3 розряду).

Таким чином, розроблено кваліфікаційні характеристики робітників 36 посад 17 професій працівників ампульного виробництва.

Виробництво твердих і м'яких лікарських засобів

- Апаратник змішування цеху твердих і м'яких лікарських засобів (2—5 розряду).
- Апаратник приготування медичних мас та мазей цеху твердих і м'яких лікарських засобів (2—4 розряду).
- Дражувальник цеху твердих і м'яких лікарських засобів (3—4 розряду).
- Ліфтер цеху твердих і м'яких лікарських засобів.
- Машиніст розфасувально-пакувальних машин цеху твердих і м'яких лікарських засобів (2—5 розряду).
- Машиніст-таблетувальник цеху твердих і м'яких лікарських засобів (3—4 розряду).
- Мийник посуду і ампул цеху твердих і м'яких лікарських засобів (2—3 розряду).
- Оператор розфасувально-пакувальних автоматів II категорії цеху твердих і м'яких лікарських засобів.
- Прибиральник виробничих приміщень цеху твердих і м'яких лікарських засобів.
- Приймальник сировини, напівпродуктів та готової продукції цеху твердих і м'яких лікарських засобів (2—3 розряду).
- Транспортувальник цеху твердих і м'яких лікарських засобів (2—3 розряду).
- Укладальник-пакувальник цеху твердих і м'яких лікарських засобів (1—4 розряду).

Таким чином, за 12 професіями робітників, зайнятих у сфері виробництва твердих і м'яких лікарських засобів, нами розроблені кваліфікаційні характеристики на 28 посад. У таблиці наведені кількісні дані відносно розроблених нами кваліфікаційних характеристик та доповнень до Класифікатора професій, робіт ДК 003-95 наведених вище та інших посад та професій робітників підприємств промислової фармації. Вони зумовлені змінами законодавчих та нормативних актів України, пов'язаних з адаптацією та гармонізацією правових чинників, у галузі виробництва ліків та вимог до Персоналу відповідно до стандартів GMP ЄС [4, 6].

Кількісні показники розроблених кваліфікаційних характеристик робітників підприємств з виробництва лікарських засобів за професійними напрямками, професіями, посадами

Професійний напрямок роботи (сфера діяльності)	Кількість професій робітників	Кількість посад робітників
Ампульне виробництво лікарських засобів	17	36
Виробництво твердих і м'яких лікарських форм	12	28
Інші професійні напрямки робіт	23	57
У сього:	52	119

на фірма «Дарница» за 1996—2000 рр. свідчать, що кількість спеціалістів з фармацевтичною освітою зросла від 9,4 до 21,7 % від загальної кількості працюючих [4], для яких визначені вимоги, наближені до вимог Персоналу підприємств з виробництва лікарських засобів (за освітнім рівнем). Для інших професій (спеціальностей) кваліфікаційні вимоги не визначені, що унеможливлює введення післядипломного удосконалення, перекваліфікації та атестації (сертифікації) кадрового складу працюючих підприємств промислової фармації.

У функціональному розрізі зміни та доповнення стосуються вилучення застарілих та укрупнення існуючих робіт (професій) внаслідок суттєвих змін технології виробництва лікарських засобів, організації та управління підприємством відповідно до вимог GMP ЄС.

Висновки

1. До цього часу не розроблені кваліфікаційні вимоги та не внесені до Класифікатора професій ДК 003-95 для керівників, професіоналів, фахівців, технічних службовців і лише частково визначені узагальнені вимоги для робітників, зайнятих у сфері виробництва лікарських засобів.

2. У зв'язку з Положенням, викладеним у п. 1 наших висновків, Персонал підприємств промислової фармації не має можливості реалізувати своє право на удосконалення, перепідготовку та атестацію (сертифікацію) згідно з вимогами GMP ЄС.

3. Нами проаналізовано 852 позиції із Довідника робіт та професій, з яких вибрано 52 угруповання (професії) за 119 посадами робітників підприємств промислової фармації, розроблено кваліфікаційні характеристики та пропозиції щодо внесення доповнень до Класифікатора професій ДК 003-95.

1. Державна програма забезпечення населення лікарськими засобами на 2004—2010 роки // Ежено-дельник «АПТЕКА». — 2003. — № 29. — С. 80.
2. Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників. — Р. 1.; Р. 2. Професії керівників, професіоналів, спеціалістів та технічних службовців, які є загальними для всіх видів економічної діяльності / Уклад. *Н.Павленко, Ф.Федорченко*. — 2-е вид., перероб. і доп. — Х.: Фактор, 2002. — 372 с.
3. Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників: Охорона здоров'я / Розроб. *В.Ф.Москаленко, Ю.В.Поляченко, О.О.Бобильова та ін.* — Вип. 78. — К., 2002. — 372 с.
4. Загорій В.А. Комплексне програмно-цільове управління виробництвом лікарських засобів в умовах впровадження правил GMP на фармацевтичному підприємстві: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук: — К., 2002. — 30 с.
5. Класифікатор професій ДК 003-95: Із змінами та доповненнями / Розроб. *В.Філіповський, Є.Дубінін, Н.Сергеева та ін.* — К.: Соцінформ, 2001. — 584 с.
6. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под. ред. *Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского и др.* — К.: МОРИОН, 1999. — С. 56—60.
7. Пашков В. // Еженедельник «АПТЕКА». — 2004. — № 23. — С. 8.
8. Про вищу освіту: Закон України // Нове законодавство України / Уклад. *Ю.П.Єлісовенко*. — К.: Махаон, 2003. — С. 164—185.
9. Про затвердження настанови 42-01-2001 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»: Наказ МОЗ України № 506 від 14.12.2001 / Зб. нормат.-директив. док. з охорони здоров'я. — К., 2002 січень. — С. 130.

Усього розроблено 119 кваліфікаційних характеристик з 52 професій. Крім основного фактора, яким є перехід підприємств на умови та вимоги GMP ЄС, підставою для внесення змін та доповнень до Державного класифікатора ДК 003-95 стало те, що, за даними якісного порівняльно-статистичного аналізу, показники кадрового складу значно змінилися. Так, показники якісного складу Персоналу за освітнім цензом на АТ «Фармацевтич-

10. Сборник тарифно-квалификационных характеристик работ и профессий рабочих занятых на предприятиях химико-фармацевтической и микробиологической промышленности (извлечение из Единого тарифно-квалификационного справочника работ и профессий рабочих народного хозяйства СССР и квалификационного справочника профессий рабочих, которым устанавливаются месячные оклады) / сост. Ф.Р.Кучерская, М.Г.Сагдулдинов, А.М.Рувинская и др. — Ч. 1. — М.: ВНИИТЭМР, 1987. — 412 с.; — Ч. 2. — 455 с.; — Ч. 3. — 398 с.; — Ч. 4. — 450 с.

Надійшла до редакції 08.07.2004.

T.N.Пономаренко

**ФОРМИРОВАНИЕ КАДРОВОГО ПОТЕНЦИАЛА НАДЛЕЖАЩЕГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО,
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО И КВАЛИФИКАЦИОННОГО УРОВНЯ
В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ GMP**

Сообщение II

Исследовано состояние кадровой ситуации работников предприятий фармацевтической промышленности. Установлено, что для этого контингента не разработаны квалификационные характеристики. В соответствии с этим предложены оригинальные проекты квалификационных моделей, включающие квалификационные характеристики, требования и обязательства и необходимый уровень знаний, умений, навыков в соответствии с направлением выполняемых работ и formalизованных должностных требований. Разработано, согласовано и рекомендовано Проблемной комиссией «Фармация» МОЗ и АМН Украины такие фармацевтические характеристики.

T.M.Ponomarenko

**FORMING OF PERSONNEL POTENTIAL OF APPROPRIATE EDUCATIONAL, PROFESSIONAL
AND PROFICIENCY SKILLS IN CONFORMITY WITH GMP REQUIREMENTS**

Report II

SUMMARY

The state of personnel situation of the staff of pharmaceutical enterprises has been studied. It has established, that qualification characteristics have not been developed for this contingent. In accordance with this, original projects of qualification models including qualification characteristics of requirements and obligations and necessary level of knowledge, abilities, skills in conformity with the direction of accomplished work and formalized positions requirements have been suggested. Such pharmaceutical characteristics have been developed, agreed and recommended by the Problem Comission «Pharmacy» of the Ministry of Health and the Academy of Medical Sciences of Ukraine.

**СЕРТИФІКАЦІЯ ТА АКРЕДИТАЦІЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЗАКЛАДІВ**

УДК 615.45:615.12

**М.Ф.ПАСІЧНИК, Ю.В.ПІДПРУЖНИКОВ, д-р. фармац. наук,
В.М.МАРТЮШОВА, канд. фармац. наук**

Державна служба лікарських засобів і виробів медичного призначення

**АТЕСТАЦІЯ ТА АКРЕДИТАЦІЯ ЛАБОРАТОРІЙ
З КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ЯК ЕЛЕМЕНТ СИСТЕМИ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ**

Основним напрямком державної політики у фармацевтичному секторі є забезпечення населення України якісними, безпечними та ефективними лікарськими засобами (ЛЗ). З цією метою наприкінці жовтня 2004 р. Кабінетом Міністрів України прийнята постанова [1], якою передбачені заходи щодо впровадження з січня 2009 р. комплексного функціонування всіх елементів системи забезпечення якості (належної виробничої (НВП), дистрибуторської, лабораторної та клінічної практик) відповідно до вимог сучасних стандартів Європейського Союзу та Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). На сьогодні в

Україні створена і вже функціонує гармонізована з європейськими вимогами система сертифікації вітчизняних виробництв на відповідність правилам НВП. Питання, пов'язані з їх сертифікацією, розглянуті в публікаціях [6, 7]. З початку 2004 р. в Україні запроваджена система добровільної атестації та акредитації лабораторій з контролю якості та безпеки ЛЗ, яка здійснюється Державною службою лікарських засобів і виробів медичного призначення (далі — Державна служба) відповідно до встановленого порядку [9]. Метою проведення атестації та акредитації лабораторій є, з одного боку, офіційне визнання їх компетентності та незалежності у сфері лабораторного контролю якості ЛЗ відповідно до положень нормативних документів [1—3, 5], з другого — вдосконалення запровадженої в Україні процедури сертифікації виробництв ЛЗ, яка здійснюється Державною службою згідно з встановленим порядком [10]. У той же час, для лабораторій, які функціонують у системі державного контролю якості, проходження акредитації згідно з установленим порядком [9] дозволить значно розширити обсяг виконуваних з аналізу якості робіт. Зокрема, це дасть можливість проводити:

- лабораторну перевірку якості зразків ЛЗ, відібраних за необхідністю під час інспектування виробництв при їх сертифікації [10];
- арбітражні дослідження при встановленні відтворюваності методів контролю якості ЛЗ [8];
- лабораторні дослідження, на підставі яких органами державного контролю приймається кінцеве рішення щодо поновлення обігу, вилучення з обігу або заборони обігу з подальшою утилізацією або знищеннем ЛЗ [8];
- лабораторний аналіз якості зразків ЛЗ, відібраних за необхідністю під час перевірки для контролю за виконанням суб'єктами господарської діяльності заходів щодо усунення порушень нормативних та реєстраційних документів [8];
- лабораторний аналіз якості зразків ЛЗ і виробів медичного призначення при їх ввезенні в Україну [11].

Метою даної публікації є аналіз перших результатів проведеної відповідно до порядку [9] роботи з атестації лабораторій відділів контролю якості фармацевтичних виробництв та акредитації лабораторій першого і другого рівня, які функціонують у системі державного контролю якості. Ми також поставили собі за мету проаналізувати та узагальнити недоліки, які були виявлені при атестації та акредитації, для вдосконалення створеної системи якості в атестованих та акредитованих лабораторіях і надання методичної допомоги лабораторіям, які готуються до атестації та акредитації.

У даній публікації на прикладі лабораторій відділів контролю якості чотирьох виробників ЛЗ та лабораторій, які функціонують у системі державного контролю якості ЛЗ (три лабораторії першого рівня та п'ять лабораторій другого рівня), розглянуті типові недоліки, виявлені на етапах експертизи комплекту документів і обстеження лабораторій.

ПРОЦЕДУРА АТЕСТАЦІЇ ТА АКРЕДИТАЦІЇ ЛАБОРАТОРІЙ

Процедура атестації та акредитації лабораторій включає декілька етапів (див. схему), детально викладених у порядку [9].

Основні критерії, за якими під час обстеження здійснюється оцінка відповідності лабораторії критеріям атестації або акредитації, наведені в табл. 1.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ НЕДОЛІКІВ ДЛЯ ВДОСКОНАЛЕННЯ ІСНУЮЧОЇ В ЛАБОРАТОРІЯХ СИСТЕМИ ЯКОСТІ

Недоліки, виявлені при попередній експертизі комплекту документів, що надаються до заяви (установчі документи, Настанова з якості лабораторій, Паспорт лабораторій)

Як правило, ці невідповідності пов'язані з наданням неповної інформації за розділами Паспорта, Настанови з якості. Наприклад, не для всіх фахівців наводиться дані щодо дати останнього підвищення кваліфікації; у відомостях щодо персоналу вказується спеціальність без зазначення кваліфікації; не на-

Етапи процедури атестації та акредитації лабораторій



Таблиця 1

Критерії, за якими здійснюється атестація або акредитація лабораторій

Критерії	
I. Система управління якістю <ul style="list-style-type: none"> • Організація внутрішньо-лабораторних перевірок якості виконання робіт з контролю якості ЛЗ • Оцінка сумнівних результатів • Управління документацією • Управління реєструванням даних • Участь у програмах професійного тестування <p><i>Автоматизовані системи управління даними</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Валідація • Можливість накопичення, систематизації, обробки, зберігання даних • Система формування протоколів (сертифікатів) аналізу • Забезпечення обмеженості доступу II. Технічні вимоги <p><i>Персонал</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Загальні вимоги • Керівний персонал • Навчання персоналу (в т.ч. стажистів) <p><i>Приміщення</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Загальні вимоги • Приміщення для проведення випробувань • Приміщення (зони) для зберігання архівних та стандартних зразків • Допоміжні зони 	<p><i>Обладнання</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Розміщення • Забезпеченість обладнанням для проведення випробувань за методами, визначеними в Паспорті лабораторії • Відповідність обладнання технічним вимогам та вимогам діючих фармакопей • Регулярність проведення повірки, калібрування, наявність підтвердженувальних записів • Наявність процедур по експлуатації <p><i>Документація</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Аналітично-нормативна та нормативно-технічна документація • Протоколи (сертифікати) аналізу • Стандартні операційні процедури • Журнали (протоколи) реєстрації первинних результатів аналізу <p><i>Реактиви та матеріали</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Перевірка при надходженні • Умови зберігання і термін зберігання • Вода очищена <p><i>Стандартні зразки</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Реєстрація при надходженні • Умови зберігання і термін зберігання <p><i>Відбір проб*</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Забезпеченість затвердженими методиками відбору проб • Забезпеченість зберігання зразків вихідної сировини, готової продукції <p><i>Проведення випробувань</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Спроможність належного проведення випробувань за методами, визначеними в галузі атестації або акредитації

*Для лабораторій, які входять до складу суб'єкта господарювання.

дається креслення поверхових планів приміщень з відображенням схеми руху зразків. У тексті Настанові з якості не завжди наводяться посилання на відповідні стандартні операційні процедури (СОПи) системи управління якістю, які фактично є в наявності і забезпечують функціонування цієї системи.

Недоліки, виявлені при обстеженні лабораторій

Основним завданням при проведенні обстеження з метою атестації або акредитації лабораторій є загальна оцінка стану їх матеріально-технічної бази, системи управління якістю, рівня компетентності працівників в організації

належного лабораторного контролю ЛЗ. При проходженні акредитації здійснюється також оцінка незалежності лабораторії (юридичної та фінансової) від виробників, споживачів та розробників ЛЗ. На цьому етапі оцінки, як правило, виникають питання до лабораторії першого рівня, які, крім проведення звичайного лабораторного контролю, займаються розробкою аналітично-нормативної документації та аprobacією методик випробувань. У зв'язку з цим дані лабораторії повинні мати надійну систему підтвердження неможливості виникнення ситуацій, коли їхні працівники одночасно виступають як розробники та виконавці офіційного державного лабораторного контролю якості відносно цієї ж продукції одного й того ж замовника. Як правило, така система в лабораторіях відсутня або недосконала.

Недоліки в системі управління якістю

Система управління якістю визначає політику лабораторії в галузі якості, галузь діяльності, процедури системи забезпечення якості (в т.ч. стосовно компетенції персоналу, приладів та обладнання, матеріалів та реактивів, системи документації, проведення випробувань з визначенням відповідальності за підтримання цієї системи тощо). Опис створеної в лабораторії системи управління якістю з посиланням на відповідні інструкції, СОПи, необхідні для забезпечення якості виконуваних лабораторією робіт, наводиться в Настанові з якості. При цьому не завжди забезпечується належне ведення документів системи якості (СОПи, інструкції щодо експлуатації засобів вимірювань та допоміжного обладнання). Загальними зауваженнями стосовно ведення документів системи якості є:

- відсутність реєстру розповсюдження (або ознайомлення) документів;
- несвоєчасний їх перегляд (використання копій документів, термін дії яких закінчився);
- використання незатверджених копій документів;
- відсутність чіткого опису процедури проведення випробувань (наприклад, процедури калібрування pH-метра).

Одним з підходів, який використовується інспекторами при оцінці функціонування системи якості, викладеної в Настанові з якості, є оцінка дій лабораторії при одержанні сумнівних результатів. Як правило, аналіз причин виникнення сумнівних результатів здійснюється в неповному обсязі, особливо при проведенні кількісних випробувань за методом титриметрії (допускається проведення повторного дослідження іншим аналітиком без перевстановлення коефіцієнта поправки титрованого розчину). Трапляються випадки, коли аналіз причин виникнення сумнівних результатів зовсім не здійснюється. Наприклад, при одержанні первинного результату, що не відповідає вимогам АНД, повторний аналіз здійснює той самий співробітник і в разі одержання результату, який відповідає вимогам АНД, в сертифікаті аналізу вноситься позитивний результат повторного випробування без будь-якої подальшої перевірки.

Важливим елементом системи якості, яка також дозволяє робити висновок про функціонування системи якості в лабораторії у цілому, є належна організація внутрішніх перевірок. При цьому процедурою внутрішнього контролю не завжди передбачається одночасне проведення випробувань відповідного зразка ЛЗ за кількісними показниками двома або більшою кількістю аналітиків, що не дозволяє оцінити внутрішньолабораторну збіжність результатів; оцінка одержаних у ході перевірки результатів не передбачає їх статистичну обробку. Недостатня увага приділяється оформленню записів щодо внутрішніх перевірок, а саме:

- в журналі реєстрації проведення внутрішнього контролю фіксуються тільки результати, отримані в ході перевірки (раніше отримані результати відображуються лише в аналітичних листках та сертифікатах аналізу, що ускладнює оцінку якості проведення аналізу);

— результат перевірки оформлюється як «задовільний» без детального опису встановлених невідповідностей, що не дозволяє правильно спланувати заходи по усуненню виявлених недоліків і в подальшому перевірити їх виконання;

— при проведенні перевірки шляхом одночасного виконання випробування двома спеціалістами, один з яких має більший досвід роботи у сфері контролю якості, в журналі внутрішнього контролю фіксуються лише результати одного спеціаліста з меншим досвідом роботи.

Недоліки при роботі з автоматизованими системами управління даними

- Відсутність даних щодо валідації електронної системи управління даних при встановленні, ревалідації цієї системи після внесення змін до дизайну бази даних та перед початком використання нових версій.

- Електронна система управління даних не передбачає виконання функцій експертної системи (тобто проведення порівняння введених результатів з вимогами АНД і правильність висновків про їх відповідність або невідповідність вимогам АНД). У зв'язку з цим критичним моментом щодо ризику видачі в сертифіках аналізу помилкових результатів є перевірка правильності перенесення результатів, записаних від руки виконавцями в аналітичних листках.

- Періодичність створення резервних копій для даних, отриманих за допомогою обладнання з комп'ютерним забезпеченням, не визначена.

Недоліки у роботі з персоналом

- Недостатня технічна підготовка спеціалістів, які безпосередньо займаються аналізом якості (при наявності в лабораторії двох типів вагів у роботі використовується тільки один тип вагів, оскільки спеціалісти не пройшли навчання по роботі з іншим типом вагів).

- Невизначеність повноважень та функціональних обов'язків уповноваженої особи.

- Для стажистів програма навчання з теорії і практики проведення лабораторних досліджень за фізико-хімічними і біологічними методами не розроблена, проведення навчання не фіксується, результати навчання не оцінюються.

- Забезпечення регулярного післядипломного навчання не для всіх співробітників лабораторії.

Недоліки стосовно приміщень

Загальні зауваження

- Невідповідність розташування приміщень лабораторії кресленню, наведеному в Паспорті лабораторії.

- Необхідність косметичного ремонту деяких приміщень лабораторії.

- Незабезпечення комфортних умов праці у приміщеннях лабораторії через:

- недостатню кратність повітрообміну;

- неспроможність загальної припливної вентиляції у приміщеннях лабораторії та віварію запобігти розповсюдженням неприємного запаху з віварію по всіх приміщеннях лабораторії.

- Відсутність систем кондиціонування повітря та засобів контролю навколоєнніх умов у приміщеннях, які за характером випробувань вимагають підтримання певних температурних умов.

- Відсутність припливно-витяжної вентиляції у приміщеннях, призначених для зберігання реактивів.

- Невідповідність даних, внесених у журнал реєстрації вологи і температури у приміщеннях лабораторії, фактичним даним.

- Невизначеність умов доступу у приміщення лабораторії для осіб, які не є працівниками штату, не оформлені журнал відвідувань.

Приміщення мікробіологічної лабораторії

- Проектом не передбачено забезпечення вимог, які висуваються до чистих приміщень (система підготовки повітря, матеріал покриття стелі, вікон тощо).
 - Приміщення мікробіологічного підрозділу:
 - не класифіковані за класами чистоти;
 - мають площину, недостатню для запобігання перехрещенню людських та матеріальних потоків.

Недоліки щодо обладнання

- Неналежне розташування обладнання:
 - знаходження приладу для визначення розпадності біля спектрофотометра, що може негативно впливати на точність спектрофотометричних вимірювань;
 - розміщення муфельної печі не під витяжкою шафою не запобігає впливу агресивно діючих парів на обладнання в лабораторії;
 - розташування оптичних приладів у приміщенні, яке не запобігає впливу на них парів розчинників, їдких речовин.
- Невідповідність обладнання вимогам ДФУ (критичне зауваження):
 - поляриметр (точність вимірювання за паспортними характеристиками становить $\pm 0,04^\circ$, а за вимогами ДФУ має становити $\pm 0,01^\circ$);
 - термостат, який призначений для терmostатування грибів, за паспортними даними характеризується діапазоном температур від $+ 28^\circ\text{C}$ до $+ 55^\circ\text{C}$, тоді як за вимогами ДФУ температура терmostатування грибів становить від $+ 20^\circ\text{C}$ до $+ 25^\circ\text{C}$;
 - відсутність системи терmostатування, яка б дозволяла підтримувати температуру вимірювання з точністю до $0,1^\circ\text{C}$ (для визначення в'язкості рідин) або до $0,5^\circ\text{C}$ (для визначення показника заломлення);
 - відсутність належних умов для проведення випробувань за методом високоефективної рідинної хроматографії (відсутність хроматографічних колонок, системи для фільтрування рухомої фази).
- Встановлення робочих параметрів обладнання без урахування похибки вимірювання (температура термостатів для інкубування посівів для вирощування бактерій встановлена на мінімально допустиме значення (30°C), для вирощування грибів — на максимально допустиме значення (25°C), тоді як похибка термостатів становить $\pm 1,5^\circ\text{C}$).
 - Невідповідність наявного в лабораторії мірного посуду (другий клас) вимогам ДФУ (клас А).
 - Неналежне використання мірного посуду (сушіння в сушильній шафі при 180°C).
 - Проведення періодичної повірки не для всіх засобів вимірювальної техніки (набір сит, набір ареометрів, мікроскоп, який використовується для визначення розміру часток порошків методом мікроскопії).
 - Здійснення не в повному обсязі калібрування, перевірки правильності роботи обладнання, що використовується для вимірювання фізичних властивостей речовин.
 - На обладнанні не позначається, чи було проведено калібрування і дата його наступного калібрування.
 - Не забезпечується валідація (ревалідація) ламінарних шаф, автоклавів.
 - Відсутність журналів з інформацією щодо назви, технічного обслуговування тощо для випробувального та допоміжного обладнання.

Недоліки в документації

- Термін зберігання документації (первинних даних, сертифікатів аналізу тощо) чітко не визначений.
- Система обліку нормативних документів не гарантує використання аналітиком для проведення випробувань необхідного варіанту АНД.

• У базі даних міститься неповна інформація щодо наявних в лабораторії АНД (при наявності в лабораторії декількох АНД на лікарські засоби одного найменування різних виробників у базі даних фіксується номер АНД тільки для одного виробника).

• Оформлення аналітичних листків, сертифікатів аналізу, робочих журналів не за вимогами СОП:

— до сертифікатів аналізу не додаються аналітичні листки за окремими або всіма видами досліджень;

— в аналітичних листках не відображуються результати оцінки упаковки і маркування, які внесені в сертифікат аналізу;

— дата, зазначена в аналітичному листку, не відповідає даті закінчення випробувань (відповідає даті надходження зразка в лабораторію);

— оформлення аналітичних листків без підпису аналітика;

— виправлення аналітиками результатів не за принципами належної лабораторної практики (після виправлення неможливо подивитися попередню цифру і важко розібрати нове значення, правильні дані не завіряються підписом аналітика і не датуються);

— нечітке формулювання одержаних результатів дослідження при оформленні протоколів аналізу (при наявних у протоколі вимогах щодо кількості мікроорганізмів у повітрі до роботи та після роботи надається один результат без зазначення «до роботи» або «після роботи»);

— оформлення загального висновку протоколу (сертифікату) аналізу без зазначення назви об'єкта дослідження та без пояснення встановлених причин невідповідності в разі отримання результатів, які не відповідають вимогам нормативних документів;

— лабораторні журнали аналітиків є неідентифікованими (не зазначено прізвище аналітика).

Недоліки в роботі з реактивами та живильними середовищами

• На етикетках реактивів, які надходять в лабораторію, не фіксується дата проведення входного контролю (перевірка цілісності тари, наявності відповідного маркування) та ініціали (підпис) відповідальної особи, яка здійснила перевірку.

На етикетках реактивів, які виготовляються в лабораторії, відсутні ініціали (підпис) особи, відповідальної за їх виготовлення, дата приготування, термін придатності в разі зазначення його в нормативних документах.

На етикетках реактивів, які виготовляються в лабораторії та переносяться в тару меншої місткості, зазначається неповна інформація (на етикетку тари меншої місткості не переноситься інформація з первинної тари щодо дати виготовлення реактиву, відсутній підпис відповідальної особи).

• На більшості сертифікатів аналізу відсутні оригінальні печатки постачальників реактивів та дані щодо умов їх зберігання, що викликає сумнів стосовно репутації постачальників та якості реактивів, які закуповуються.

• При надходженні в лабораторію реактивів не здійснюється оцінка інформації, наведеної в сертифікатах аналізу (результат за кількісними показниками в сертифікаті аналізу надається не у вигляді конкретного значення, а у вигляді інтервалу, зазначеного у вимогах).

• Аналіз якості води очищеної, яка вважається реактивом, здійснюється:

— тільки один раз протягом усього терміну зберігання (для свіжовиготовленої води), при цьому відсутні дані, які підтверджують, що якість води при зберіганні протягом встановленого лабораторією терміну не змінюється;

— не за всіма фізико-хімічними показниками, передбаченими АНД (не завжди проводиться контроль за показниками «Важкі метали», «Сухий залишок»).

• Записи щодо приготування розчинів реактивів та живильних середовищ не дозволяють простежити правильність їх приготування (в журналах приго-

тування розчинів реактивів, живильних середовищ не фіксуються значення наважок, кількість розчинника, значення pH буферних розчинів після їх виготовлення, значення pH живильних середовищ після стерилізації тощо).

• Записи щодо стандартизації титрованих розчинів у разі перевстановлення коефіцієнта поправки в журналі не відображаються.

• Порушуються умови зберігання реактивів:

— органічні розчинники, концентровані кислоти та аміни, кислоти, що димлять, зберігаються в одній металевій шафі, не забезпечений припливно-витяжною вентиляцією, спільно з іншими реактивами;

— реактиви, що потребують прохолодних умов зберігання, зберігаються в холодильнику разом з харчовими продуктами.

• Допускається використання в роботі реактивів, живильних середовищ, термін придатності яких закінчився.

Недоліки у зберіганні та використанні стандартних зразків

• При зберіганні стандартних зразків не завжди враховуються специфічні умови їх зберігання.

• Допускається використання стандартних зразків, термін придатності яких закінчився.

Недоліки в роботі з архівними зразками лікарських засобів

• Терміни зберігання архівних зразків, які встановлені в лабораторії (3 місяці — для зразків, що відповідають вимогам АНД, 6 місяців — для зразків, що не відповідають вимогам АНД), не відповідають вимогам рекомендацій ВООЗ [5] — 6 та 12 місяців відповідно.

• Архівні зразки, що потребують прохолодних умов зберігання, зберігаються:

— при кімнатній температурі;

— в холодильнику разом з харчовими продуктами;

— в холодильнику, який знаходитьться в неробочому стані;

— в холодильнику, в якому не здійснюється контроль температури.

• Допускається сумісне зберігання таблеток вугілля активованого та лікарської рослинної сировини.

Недоліки при проведенні випробувань

• Недодержання вимог фармакопей (ДФУ, ДФ СРСР XI вид.), вимог належної лабораторної практики:

— округлення результатів не до визначеного в АНД кількості значущих цифр;

— використання живильних середовищ, які за складом не відповідають вимогам ДФУ. При цьому не доведено, що їх ростові властивості не відрізняються від ростових властивостей середовищ, визначених ДФУ;

— перевірка ростових властивостей живильних середовищ здійснюється не за методом ДФУ;

— визначення міцності настирання здійснюється на приладі, який не передбачений визначенням в АНД методом аналізу (при посиланні в АНД на ДФ СРСР XI вид., яка передбачає використання приладу з 12-ма лопатями, використовується прилад з однією лопаттю, наведений в ДФУ);

— оцінка прозорості та ступеня каламутності рідин здійснюється у фланконах замість пробірок з визначеними ДФУ характеристиками, вздовж горизонтальної осі (замість вертикальної), у темній кімнаті (замість розсіяного денного світла);

— відбір проб при виконанні тесту «Розчинення» здійснюється не за методикою ДФУ;

— при дослідженні лікарських засобів, живильних середовищ за показником «pH» допускається відхилення температурних умов проведення випробувань від показників, визначених нормативними документами;

— при проведенні випробувань методом газової, рідинної хроматографії не оцінюються результати тесту «Придатність хроматографічної системи» (при встановленні непридатності хроматографічної системи допускається подальше проведення випробувань без прийняття відповідних дій щодо модифікації рухомої фази, заміни хроматографічної колонки); не виконуються вимоги щодо кількості повторних введень випробуваних розчинів до хроматографа (три введення замість зазначених в АНД п'яти введень);

— не проводяться повторні вимірювання при аналізі ЛЗ за кількісними показниками методами газової та рідинної хроматографії, біологічними методами, за показниками «Спирт», «Сухий залишок», «Осмоляльність».

• Порушення розділу 4 «Інструкції про порядок контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі», затвердженої наказом МОЗ України № 436 від 30.10.01 р.:

— не проводяться випробування за показником «Важкі метали» для настонок;

— не завжди здійснюється аналіз за показниками «Розпадність» для кишковорозчинних таблеток та «Маса вмісту упаковки» для мазей.

• При приготуванні живильних середовищ недостатня увага приділяється:

— контролю їх якості за показником «рН» (допускається використання середовищ з рН, яке не відповідає вимогам ДФУ);

— контролю ростових властивостей (ростові властивості середовища № 2 (агар Сабуро) перевірені з використанням тільки одного тест-штаму (*C. albicans*) замість двох, передбачених ДФУ (*C. albicans*, *A. niger*).

• У разі відсутності необхідної АНД допускається використання АНД іншого виробника.

• При роботі з розчинами реактивів, лікарських засобів допускається порушення загальних правил техніки безпеки (гумові засмоктувачі при відборі проб за допомогою піпетки практично не використовуються).

• Проведення випробувань за методом титрування здійснюється з порушенням техніки титрування:

— замість бюреток використовуються піпетки;

— при виборі об'єму бюретки не враховується теоретично розрахований об'єм титрованого розчину (для титрування однієї проби бюретка заповнюється декілька разів);

— допускається відбір титрованого розчину безпосередньо з вихідної місткості та злив залишків після проведення титрування в ту саму місткість.

• Некоректна інтерпретація результатів дослідження (наприклад, при вимогах до вмісту грибів в 1 см³ у повітрі зали обслуговування аптеки «до 20» та одержаному результаті «20» робиться висновок щодо відповідності вимогам нормативних документів).

Усі типові недоліки, наведені за відповідними розділами (табл. 1), містяться у звітах про обстеження. Заходи лабораторій щодо усунення встановлених недоліків надаються до Державної служби, яка здійснює контроль за їх виконанням при проведенні планових та позапланових перевірок за дотриманням умов атестації та акредитації.

Результати атестації та акредитації

лабораторій з контролю якості та безпеки лікарських засобів

Протягом 2004 р. пройшли обстеження та отримали відповідні свідоцтва про атестацію лабораторії відділів контролю якості чотирьох фармацевтичних виробників ЛЗ (табл. 2) та свідоцтва про акредитацію вісім лабораторій, які функціонують у системі державного контролю якості ЛЗ, з них три лабораторії першого рівня та п'ять — другого рівня (табл. 3).

Таблиця 2

Результати атестації

Назва суб'єкта господарювання	Назва лабораторії
ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»	Фізико-хімічна та мікробіологічна лабораторії відділу контролю якості (ВКЯ)
ВАТ «Київмедпрепарат»	Хімічна та біологічна лабораторії ВКЯ
ВАТ «Фармак»	Лабораторії: аналітичного контролю, вхідного контролю якості сировини, мікробіологічного контролю, біологічного контролю, цехового аналітичного контролю ВКЯ
ЗАТ по виробництву інсулінів «Індар»	Фізико-хімічна та мікробіологічна лабораторії ВКЯ

Таблиця 3

Результати акредитації

Назва лабораторії
<i>Лабораторії первого рівня</i>
ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів»
ТОВ «Міжнародна об'єднана лабораторна група»
Державна науково-дослідна лабораторія з контролю якості лікарських засобів Інституту гігієни та медичної екології ім. О.М.Марзеєва АМН України
<i>Лабораторії другого рівня</i>
Лабораторія з аналізу якості лікарських засобів Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів у Закарпатській області
Лабораторія з аналізу якості Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів у м. Севастополі
Лабораторія з аналізу якості лікарських засобів Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів в АР Крим
Лабораторія з аналізу якості лікарських засобів Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів у Хмельницькій області
Лабораторія з аналізу якості лікарських засобів Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів у м. Києві
Лабораторія з аналізу якості лікарських засобів Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів у Кіровоградській області (в процесі акредитації)

Висновки

1. Державною службою лікарських засобів та виробів медичного призначення в 2004 р. розроблена та запроваджена система добровільної атестації та акредитації лабораторій з контролю якості та безпеки лікарських засобів.
2. Запровадження системи добровільної атестації та акредитації як елементу національної системи забезпечення якості лікарських засобів сприятиме вирішенню основної проблеми фармацевтичної галузі — забезпечення гарантованої якості лікарських засобів на всіх етапах їх обігу.
3. Проаналізовано та узагальнено недоліки, які були виявлені під час проходження атестації та акредитації лабораторій відділів контролю якості чотирьох вітчизняних фармацевтичних виробників та восьми лабораторій первого та другого рівня, які функціонують у системі державного контролю якості лікарських засобів.
4. Проведений аналіз виявлених недоліків сприятиме вдосконаленню створеної системи якості в атестованих та акредитованих лабораторіях і буде корисним для лабораторій, які готовуються до проходження атестації та акредитації.

- Деякі заходи щодо забезпечення якості лікарських засобів (Постанова Кабінету Міністрів України № 1419 від 28.10.2004) // Фармац. Україна. — 2004. — № 2. — С. 52.
- Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій. ДСТУ ISO/IEC 17025-2001. — К.: Держстандарт України, 2002. — 23 с.
- Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Настанова 42-01-2001. — К.: МОЗ України, 2001. — 82 с.
- Надлежжаща производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского и др. — К.: МОРИОН, 1999. — С. 265—301.
- Належна практика для національних лабораторій з контролю якості лікарських засобів. WHO TRS № 902, 2002: Пер. Н.М.Архітової. — ВООЗ, 2002. — 38 с.
- Пасечник М.Ф., Подпружников Ю.В., Никитюк В.Г. // Фармац. Україна. — 2004. — № 1. — С. 14—17.
- Пасечник М.Ф., Подпружников Ю.В. // Там же. — 2004. — № 2. — С. 4—8.
- Порядок заборони (зупинення) та вилучення з обігу лікарських засобів на території України (Наказ МОЗ України № 348 від 08.07.2004) // Офіц. вісн. України. — 2004. — Т. 2, № 30. — С. 444, ст. 2037.
- Порядок проведення атестації та акредитації лабораторій з контролю якості та безпеки лікарських засобів (Наказ МОЗ України № 10 від 14.01.2004) // Там же. — 2004. — Т. 2, № 4. — С. 621, ст. 209.
- Порядок проведення сертифікації виробництва лікарських засобів (Наказ МОЗ України № 406 від 02.09.2003) // Там же. — № 7. — С. 157, ст. 422.
- Порядок здійснення державного контролю лікарських засобів і виробів медичного призначення при їх ввезенні в Україну та вивезенні з України (Проект Постанови Кабінету Міністрів України) // Фармац. Україна. — 2004. — № 1. — С. 62—72.

Надійшла до редакції 06.12.2004.

М.Ф.Пасечник, Ю.В.Подпружников, В.М.Мартюшова

АТТЕСТАЦИЯ И АККРЕДИТАЦИЯ ЛАБОРАТОРИЙ ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ КАК ЭЛЕМЕНТ СИСТЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА

Государственной службой лекарственных средств и изделий медицинского назначения в 2004 г. разработана и внедрена система добровольной аттестации и аккредитации лабораторий по контролю качества и безопасности лекарственных средств. Проанализированы и обобщены типичные недостатки, выявленные при аттестации лабораторий отделов контроля качества фармацевтических производителей и при аккредитации лабораторий, которые функционируют в системе государственного контроля качества. Проведенный анализ будет способствовать усовершенствованию созданной системы качества в аттестованных и аккредитованных лабораториях, а также будет полезен для лабораторий, которые готовятся к прохождению аттестации и аккредитации.

M.F.Pasechnik, J.V.Podpruzhnikov, V.M.Martjushova

CERTIFICATION AND ACCREDITATION OF LABORATORIES FOR QUALITY CONTROL AND SAFETY OF MEDICINES AS ELEMENT OF SYSTEM FOR MAINTENANCE OF QUALITY

SUMMARY

In 2004 the system of voluntary certification and accreditation of laboratories for quality control and safety of medicines was developed and introduced by State Administration on medicinals and medical use products. In this article was analysed and generalized the typical lacks which have been found at certification of quality assurance departments laboratories of pharmaceutical manufacturers and at accreditation of laboratories which function in system of the state quality control. This analysis will promote improvement of the created quality system in the certificated and accredited laboratories and also will be useful to laboratories which prepare for passage of certification and accreditation.

ЗА МАТЕРІАЛАМИ ПУБЛІКАЦІЙ

Проблема, що обговорюється в нижче наведеній статті російського автора О.І.Карпова, є темою гарячих дискусій і на теренах України: в лікувальних установах та фармацевтичних закладах, урядових установах МОЗ, на наукових конференціях тощо. Необхідність вирішення проблеми адекватного фармацевтичного та клініко-фармакологічного порівняння препаратів-оригіналів та їх копій, здається, розуміють усі, і це стосується не тільки антибіотиків, але і багатьох інших груп лікарських засобів. Основна мета такого протистояння виробників — забезпечити хворого своїм препаратом через лікаря або провізора (фармацевта). А це вже морально-етична сторона даної проблеми, тому що за нею стоїть насамперед хвора людина, яка довіряє професіоналізму лікаря та аптечного працівника.

Важливість порушених у статті питань зумовила публікацію в журналі витягу зі статті О.І.Карпова «Оригінальні препарати і копії макролідів. Тенденції протистояння», яку редакція надає для обговорення. В повному обсязі статтю можна прочитати в журналі «Фарматека» № 3/4 за 2004 рік.

O.I.KARPOV

Інститут фармакології Санкт-Петербурзького державного медичного університету ім. акад. І.П.Павлова

ОРИГІНАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ І КОПІЇ МАКРОЛІДІВ: ТЕНДЕНЦІЇ ПРОТИСТОЯННЯ

Між фармацевтичними компаніями, що виробляють оригінальні ліки, і компаніями, що виробляють їх копії, існує гостра, жорстка конкуренція [1]. Залишивши остроронь інтереси бізнесу, зосередимося на медичних аспектах проблеми.

Каменем спотикання у проблемі клінічного застосування оригінальних препаратів та їх дженериків є якість відтворених препаратів, їх клінічна ефективність порівняно з оригіналом. Причому остання повинна бути доведена в репрезентативній вибірці, що виключає одержання неправильного результату. З цілком зрозумілих причин компанії, які виробляють копії (дженерики), не вкладають достатньо коштів у проведення клінічних випробувань своїх препаратів, як це роблять виробники, що першими вивели на ринок новий лікарський засіб.

Звичайна практика у Російській Федерації така: після реєстрації оригінального препарату з'являються компанії-виробники, які бажають зареєструвати копію, наводячи як наукову «підкладку» дані досліджень оригіналу. При цьому згадується міжнародна непатентована назва, а те, що в дослідженні використовувались конкретні ліки, що мають свою назву і, як правило, іншу технологію виготовлення, замовчується. Головний аргумент таких виробників, включаючи і вітчизняних, — більш приваблююча, ніж у оригіналу, ціна. Саме вона і є головним аргументом при складанні замовлення державних закупівель, які дають багатьох фірмам та їх дистрибуторам левову частину обороту, оскільки продавати ліки безпосередньо населенню складніше — тут треба вміти винайти оригінальні ходи, щоб привернути увагу лікарів та споживачів, вкладаючи в це кошти.

Саме тому складання держзамовлення є серйозною проблемою, яка ускладнюється через об'єктивні труднощі, до яких відносяться і безліч замовлень на участь у тендерах, і те, що значна частка препаратів не зареєстрована в країні

виробництва, і, зрештою, відсутність у РФ чіткого регламенту зіставлення дженериків і оригіналу [2, 9].

Дана публікація не ставить за мету кинути тінь на сумлінних виробників дженериків, яких завжди відрізняють коректність формулювань в інформаційних матеріалах, спроби проведення власних постмаркетингових досліджень препаратів, надання даних щодо біоеквівалентності оригіналу. Саме так поступають на цивілізованому зарубіжному ринку, де жодна копія не може бути вироблена і продана з порушенням патентного законодавства, а також без надання результатів досліджень у репрезентативній вибірці хворих та хімічних досліджень. Але за величезною кількістю копій, не завжди технологічно витриманих, важко розглянути чесно конкуруючі компанії.

З другого боку, існує дуже серйозний тиск з боку фірм — виробників оригінальних засобів, який іноді доходить до повного заперечення ефективності ресинтезованих продуктів, що не менш абсурдно, ніж ототожнення оригіналу з копією. Лікарі вправі знати, що вони призначають хворому, оскільки претензії (включаючи цілком законні) при невдалій фармакотерапії, як правило, ставляться саме їм, а не виробнику, провізору і, тим більше, дистрибутору.

Не є винятком і ринок антибіотиків, зокрема макролідів. Чому саме макроліди стали однією із самих «роздутих» за кількістю дженериків груп? Цьому є свої пояснення. Зокрема:

- макроліди входять у вітчизняні рекомендації щодо ведення пацієнтів з найпоширенішими позалікарняними інфекціями, зокрема з синуситом, отитом, пневмонією [12, 14]; вони не тільки формально є засобами емпіричної терапії цих захворювань, але і фактично займають провідне місце як у перевагах, які їм віддають лікарі, так і в реальних повсякденних призначеннях [4, 7];

- деякі з них, зокрема азитроміцин, являють собою ефективні засоби лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, насамперед хламідіозу [13, 22];

- важко переоцінити роль такого препарату, як кларитроміцин, у проведенні схеми ерадикаційної терапії при виразковій хворобі [19];

- препарати цієї групи мають невелику кількість небажаних реакцій порівняно з багатьма іншими антибіотиками, а також позитивними неантибіотичними ефектами, що важливо при використанні їх у педіатричній та геронтологічній практиці [17, 26];

- деякі макроліди (еритроміцин, азитроміцин та ін.) можуть бути використані для лікування різних інфекцій у період вагітності та лактації [6];

- зрештою, антибіотики цієї групи демонструють хороші клініко-економічні результати при найпоширеніших інфекціях [5, 21].

Усі відтворені макроліди повинні відповідати вимогам фармацевтичної еквівалентності, біоеквівалентності і терапевтичної еквівалентності оригінальних препаратів (табл. 1).

Привертає увагу те, що на шість оригінальних препаратів (за винятком еритроміцину, якому у 2002 р. «виповнилося» 50 років) припадає 19 копій, з них більше половини — на Сумамед, чверть — на Клацід, що можна пояснити, враховуючи високу клінічну і бактеріологічну активність цих макролідів, їх всесвітню відомість і популярність у лікарів та хворих [18, 24]. Це пов'язано із ціновим фактором. Наприклад, витрачати зусилля на відтворення мідекаміцину невигідно, оскільки конкуренція з ним на ціновому полі буде збитковою (якщо розглядати вартість за упаковку), хоч ніхто не заперечує позитивних властивостей цього макроліду, детально описаних в літературі [8].

Простий споживач, як правило, не обізнаний з результатами реальних фармакоекономічних досліджень, які свідчать, наприклад, про високу клініко-економічну ефективність більш «дорогого» оригінального азитроміцину при ряді інфекційних захворювань [20]. Однак не це найголовніше — зрештою,

Таблиця 1

Оригінальні препарати і препарати-копії найпоширеніших у РФ макролідів

Міжнародна непатентованна назва	Оригінальний препарат, виробник	Копія, виробник
Азитроміцин	Сумамед (Pliva, Хорватія)	Азитроміцин (Фармасинтез, РФ) Азивок (Wokhardt, Індія) Азитрал (Shreya Life, Індія) Азитрокс (ICN Жовтень, РФ) Азиг'юміцин-Акос (Синтез, РФ) Зи-Фактор (Верофарм, РФ) Зитролід (Щелківський вітамінний завод, РФ) Сумазид (Бринцалов-А, РФ) Сумамокс (Oxford Labs., Індія) Хемоміцин (Hemofarm, Югославія)
Кларитроміцин	Клацид (Abbott Labs., США)	Біноклар (Novartis, Бангладеш) Веро-кларитроміцин (Верофарм, РФ) Клабакс (Ranbaxy Labs., Індія) Клеримед (Medochemie, Кіпр) Фромілід (KRKA, Словенія)
Рокситроміцин	Рулід (Hoehst [група Aventis], Німеччина)	Веро-рокситроміцин (Верофарм, РФ) Брілід (Бринцалов-А, РФ) Рокситроміцин Лек (Lek [група Novartis], Словенія) Руліцин (Lifesource, Індія)
Спіраміцин	Роваміцин (Aventis, Німеччина)	—
Джозаміцин	Вільпрафен (Yamanouchi, Нідерланди; Mack, Німеччина)	—
Мідекаміцин	Макропен (KRKA, Словенія)	—

порівнюючи ефективність, економічність та інші параметри різних препаратів, дослідники дають можливість лікарям самим робити висновки про те, якому антибіотику слід віддати перевагу. Основна проблема полягає в тому, що коли виробники копій, описуючи властивості свого препарату, використовують як аргументи результати досліджень оригінальних засобів, вони підміняють факти. Наведемо лише кілька прикладів.

Одна з фірм — виробників копії азитроміцину стверджує, що ефективність цього препарату при лікуванні інфекцій респіраторного тракту становить 98,3 %. При цьому робиться посилання на джерело літератури у країні-виробнику. Фармакокінетичні дані, оформлені у вигляді рисунків і таблиць, практично повністю відтворюють дизайн таких, представлених фірмою-розробітником оригінального препарату задовго до з'явлення дженерика. База посилань неповна, виконана з помилками, що порушують стандарти для списку літератури, прийняті для друкованої продукції у РФ. За такими посиланнями зацікавлена особа навряд чи знайде додаткову інформацію, яка її цікавить. А якщо навіть і знайде, то у загаданих дослідженнях, як правило, йдеється про оригінальний препарат, а не про дженерик, для якого складений буклет.

Можна погодитися з тим, що це упущення маркетинг-менеджера компанії і простому лікарю достатньо і того, що є в буклеті. Однак чому ж у тих саме матеріалах крупним шрифтом і бездоказово зазначається, що дженерик біоеквівалентний оригінальному препарату, причому називається фірма, яка його виробляє? Про біоеквівалентність йтиметься нижче, але тут слід зазначити, що не тільки біоеквівалентність визначає тотожність оригіналу і копії, але також і клінічна еквівалентність, дані щодо якої із зрозумілих причин надати важко.

Класичною для клінічного фармаколога стала робота [23], представлена у 2000 р. на 5-ій конференції з макролідів, азалідів, стрептограмінів, кетолідів та оксазолідинів у Севільї (Іспанія), а потім опублікована в авторитетному

рецензованому журналі [23]. У цій роботі автор порівняв оригінальний препарат кларитроміцину (Клацід) із 40 копіями, що виробляються у 13-ти країнах Латинської Америки, Азії та Африки, стосовно біоеквівалентності, застосувавши стандарти Американської фармакопеї [15]. Основні висновки можна сформулювати таким чином:

- 70 % дженериків (копій) розчиняються значно повільніше оригінального препарату, що критично для їх біодоступності;
- 80 % дженериків відрізняються від оригіналу за кількістю діючої основи в одній одиниці продукту;
- кількість домішок, що не мають відношення до діючої основи — кларитроміцину, — у більшості зразків більша, ніж в оригіналі. У «найкращому» дженерику їх 2 %, у «гіршому» — до 32 %.

Не краще стоять справа з азитроміцином [10]. Навіть при порівнянні оригінального препарату з популярними в Росії дженериками з фармацевтичними властивостями (табл. 2) видно, що загальна кількість домішок у копіях у 3,1—5,2 раза перевищує таку в оригіналі (у т.ч. невідомих (!) — у 2—3,4 раза); копії поступаються оригіналу за показником розчинення.

Тут необхідно зробити пояснення. Більша частина азитроміцину повинна розчинятися за 20—30 хв. Що ж відбувається в реальності? При кислому значенні pH (1,2), моделюючому пік відокремлення шлункового соку у людини, копія № 3 розчиняється лише на третину, а № 1 — занадто рано, на 10-ій хвилині, що не дозволить препарату повністю всмоктатися в кишечнику. Більш-менш відповідні оригіналу характеристики має копія № 2, але при значенні pH 4,5 (звичайне «міжтравне») вона втрачає здатність до ефективного розчинення. Нейтральне значення pH (6,8) обране дослідниками штучно, оскільки в реальних умовах воно зустрічається нечасто. Але і при цьому значенні копії істотно відрізняються від оригіналу за розчинністю. Отже, вже на етапі розчинення спостерігається явна невідповідність вивчених дженериків оригінальному препарату.

У напрямку терапевтичної еквівалентності оригіналу та копій, на жаль, зроблено ще дуже мало. Найбільш показовим є приклад з азитроміцином. Ми вважаємо, що вправі обговорювати це питання, оскільки маємо 8-річний досвід роботи з оригінальним препаратом при інфекціях респіраторного тракту (понад 150 хворих), а з урахуванням використовуваних препаратів порівняння — антибіотиків інших груп — понад 250 хворік. Одержані результати неодноразово публікувались як у РФ, так і за рубежем. Однак власного порівняльного дослідження Сумамеду з його копіями у нас немає, тому будемо виходити з літературних даних [11].

У цитованому дослідженні порівнювалася клініко-економічна складова лікування різними препаратами, які містять азитроміцин. Для аналізу було взято Сумамед (оригінальний препарат), Азивок, Зитролід, Сумазид, Хемоміцин, кожний з яких було призначено за однією схемою (по 500 мг на добу протягом трьох днів) у групах, які нараховують 20 хворих з позалікарняною пневмонією. У разі невдачі в лікуванні хворих госпіталізували і їм проводили лікування амоксициліном/клавуланатом за ступінчастою методикою.

По-перше, ефективність різних препаратів, що містять одну і ту саму субстанцію, була різною (табл. 3): найменша — у Зитроліду, найбільша — у Сумамеду і Хемоміцину, що привело до різниці у вартості лікування. Відмітимо, що препарат, вартість якого за упаковку була найменшою, виявився в дійсності одним з найвитратніших. У Сумамеду і Хемоміцину, які продемонстрували найкращі економічні результати, відмінності вартості за упаковку виявилися дворазовими (!).

З'явлення таких порівняльних досліджень клінічної ефективності в поєднанні з підрахунком витрат можна тільки вітати. Однак, на наш погляд, мала

Таблиця 2
Порівняльна характеристика оригінального азитроміцину (Сумамед) та його копій (дженериків)

Показники	Препарат/номер серії			
	Сумамед 100041	копія 1 20602	копія 2 10401	копія 3 60801
Вміст діючої речовини				
мг/капс.	245,4	245,7	246,5	250,6
%	98,2	98,3	98,6	100,2
Домішки	%			
дезазомініл азитроміцину	<0,03	0,12	0,08	0,6
оксим еритроміцину А	<0,03	0,25	0,10	<0,03
N-диметилазитроміцин	<0,03	0,55	<0,03	0,61
азогомо-еритроміцин	0,06	0,15	<0,03	0,13
азитроміцин В	0,30	0,50	2,08	0,23
загальна кількість невідомих домішок	0,37	0,75	1,51	1,25
Усього домішок	0,73	2,32	3,77	2,28
Розчинення				
Час, хв	%			
рН 1,2				
5	21,9	34,1	24,6	10,7
10	64,4	90,4	56,5	24,1
20	93,1	96,8	84,8	31,2
30	98,6	97,9	94,6	36,1
рН 4,5				
5	2,9	47,8	10,4	0,0
10	16,1	83	39,1	6,9
20	53,6	87,1	56,6	29,8
30	80,7	88,1	67,8	34,9
рН 6,8				
5	13,5	9,5	3,5	0,0
10	31,1	40,3	22,6	0,0
20	56,7	71,9	37,4	0,0
30	74,9	79,0	46,4	0,0
Поліморфізм				
	FORM A	FORM B	FORM A+ AMORPH	FORM A+ AMORPH

Таблиця 3
Клініко-економічні результати порівняльного дослідження препаратів, що містять азитроміцин [11]

Параметри	Препарат				
	Азивок	Зитролід	Сумазид	Сумамед	Хемоміцин
Вартість упаковки, руб.	145	206	178	336	182
Прямі витрати, руб.	560	621	593	751	597
Непрямі витрати, руб.	8745	8745	8745	8745	8745
Клінічна ефективність, %	70	55	65	80	80
Витрати при неефективності старту, у т.ч. прямі з використанням амоксициліну/клавуланату, руб.	15 786 4625	15 847 4686	15 819 4685	15 977 4816	15 823 4662
Загальні витрати на 10 хворих, руб.	1 124 930	1 228 245	1 160 635	1 079 080	1 063 820
Витрати при розрахунку в презентативній групі за мета-аналізом на 100 хворих, руб.				975 524	

вибірка призвела до одержання не цілком адекватного економічного результату. У багатьох дослідженнях з великим числом спостережень показана значно вища клінічна ефективність оригінального азитроміцину [3, 16, 25]. У середньому, за даними мета-аналізу, вона оцінюється не менше ніж у 95,9 % при цьому виді захворювання. Скориставшись методикою, викладеною в [11], і розрахувавши так само, як автори цитованої роботи, вартість лікування на 100 хворих, ми одержали інші результати — оригінальний препарат, тобто Сумамед, за економічною ефективністю є більш переважним. Витрати будуть на 10 % менше, ніж розраховані на нерепрезентативній вибірці у 20 хворих (табл. 3).

Отже, для одержання адекватних даних потрібні репрезентативні групи. Для порівняння оригінального препарату та його копій, ураховуючи делікатність і важливість проблеми, значущість даного висновку ще вища.

Розглянемо тепер проблему з другого боку, абстрагуючись від числа спостережень. Який висновок може зробити лікар, побачивши, що ефективність копії препарату становить 55 або 65 %? Ми не впевнені, що він не екстраполює ці дані на все сімейство «азитроміцинів», включаючи оригінальний препарат, і не призначить його навіть у тій ситуації, коли це буде необхідно.

Звичайно, можна було б закінчити цю статтю висновками про важливість проблеми адекватного фармацевтичного та клініко-фармакологічного і фармацеекономічного порівняння оригіналів та копій, що стосуються не тільки антибіотиків, але і багатьох інших груп лікарських засобів. Однак ми вважаємо, що завершити її слід наболілим питанням: коли ми, зрештою, зрозуміємо неприпустимість простого перенесення матеріалу, одержаного на оригінальних препаратах, на відтворювані ліки?

1. Белоусов Ю.Б. // Remedium. — 2003. — № 7—8. — С. 4—9.
2. Жердев В.П., Колыванов Г.Б., Литвин А.А. // Фарматека. — 2003. — № 3. — С. 109—111.
3. Карпов О.И. // Клин. фармакология и терапия. — 1997. — № 4. — С. 30—35.
4. Карпов О.И. // Новые С-Петербургские врачебные ведомости. — 2000. — № 11. С. 58—62.
5. Карпов О.И. // Експеримент и клин. гастроэнтерология. — 2003. — № 3. — С. 13—16.
6. Карпов О.И., Зайцев А.А. Риск применения лекарственных препаратов при беременности и лактации. — СПб., 2003. — 452 с.
7. Козлов С.Н., Рачина С.А., Домникова Н.П. и др. // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2000. — № 3. — С. 74—81.
8. Макарова О.В., Шамонова О.В. // Тер. архив. — 2001. — № 11. — С. 101—102.
9. Мешковский А.П. // Фарматека. — 2003. — № 3. — С. 103—108.
10. Панюшин Р. // Фармац. вестн. — 2003. — № 16. — С. 23.
11. Смоленов И.В., Красильникова А.В. // Фарматека. — 2003. — № 13. — С. 78—87.
12. Страчунский Л.С., Каманин Е.И., Тарасов А.А. и др. // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — № 9. — С. 24—28.
13. Чеботарев В.В., Левшин И.Б. // Клин. фармакология и терапия. — 2001. — Т. 10, № 2. — С. 23—25.
14. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей. — М., 2003. — 53 с.
15. Approved drug products and legal requirements. USP DI. — 16th ed. — 1996. — Vol. III.
16. Contopoulos-Ioannidis DG, John PA, Ioannidis JPA et al. // J. Antimicrob Chemother. — 2001. — Vol. 48. — P. 691—703.
17. Craft J.C., Siepman N. // Pediatr Infect Dis J. — 1993. — Vol. 12 (suppl. 3). — S. 142—147.
18. Dever L.L., Shashikumar K., Johanson W.G. // Expert Opin Investig Drugs. — 2002. — Vol. 11. — P. 911—925.
19. Go M.F. // Curr Gastroenterol Rep. — 2002. — Vol. 4. — P. 471—477.
20. Karpov O., Ryabova M., Karpischenko S. Azithromycin and midecamycin in recurrent sinusitis in adults. Abstr. of Vith ICMAS, Bologna, Italy. — 2002. — P. 194.
21. Karpov O., Zaytsev A. // Value. Health. — 1999. — Vol. 2, №. 3. — P. 180—181.
22. Lau C.Y., Qureshi A.K. // Sex Transm Dis. — 2002. — Vol. 29. — P. 497—502.
23. Nightingale C.H. // Clin Drug Invest. — 2000. — Vol. 19. — P. 293—305.
24. Oosterheert J.J., Bonten M.J., Hak E. et al. // J. Antimicrob Chemother. — 2003. — Vol. 52. — P. 555—563.
25. Sanchez F., Mensa J., Martinez J.A. et al. // Clin Infect Dis. — 2003. — Vol. 36. — P. 1239—1245.
26. Treadway G., Pontani D. // J. Antimicrob Chemother. — 1996. — Vol. 37 (suppl. C). — P. 143—149.

«Фарматека». — 2004. — № 3/4.

ОГЛЯДИ

УДК 615.9:615.285.7

М.М.КУЧЕР, канд фармац. наук, доц.

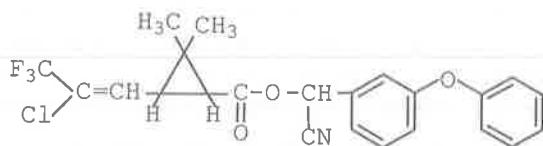
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ТОКСИКОЛОГІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТА МЕТОДИ АНАЛІЗУ СИНТЕТИЧНИХ ПРЕТРОЇДІВ – НОВОЇ ГРУПИ ІНСЕКТИЦІДІВ

ПОВІДОМЛЕННЯ II*

Похідні 2-хлор-3,3,3-трифторпропеніл-2,2-диметилциклопропан-карбонової кислоти

Цигалотрин (гренаде, препарат 68085-85-8) альфа-ціано-3-фенокси-бензил-2-хлоро-3,3,3-трифторпропеніл-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат



Цигалотрин, синтезований у 1977 р. на основі циклопропанкарбонової кислоти, містить α -ціаногрупу і складається з суміші стереоізомерів. Він може мати чотири ізомери.

Випускається також біологічно активніша форма препарату — лямбда-цигалотрин (карате, препарат 91465-08-6), який являє собою суміш ізомерів.

Технічний цигалотрин містить до 90 % піретроїду. Випускається препарат у формі 5, 10 і 20 % емульсії-концентрату. Технічний препарат лямбда-цигалотрину також містить більше 90 % активної форми піретроїду, а випускається у формі 5, 8,3 і 12 % концентрату-емульсії і 0,8 % препарату.

Цигалотрин стійкий до світла і при температурі 220 °C. Лямбда-цигалотрин стабільний при pH 5, у середовищі з pH 7 перетворюється в α -ціановуглець та суміш ізомерів, у середовищі з pH 9 період напіврозпаду — 7 діб. Розведені водні розчини помірною мірою зазнають фотолізу.

Застосування. Цигалотрин є високоефективним інсектицидом і використовується проти широкого спектра шкідників з нормами витрати близько 20 г на 1 га. Лямбда-цигалотрин має ще вищу інсектицидну активність. Діє як кишкова, контактна і залишкова отрута. Крім інсектицидної дії, у цих препаратів відмічена овіцидна і ларвіцидна активність. Препарати стабільні до впливу сонячних променів. Відмічається слабка системна і фумігантна дія.

Завдяки короткій персистенції у ґрунті і відсутності вираженого системного ефекту препарат використовується як ґрутовий інсектицид. Однак при цьому відмічена деяка молюскоцидна і нематоцидна активність. При обприскуванні зернових відмічена дія на земляних черв'яків. Встановлений високий профілактичний ефект обробок проти багатьох комах.

Перетворення і залишки в навколошньому середовищі. Встановлено, що препарат частково проникає в ґрутові води. При обробці рослин і ґрунту він не

*Повідомлення I опубліковано в журналі № 6, 2004 р.

переходить в атмосферу. Відмічена незначна його рухливість по ґрунтових горизонтах. При спостереженні протягом 9 тижнів він перемістився з дошовими водами на 66 см завглибшки. Це пов'язано з його міцною адсорбцією на частках ґрунту.

При pH води на рівні 9 період напіврозпаду препарату становить 7 діб. При pH 7 гідролізу не відмічалось. Однак навіть при pH 7 можлива його ізомеризація. При pH 5 гідролізу та ізомеризації препарату не відмічено.

При pH 5 під впливом сонячного світла препарат розкладається на 50 % за 30 діб. Ураховуючи можливість розпаду препарату під впливом сонячного світла, як сам препарат, так і його робочі розчини рекомендують зберігати в темному посуді.

У ґрунті та на світлі період напіврозпаду цигалотрину становить 30 діб. Під впливом світла і ґрунтової мікрофлори препарат метаболізує. При цьому утворюються продукти розпаду, які не екстрагуються з ґрунту ацетоніトリлом (до 19 % радіоактивної мітки). При одночасному впливі високих температур руйнування цигалотрину в ґрунті проходить швидше.

Метаболізм і виділення з організму. При введенні цигалотрину регос всмоктується до 55 % введеної дози. При цьому з сечею виділяється 20—40 %, а з калом — 40—65 % препарату. В крові максимальна кількість препарату виявляється через 4—7 год. Через 48 год концентрація його в крові зменшується в 10 разів. Залишкова радіоактивність цигалотрину виявляється, в основному, в жирових тканинах. Частина препарату виділяється з жовчю в кишечник. Період напіввиділення препарату з жирових тканин становить 2—3 доби.

Основний шлях метаболізму цигалотрину в організмі — розщеплення молекули під впливом оксидаз змішаної функції. Надалі продукти гідролізу утворюють кон'югати з глюкуроновою і сірчаною кислотами.

Токсичність. Клінічні ознаки отруєння характерні для піретроїдів 2-го типу — спостерігається порушення координації (хитка хода), атаксія і підвищена чутливість на зовнішні подразники. Гістоморфологічні зміни відмічаються в нервовій системі, спостерігається атрофія тимуса і порушення сперматогенезу. При дослідженні печінки відмічається збільшення її маси, проліферація ендоплазматичного ретикулуму, збільшення активності АПДМ (амінопіридин-N-диметилаза). У ряді випадків відмічаються зміни з боку активності трансфераз і лужної фосфатази. При введенні лямбда-цигалотрину проявляється нейротоксичний ефект.

При нанесенні цигалотрину на шкіру відмічена сильна подразнювальна дія, яка супроводжується почервонінням, набряком і еритемою.

Виділення з об'єктів. Методи виділення цигалотрину із зерна, масла, тканин тварин, продуктів харчування ґрунтуються на екстракції залишків органічним розчинником, очищенні екстракту перерозподілом в системі рідина—рідина, з подальшою доочисткою на колонці.

Екстракція з об'єктів дослідження проводиться протягом 30 хв сумішшю ацетону з гексаном (1:1). Сухий матеріал злегка зволожується водою. Олію екстрагують ацетоніトリлом 1 год. Екстракт фільтрують і змішують з 5 % водним розчином натрію хлориду для відокремлення ацетону, який видаляють з водою витяжкою. При цьому цигалотрин переходить у гексан. Гексанову витяжку відокремлюють і осушують натрію сульфатом безводним. Більшість зарубіжних дослідників віддає перевагу очищенню на колонці з фторизилом. Препарат вимивають з колонки сумішшю ефіру з гексаном.

Особливу увагу при відборі зразків потрібно приділяти об'єктам, що містять велику кількість води. Це спричинене тим, що цигалотрин є гідрофобним пре-

паратом і сильно вбирається з водних зразків, у зв'язку з чим зразки відбирають у польових умовах в чисту скляну посудину і додають туди екстрагент. Після цього посудину опечатують і вміст перемішують. Лише при даній системі відбору проб і екстрагуванні піретроїду можна отримати достовірні результати. Подібна система відбору зразків використовується для аналізу препарату в донних відкладеннях і зразках, що утримують велику кількість води. Тому всі зразки з великим вмістом води необхідно досліджувати в максимально короткий термін.

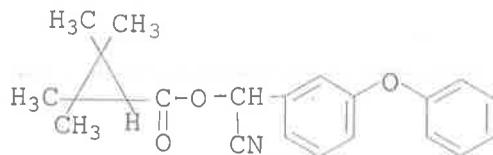
Зразки з високою концентрацією води (фрукти, овочі) подрібнюють і вищущують або негайно передають на обробку. Зерно й олійне насіння краще заморожувати і перетирати на холоді. Солому і тютюн подрібнюють на млині. Після цього зразки перемішують і відбирають пробу на дослідження. Для яєць використовують систему обробки, схожу з тією, що застосовується для зразків, що містять велику кількість води. Молоко ретельно перемішують перед взяттям проби для досліджень.

Методи визначення. З цією метою використовують метод газорідинної хроматографії з детектором по захопленню електронів детектором і хроматографію в тонкому шарі сорбенту.

При використанні методу газорідинної хроматографії перевагу віддають капілярній колонці. Як нерухому фазу використовують силіконові масла і подібні їм речовини (OV-25, OV-101, OV-210, OV-202, NA-30 при температурах 230—250 °C). При використанні набивних колонок використовують сорбенти типу «Інертон» або «Хроматон» з нанесеною рідкою фазою в концентрації 3—5 %. На капілярній колонці цигалотрин виходить двома піками. Лямбда-цигалотрин за тих же умов дає один пік. Час виходу — від 10 до 30 хв. Нижня межа визначення в продуктах — 0,01 мг/кг, у воді — до 10 мг/л.

Похідні 2,2,3,3-тетраметилциклопропанкарбонової кислоти

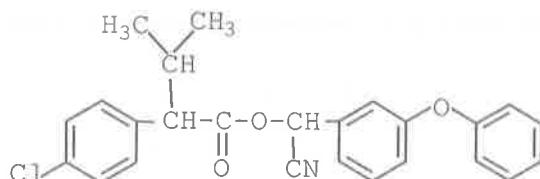
Фенпропатрин (фенпропанат, данітол, метрин, роді) — альфа-ціано-3-феноксибензил-2,2,3,3-тетраметилциклопропанкарбоксилат



Фенпропатрин може бути у вигляді двох стереоізомерів.

Похідні 3-метилбутанової (ізовалеріанової) кислоти

Фенвалерат (суміцидин, підрин, ОМС-2000, белмарк, фенакс та ін.) — альфа-ціано-3-феноксибензил-2-(4-хлорфеніл)-3-метилбутират



Фенвалерат, який почав використовуватися з 1976 р., є складним ефіром метилмасляної кислоти і феноксибензилового спирту. Технічний продукт має чотири оптичних стереоізомери.

Технічний фенвалерат — рідина жовтого або коричневого кольору з питомою масою 1,175. Фенвалерат практично нерозчинний у воді (2 мкг/л), але добре розчиняється у більшості органічних розчинників. Препарат стійкий до дії світла, добре зберігається в слабокислому середовищі. У лужних розчинах фенвалерат руйнується внаслідок гідролізу складноефірного зв'язку.

Препарат випускається у формі 20 % концентрату емульсії, а також дустів і використовується в агротехнічній практиці для боротьби з шкідниками бавовни, садів, картоплі, побутовими комахами, ектопаразитами тварин.

Перетворення і залишки в навколошньому середовищі. У ґрунті зменшення активності фенвалерату відбувається внаслідок розщеплення простого або складного ефірного зв'язку, гідроксилювання кільця, гідратації ціаногрупи до амідної і подальшого окиснення фрагментів до діоксиду вуглецю. Істотного вертикального перенесення фенвалерату по ґрунтових горизонтах не відмічено.

У водних розчинах (або сумішах води з органічними розчинниками) фенвалерат швидко руйнується під дією сонячного світла. Період напіврозпаду фенвалерату в річковій воді коливається в межах від 4 до 15 діб.

Характерні ознаки отруєння: прискорене дихання, тремор, судоми, потім зупинка дихання і серця.

Період напіврозпаду фенвалерату, нанесеного на рослини, становить 14 діб.

При обробці яблунь рівень залишків фенвалерату в яблуках через 6 тижнів становив 2,2 мг/кг. У пшеничному зерні, обробленому фенвалератом для зберігання, через 10 місяців виявляють 0,74 мг/кг препарату.

Метаболізм і виділення з організму. Перетворення фенвалерату в організмі тварин вивчалися різними способами. При введенні міченого за С¹⁴ препарату його залишки виводилися з організму на 90—80 % за 6—7 діб. Залишкова радіоактивність зберігалася в основному в шкірі, волоссі та шлунку.

Фенвалерат виділяється з жовчю (близько 45 % від початкової дози) і виводиться через кишечник. Найважливіші метаболіти фенвалерату — це кон'югати з глукуроновою кислотою. Жовчні глукуроніди перетворюються в тонкому кишечнику у відповідні аглюкони, які внаслідок подальших перетворень утворюють сульфатні кон'югати і виводяться з сечею.

Фенвалерат найбільше кумулюється в жировій тканині.

Токсичність. Для фенвалерату характерна помірна або низька токсичність. Токсичність препарату різко збільшується при введенні його на рослинних оліях і диметилсульфоксиді.

Клінічні ознаки отруєння з'являються швидко і характеризуються неспокоєм, тремором, пілоерекцією, діареєю, некоординованою хodoю, гіперсалівациєю (CN -синдром). За цими ознаками фенвалерат можна віднести до піретроїдів 2-го типу. При несмертельних інтоксикаціях симптоми отруєння зникають через 2—4 дні.

Концентровані розчини фенвалерату сильно подразнюють шкіру. Фенвалерат відноситься до препаратів з вираженою кумулятивною дією. Є дані про ембріотоксичну і тератогенну дію препарату.

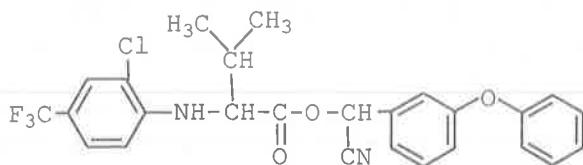
Санітарно-гігієнічні показники. За матеріалами ВООЗ допустима добова доза фенвалерату становить 0,02 мг/кг маси тіла на добу.

Виділення. Екстрагують фенвалерат з біологічних об'єктів ацетоном, сумішшю гексану з ацетоном, хлороформом. Очищення екстрактів проводять з використанням способу рідинної хроматографії на колонці з силікагелем або фторизилом.

Методи визначення. Визначення залишків фенвалерату в навколоишньому середовищі проводиться методом газорідинної хроматографії з використанням полуменево-іонізаційного детектора (набивка — 2 % OV-17 на хроматоні). У деяких методиках використовується детектор по захопленню електронів та колонка, заповнена хроматоном з нанесеним на нього силіконовим маслом SE-30. Температура колонки — в межах від 215 до 225 °C. При використанні газорідинної хроматографії у тканинах відмічена наявність двох піків, пов'язаних із залишками препарату.

Нижня межа визначення — 0,01—0,005 мг/кг.

Флувалінат (клартан, маврик, спур) — альфа-ціано-3-феноксибензил-2-хлоро- α,α,α -трифторм-п-толуїдино-)-3-метилбутират



Флувалінат, синтезований в 1977 р., належить до групи ціановмісних піретроїдів і є похідним N-арил- α -амінокислот. Це в'язка рідина жовтуватого кольору, розчинна в органічних розчинниках, а у воді практично не розчиняється. Випускається у формі 10, 22,5 і 24 % концентратів-емульсій. Рекомендується для застосування в сільському господарстві для боротьби з шкідливими комахами, що вражають бавовник, помідори, цибулю, капусту, тютюн, кукурудзу, зернові і картоплю, а також проти кліщів, що паразитують на бджолах.

Метаболізм і токсичність. Флувалінат як інсектицид застосовується в так званій тау-формі, яка містить два з чотирьох ізомерів рацемічної суміші флувалінату. Механізм його дії ґрунтується на зміні проникності натрієвих каналіців мембрани нейронів, що супроводиться їх тривалою деполяризацією.

Всмоктування з травного тракту рацемічного флувалінату варіє між 30—80 %, а тау-форми — близько 70 % дози. Метаболізм рацемічного флувалінату після перорального введення аналогічний до метаболізму інших піретроїдів 2-го типу. Після концентрації у жировій тканині настає гідроліз і окиснення з утворенням феноксибензойної кислоти, яка виводиться з сечею у вигляді солей і амінобензойної кислоти, яка також виводиться з сечею у вигляді глукuronідів і сульфатів.

Клінічні ознаки гострої інтоксикації характеризувалися блідістю, салівацією, тремором, клонічними судомами та іншими ознаками нейротоксичного синдрому.

Санітарно-гігієнічні показники. За даними ВООЗ, допустиме добове споживання з продуктами залишків флувалінату становить 0—0,5 мг тау-флувалінату на 1 кг маси. Вміст залишків препарату в меді не повинен перевищувати 0,314 мкг/кг продукту.

Методи визначення. Розроблені методи визначення флувалінату в продуктах бджільництва: меді, воску та прополісі. Для визначення використовують метод газорідинної хроматографії з детектором по захопленню електронів. Для набивання хроматографічних колонок використовують флорисил і хроматон з нанесеною силіконовою фазою SE-30 (1—4 %). Детектування проводять при температурі термостата колонок 255 °C.

Дослідження біологічного матеріалу на наявність синтетичних піретроїдів

Описані нижче методики виділення зазначених речовин з об'єктів біологічного походження та дослідження одержаних витяжок запропонували Е.Б.Мужановський, А.Ф.Фартушний і А.П.Сухін [6].

Методика виділення з біологічного матеріалу. До 50 г подрібненої печінки додають по 50 мг кожних пестицидів, через одну добу додають по 100 мл 96 % етанолу і настоюють протягом години при періодичному перемішуванні. Суміш центрифугують 20 хв при 3000 об/хв, центрифугат відокремлюють і збовтують з 50 мл води і хлороформу. Після розділення фаз хлороформний шар відокремлюють і впарюють до об'єму 5 мл. Сконцентровані витяжки пропускають через скляну колонку (висота 25 см, діаметр 1 см) з краном в нижній частині. Колонку заповнюють силікагелем КСК до висоти 10 см. Зверху на силікагель наносять 2 г безводного натрію сульфату. У верхню частину колонки заливають сконцентровану витяжку і за допомогою крана регулюють її вихід (40—50 крапель у хвилину). Екстрагентом є 96 % етанол. Повноту елюювання контролюють відповідними якісними (кольоровими) реакціями на ту або іншу речовину. Елюат випарюють до об'єму 2 мл і піддають подальшому дослідженню.

Кольорові реакції. Краплю концентрованої витяжки випаровують у фарфорових чашках. До сухих залишків додають по краплі одного з реактивів: реагенту Драгендорфа в модифікації Мунье, реагенту Маркі, концентрованої сульфатної кислоти, насиченого розчину натрію періодату в концентрованій сульфатній кислоті, 1 % розчинів п-диметиламінобензальдегіду (п-ДАБА) і резорцину в концентрованій сульфатній кислоті, реагенту Манделіна, лужного розчину діазотованого о-діанізидину.

З витяжками проводять реакцію діазотування. Сухий залишок розчиняють в 1 мл 6 н. розчину хлоридної кислоти, кип'ятять на електричній плитці 1—2 хв, охолоджують 15 хв у морозильній камері холодильника, змішують з 0,5 мл діазотуючої суміші (суміші рівних кількостей 6 % розчину натрію нітрату і калію броміду), знову охолоджують у морозильній камері холодильника протягом 30 хв. Додають 1 мл 10 % розчину сечовини, через 15 хв — 1 мл 1 % розчину 1-нафтолу в 96 % етанолі і 30 % розчині гідроксиду натрію до pH 9—10 за універсальним індикаторним папірцем.

При наявності в препараті ароматичної аміногрупи спостерігають відповідне забарвлення. При відсутності цих груп проводять нітрування і відновлення порошком цинку. Для цього до залишку додають 5 крапель 10 % розчину амонію нітрату в концентрованій сульфатній кислоті і нагрівають на електричній плитці до виникнення жовтого забарвлення. До продукту, що утворився, додають 2 мл 6 н. розчину хлоридної кислоти і 0,1 г порошку цинку. Через 30 хв суміш фільтрують. З фільтратом проводять реакцію діазотування.

Результати кольорових реакцій показують, що для кожної речовини характерне те або інше забарвлення. Так, наприклад, аріво дає забарвлення з десятма переліченими в таблиці реактивами, в той час як біфетрин тільки з чотирма реактивами. Препарат коба дає зелене забарвлення з реактивом Драгендорфа і характерні забарвлення з реактивом Маркі, концентрованою сульфатною кислотою, резорцином у концентрованій сульфатній кислоті, діазотованим о-діанізидином.

Ідентифікація пестицидів за допомогою хроматографії у тонкому шарі сорбенту

Як системи розчинників використовують:

I — хлороформ—метанол—25 % розчин аміаку (31:8:1);

II — толуол—ацетон—96 % етанол—25 % розчин аміаку (45:45:7:3);

III — бензол—96 % етанол (8:2);

IV — етилацетат—ацетон—вода (4:5:1).

Пластиинки проявляють модифікованим за Муньє реактивом Драгендорфа і 0,05 % розчином бромфенолового синього (БФС). Реактив готують з двох розчинів:

- а) 50 мг БФС розчиняють у 10 мл ацетону;
- б) 0,5 г срібла азотнокислого розчиняють у 20 мл води і додають 60 мл води.

Розчин б додають до розчину а і доводять до 100 мл ацетоном. При обробці БФС пластиинку знебарвлюють 2 % розчином лимонної кислоти. З реактивом Драгендорфа піретроїди дають оранжеві плями, з БФС — чорні або сірі плями після опромінення пластиинки в УФ-світлі (254 нм) протягом 20 хв і зняття фону 2 % розчином лимонної кислоти.

Метод газорідинної хроматографії. Для газорідинної хроматографії використовують набивні та капілярні колонки. Розділення проводять на рідких нерухомих фазах: SE-30, OV-25, OV-101, OV-210, OV-202, NA-30 з використанням полуменево-іонізаційного детектора або детектора по захопленню електронів. Хроматографічний аналіз проводиться при температурі термостата колонок 205—250 °C.

Нижня межа визначення — 0,05—0,005 мг/кг.

Для аналізу синтетичних піретроїдів також використовують метод високоекспективної рідинної хроматографії з ультрафіолетовим детектором.

Висновок

Наведені загальна характеристика пестицидів, які належать до групи синтетичних піретроїдів, а також хімічні властивості, застосування, класифікація, токсичність, санітарно-гігієнічні показники, перетворення і залишки в навколошньому середовищі, метаболізм і виведення з організму, механізм токсичної дії, виділення з об'єктів дослідження та методи аналізу синтетичних піретроїдів.

1. Андреева Л.Н., Перлова Т.Г., Промоненков В.К. Пиретроиды. Химико-технологические аспекты / Под ред. В.К.Промоненкова. — М., 1992. — С. 36—66.
2. Васильев В.П., Дмитренко П.А., Кавецкий В.Н. и др. Справочник по контролю за применением средств химизации в сельском хозяйстве / Под ред. В.П.Васильева. — К.: «Урожай», 1989. — 160 с.
3. Горбачева А.Н., Орлова А.М. // Суд.-мед. экспертиза. — 1999. — № 4 — С. 32—37.
4. Клисенко М.А., Александрова Л.Г., Демченко В.Ф. та ін. Аналітична хімія залишкових кількостей пестицидів. — К., 1999. — 238 с.
5. Методы определения микроколичеств пестицидов в продуктах питания, кормах и внешней среде: Справочник / Сост. М.А.Клисенко, А.А.Калинина, К.Ф.Новикова и др. — М.: «Колос», 1992. — Т. 1. — 568 с.; М.: Агропромиздат, 1992. — Т. 2. — 416 с.
6. Мужановский Э.Б., Фартушный А.Ф., Сухин А.П. // Суд.-мед. экспертиза. — 1998. — № 3. — С. 20—22.
7. Справочник по пестицидам (гигиена применения и токсикология) / Под ред. А.В.Павлова. — К.: «Урожай», 1986. — 432 с.
8. Химическая энциклопедия: В 5 т. / Под ред. И.Г.Киунянц и др. — М.: Большая рос. энциклопедия, 1992.
9. George W. Ware. An Introduction to Insecticides (3rd edition). — <http://www.ipmworld.umn.edu/chapters/ware.htm>.
10. Mohamed Isa Abd Majid. PhD Pyrethrins and Synthetic Pyrethroids Poisoning. — The Professional Bulletin of The National Poison Centre, Malaysia. — PRN 8099, Number 28, June 2000 (ISSN 1394-5246).

Надійшла до редакції 05.07.2004.

M.M.Кучер

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И МЕТОДЫ АНАЛИЗА СИНТЕТИЧЕСКИХ ПИРЕТРОИДОВ — НОВОЙ ГРУППЫ ИНСЕКТИЦИДОВ

Приведены общая характеристика пестицидов, которые принадлежат к группе синтетических пиретроидов, а также химические свойства, применение, классификация, токсичность, санитарно-гигиенические показатели, превращения и остатки в окружающей среде, метаболизм и выведение из организма, механизм токсического действия, выделение с объектов исследования и методы анализа синтетических пиретроидов.

**GENERAL DESCRIPTION, TOXICOLOGICAL IMPORTANCE
AND METHODS OF ANALYSIS OF SYNTHETIC PYRETHROIDS —
THE NEW GROUP OF INSECTICIDES**

SUMMARY

In article is presented a general description of group of synthetic pyrethroids pesticides. Are described chemical properties, applications, classification, sanitary-hygienic indexes, transformations and pollutants in environment, metabolism and elimination from organism, mechanism of toxic action, extraction from objects of investigation and methods of analysis of synthetic pyrethroids.

УДК 615.456.6:615.015.154

**А.М.ДАШЕВСЬКИЙ, канд. фармац. наук, В.А.ЗАГОРІЙ, д-р фармац. наук, проф.,
В.Є.БУЦЬКА, канд. фармац. наук**

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

**ПАРЕНТЕРАЛЬНІ ПОЛІМЕРНІ СИСТЕМИ З КОНТРОЛЬОВАНИМ
ВИВІЛЬНЕННЯМ АКТИВНОЇ СУБСТАНЦІЇ**

ПОВІДОМЛЕННЯ І

Лікарські форми та методи їх виготовлення

Застосування субкутанних імплантованих лікарських форм, до складу яких входили аравійська камедь та атропін, вперше було запропоновано ще у 1861 р. Майже через сторіччя цю концепцію було доповнено аспектом, який передбачає використання імплантатів для пролонгованого вивільнення лікарської речовини [16]. Перевагами парентеральних систем з контролюванням вивільненням лікарської речовини є низькі флуктації рівня активної субстанції у крові та забезпечення терапевтичного рівня активної субстанції протягом тривалого терміну.

Завдання щодо створення парентеральних лікарських форм з пролонгованим вивільненням активної субстанції можуть вирішуватися шляхом формування слаборозчинних комплексів [5], про-ліків [40], застосування носіїв з високою в'язкістю [18], неводних рідин [3, 17, 35], суспензій [23, 42], емульсій [21], спеціальних пристройів [39] тощо. Системи доставки лікарської речовини на базі полімерних носіїв за останніх три десятиріччя привернули надзвичайно велику увагу як академічних кіл, так і представників фармацевтичної індустрії [2, 8, 9].

Парентеральні лікарські форми

Усі сучасні лікарські форми з контролюванням вивільненням активної субстанції за ознакою дискретності можна поділити на дві групи: моно- та мультипартикулярні. До перших за цією схемою слід віднести такі, функціональна одиниця яких включає всю дозу лікарської речовини і, не розпадаючись в організмі, миттєво вивільняє лікарську субстанцію за певним механізмом. Серед пероральних лікарських форм такими є матриксні та покриті таблетки, м'які та жорсткі желатинові капсули, а серед парентеральних — імплантати. Головною ознакою мультипартикулярних лікарських форм є розподілення однієї дози лікарської речовини на окремих численних мікроносіях. В організмі вивільнення лікарської речовини відбувається з кожного носія незалежно, що забезпечує високу відтворюваність вивільнення. До цієї категорії лікарських форм можна віднести пероральні мікрогранули та парентеральні полімерні мікрочастинки. Принципово монопартикулярні лікарські форми, з точки зору виробництва,

є більш простими, ніж мультипартикулярні, проте вони мають значні переваги стосовно коливань профілів вивільнення лікарської речовини.

За ознакою розчинності полімерного носія в біологічному середовищі парентеральні депо препарати можна поділити на такі, що не розчиняються (біонерозчинні) або розчиняються (біорозчинні), що звичайно залежить від хімічного складу та властивостей полімерів. Ці характеристики зумовлюють особливості виготовлення, дозування та призначення парентеральних депо препаратів, а вибір полімерного носія, який зумовлює тривалість вивільнення, відбувається згідно з фармакотерапевтичними потребами.

Імплантати

Імплантати являють собою жорсткі полімерні палички циліндричної форми, діаметром 1—3 мм, завдовжки до 10 см, активна речовина в них диспергована в полімерній матриці. Виготовлення імплантатів забезпечується методами екструзії, пресування та виливання. Імплантация відбувається за допомогою одноразових аплікаторів (схожих на шприц). Залежно від полімерного носія імплантати можуть розчинятися або не розчинятися в організмі. Останні потребують видалення шляхом хірургічного втручання після того, як закінчиться вивільнення лікарської речовини.

До нерозчинних відносяться контрацептивні імплантати етоногестрелу (Implanon®) та левоноргестрелу (Norplan®). Полімерним носієм в Implanon® є співполімер етилену та вінілацетату з двошаровою морфологією. Імплантат виготовлений із співполімеру, що містить 28 % вінілацетату у внутрішньому шарі та 14 % у зовнішньому. Полімерним носієм у Norplan® є співполімер полідиметилсилоксану та метилвінілсилоксану. Активні субстанції в обох зразках вивільнюються за законами дифузії поступово протягом трьох та п'яти років відповідно (табл. 1).

Поступове вивільнення лікарської речовини з імплантату Viadur™ відбувається за принципом осмотичного тиску. Всмоктування води осмотичними таблетками з навколоишнього середовища контролюється поліуретановою мем-

Таблиця 1

Лікарські препарати у формі імплантатів з контролюваним вивільненням активної субстанції

Препарат/ фірма	Активна субстанція, доза	Призначення	Термін дії	Полімерний носій
Implanon®, Nourypharma	Етоногестрел, 68 мг	Контрацепція	3 роки	Співполімер етилену та вінілацетату*
Norplan®, Wyeth	Левоноргестрел, 70 мг	Те ж	5 років	Співполімер полідиметилсилоксану та метилвінілсилоксану
Viadur™, Bayer	Лейпролід ацетат, 72 мг	Гормонозалежна карцинома простати	12 місяців	Пристрій
Profact® Depot, Suprefact® Depot, Aventis	Бузерелін, 6,6 та 9,9 мг	Те ж	2—3 місяці	Співполімер гліколевої та молочної кислот (75:25)
Zoladex®, Zoladex® gyn, Astra Zeneca	Гозерелін, 3,6 та 10,8 мг	Гормонозалежна карцинома простати, ендометріоз	1 і 3 місяці**	Співполімер гліколевої та молочної кислот (50:50)
Ocusert Pilo 20, 40, Akorn	Пілокарпін, 20 та 40 мг	Глаукома	7 днів	Співполімер етилену та вінілацетату
Atridox®, Atrix Laborotories	Доксициклін 42,5 мг	Хронічний періодонтит	Те ж	Полі-D,L-лактид

*Вміст вінілацетату становить 28 % у внутрішньому та 14 % у зовнішньому шарі.

**Залежно від дози.

браною. Під впливом осмотичного тиску поршень поступово вищтовхує розчин лікарської речовини з резервуару через поліетиленовий регулятор (рис. 1).

Зразками імплантатів, що розчиняються, є Profact® Depot та Zoladex® (табл. 1), полімерними носіями в яких є співполімер гліколевої та молочної кислот. Після введення активна субстанція вивільняється переважно за законами дифузії, тому що спочатку співполімери не розчиняються у водному середовищі. Внаслідок гідролізу та деполімеризації відбувається ерозія полімерної матриці, що сприяє подальшому вивільненню лікарської речовини, і до закінчення терміну дії полімерна матриця майже повністю розчиняється (детальніше процеси еrozії та вивільнення будуть описані в наступному повідомленні). Повна еrozія імплантату є важливою перевагою, оскільки відпадає потреба в його хірургічному видаленні.

Подібним до вищезазначених імплантатів є кон'юнктивний інсерт Ocusert® Pilo, діючу речовиною якого є пілокарпін, який на відміну від імплантатів Ocusert® легко вводиться під кон'юнктиву ока.

Мікрокапсули

На початку 60-х років ХХ ст. у технічній літературі з'явився термін «мікрокапсулювання», що означає нанесення оболонок на тверді або рідкі речовини з кінцевим продуктом — мікрокапсулами розміром 1—1000 мкм.

З розширенням асортименту лікарських засобів внаслідок запровадження цього принципу, а також з розвитком методів мікрокапсулювання з'явилися полімерні носії, для яких термін «мікрокапсули» вже не відбиває морфологічних особливостей. У медичній літературі термін «мікрокапсули» дуже поширений в широкому сенсі (тобто включає всі мікроносії), але не є точним для морфологічної класифікації і, насамперед, для характеристики механізмів вивільнення активної речовини. Мікрокапсулами у вузькому сенсі називають частинки резервуарного типу, що містять усередині принаймні один шар активної (закапсульованої) речовини, яка покрита одним полімерним або ліпідним шаром (оболонкою) (рис 2.1). Більш складні системи можуть містити кілька таких шарів. Мікрочастинки матричного типу, де активна речовина розчинена і являє собою тверді розчини або гомогенно диспергована в полімерному носії, прийнято називати мікросферами (рис. 2.2). Але слід зазначити, що мікрочастинки матричного типу не завжди ідеальної сферичної форми, наприклад, якщо вони отримані шляхом подрібнення полімерних плівок [14].

В літературі описана значна кількість методів мікрокапсулювання [1, 14], які можуть бути застосовані залежно від мети, властивостей та кількісного співвідношення полімерного матеріалу та речовини, що капсулюється, апаратурних можливостей, питань охорони навколошнього середовища і багатьох інших факторів. У даному огляді ми обмежимося лише характеристикою методів мікрокапсулювання, що застосовуються у виробництві парентеральних депо препаратів.

Метод упарювання розчинника.

Цей метод ґрунтуються на принципі формування емульсії. Дисперсійною

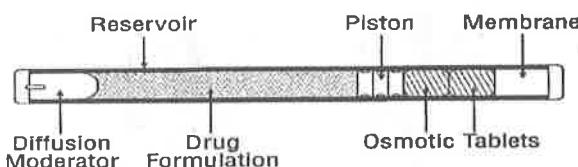


Рис. 1. Viadur™ (імплантат лейпролід ацетату):
 Diffusion moderator — поліетиленовий регулятор вивільнення;
 Reservoir — титановий резервуар 4 × 45 мм;
 Drug formulation — лікарська речовина (72 мг лейпролід ацетату, розчинені у 104 мг диметилсульфоксиду);
 Piston — еластомерний поршень;
 Osmotic tablets — осмотичні таблетки (містять натрій хлорид, натрій карбоксиметилцелюзу, полівінілпіролідон, магнію стеарат, стерильну воду);
 Membrane — поліуретанова мембрана;
 Загальна вага — приблизно 1,1 г.



Рис. 2. Морфологія полімерних мікрочастинок:
 1 — резервуарний тип — мікрокапсули; 2 — матричний тип — мікросфери: а — тверді розчини, б — тверді дисперсії

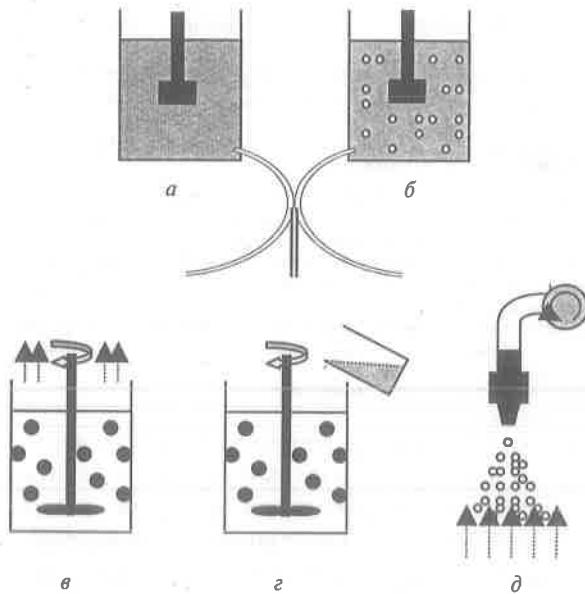


Рис. 3. Схематичне зображення методів мікрокапсулювання:

а — розчини або дисперсія лікарської речовини; *б* — первинна емульсія в розчині полімеру; *в, г, д* — методи мікрокапсулювання: *в* — упарювання розчинника, *г* — коацервація, *д* — висушування розпиленням

нікапсулюється водний розчин активної субстанції, що дозволяє отримувати мікрокапсули, близькі за морфологією до мікрокапсул резервуарного типу. Після затвердіння полімерних частинок їх сушать для видалення води з внутрішнього шару. За цим методом, наприклад, отримують Enantone® depot [15, 29].

Метод коацервації та розділення фаз. Головною ознакою методу коацервації та розділення фаз є зниження розчинності полімеру під впливом певних зовнішніх факторів: введення електролітів (проста коацервація) та поліелектролітів (складна коацервація), зміна pH розчину, введення осаджувача тощо [1, 14]. Для надання полімерним коацерватам (досить рідинним) сферичної форми цей процес відбувається при інтенсивному перемішуванні.

Практичного значення для промислового капсулювання із застосуванням співполімеру гліколевої та молочної кислот, наприклад, для виготовлення Decapeptyl® depo, набув метод поступового введення ініціатора розділення фаз. Формування емульсії відбувається так само, як при методі, наведеному у передньому підрозділі, але виділення полімерної фази відбувається при введенні в систему силіконового масла, що є сумісним з розчинником (дихлорметаном) і не є розчинником для полімеру. Після досягнення критичної концентрації цієї рідини в системі і за умов безперервного перемішування відбувається формування сферичних мікрокапсул та їх затвердіння (рис. 3*г*).

Метод висушування розпиленням. Цей метод знайшов широке розповсюдження при виробництві допоміжних (неактивних) фармацевтичних речовин для формування частинок сферичної форми, які забезпечують високу сипкість матеріалу, а отже, і ефективність у виробництві твердих лікарських форм (наприклад, у виробництві лактози для прямого пресування — Flowlac®).

фазою є розчин полімеру в органічній рідині, яка несумісна (або парціально сумісна) з дисперсійним середовищем (для виробництва парентеральних депо препаратів — це найчастіше вода). При цьому активна речовина розчинена або диспергована в полімерному розчині (рис. 3*а*). Після формування емульсії органічний розчинник упарюють при безперервному перемішуванні для протидії коалесценції крапель (часто застосовують також стабілізатори). Внаслідок вивітрювання розчинника полімер концентрується і поступово твердіє, включаючи речовину, що капсулюється (рис. 3*в*).

Модифікацією мікрокапсулювання за методом упарювання розчинника, яка забезпечує ефективне капсулювання також водорозчинної емульсії типу В/М/В. При цьому первинна емульсія (В/М) формується з водного розчину активної речовини (дисперсійна фаза) і розчину полімеру в органічному розчиннику, таких як дихлорметан, етилацетат та ін. (дисперсійне середовище) (рис. 3*б*). Потім ця первинна емульсія диспергується у водному розчині з формуванням складної емульсії типу В/М/В. Подальше упарювання розчинника і затвердіння полімерних капсул відбувається за вже описаною схемою (рис. 3*в*). Таким чином, при цьому капсулюється водний розчин активної субстанції, що дозволяє отримувати мікрокапсули, близькі за морфологією до мікрокапсул резервуарного типу. Після затвердіння полімерних частинок їх сушать для видалення води з внутрішнього шару. За цим методом, наприклад, отримують Enantone® depot [15, 29].

Таблиця 2

Лікарські препарати у формі мікрокапсул з контролюваним вивільненням активної субстанції

Препарат/ фірма	Активна субстанція, доза	Призначення	Термін дії	Полімерний носій
Decapeptyl®, Decapeptyl® gyn, Ferring	Трипторелін, 3,75 мг	Гормонозалежна карцинома простати, ендометріоз	28 днів	Співполімер гліколевої та молочної кислот (50:50)
Enantone®, Enantone® gyn, Takeda	Лейпрорелін, 3,75 мг	Те ж	1 місяць	Співполімер гліколевої та молочної кислот (25:75)
Trenantone®, Trenantone®, gyn, Takeda	Лейпрорелін, 10,72 мг	»	3 місяці	Полі-D,L-лактид
Parlodel® LA, Novartis Pharma	Бромокріптин	»	Те ж	Те ж
Sandostatin® LAR, Novartis Pharma	Октреотид, 10, 20 та 30 мг	Гормонозалежні пухлини ШКТ, акромегалія	1 місяць	Співполімер гліколевої та молочної кислот (45:55)

Полімерні мікрочастинки *Parlodel*[®] для парентерального застосування також виготовляються методом висушування розпиленням. При цьому розчин полімеру в аполярному органічному розчиннику, який також містить активну речовину, розпорощується в потоці підігрітого повітря. В результаті краплинки аерозолю миттєво висихають і полімерні частинки зберігають сферичну форму (рис. 3д).

In situ* імплантати

Останнім часом для спрощення виробництва і полегшення процесу імплантації систем для доставки лікарської субстанції запропоновані і вже знайшли місце на фармацевтичному ринку так званні «in situ імплантати». Головною ознакою таких систем є те, що до проведення ін'єкції полімерний розчин і лікарська речовина знаходяться в рідкому агрегатному стані і зберігаються в одноразових шприцах. Після ін'єкції (субкутанної, інтрамускулярної або інтра-гінгівальної) під впливом фізіологічних факторів полімер преципітує в місці ін'єкції і імплантат формується таким чином *in situ*. Наприклад, зміна температури (для терможелеутворювальних полімерів) та зміна pH (для pH-чутливих полімерів) є факторами, під впливом яких полімери змінюють розчинність або агрегатний стан [28, 32].

Температурна залежність розчинності деяких полімерів пов'язана з конформаційними змінами полімерних ланцюгів при зміні температури. Полімери при температурі нижче критичної є гідратованими і розчинними у воді, а з підвищеннем температури дегідратуються і втрачають розчинність [19, 20]. Серед полімерів з термозалежною розчинністю відомим є полі(*N*-ізо-пропіл)акриламід, який має досить низьку критичну температуру (25—32 °C), тобто преципітує при температурі тіла [32]. Термочутливими є комбінації поліетиленгліколю та співполімерів гліколевої та молочної кислот, які використовуються для конструкції біологічних тканин [19, 20], а також блочні співполімери поліетиленгліколю та поліпропіленгліколю, відомі під назвою Pluronic[®] або Poloxamer[®] [32].

In situ імплантати можуть бути сформовані також завдяки обміну розчинника при ін'єкції. При цьому розчинник для полімеру має бути водорозчинним і біосумісним. В місці ін'єкції розчинник зміщується з навколоишньою тканинною рідиною і поступово екстрагується у водне середовище. Полімер, який не є водорозчинним, преципітує з формуванням полімерної матриці.

* In situ (лат.) — в місці.

Важливим фактором є звичайно розчинник та його біосумісність. Серед таких речовин є N-метил-2-піролідон, 2-піролідон, диметилсульфоксид [10–12].

Перший комерційний продукт Atridox™ (доксициклін хіклат) був розроблений за цією технологією фармацевтичною компанією Atrix Laborotories і випущений на фармацевтичний ринок США у 1998 р. В одному шприці знаходиться 36,7 % розчин полі-D,L-лактиду в N-метил-2-піролідоні, а в іншому — ліофілізат доксицикліну хіклату (42,5 мг у перерахунку на доксициклін). Безпосередньо перед ін'єкцією обидва шприці з'єднуються за допомогою спеціального переходного пристрою і рідини мануально перекачуються кілька разів з одного шприца в другий для розчинення лікарської речовини (рис. 4).

Препарат призначений для ін'єкцій у перидонтальні кишени з вивільненням лікарської речовини впродовж семи днів. Компанією Atrix Laborotories запатентовані кілька систем доставки лікарської речовини, що ґрунтуються на цьому принципі [10–13, 37, 41].

Застосування водосумісних розчинників (N-метил-2-піролідон, 2-піролідон або диметилсульфоксид) призводить до того, що під час екстракції розчинника тканинною рідиною відбувається формування досить пористої структури, що спричиняє швидке (принаймні спочатку) вивільнення лікарської речовини. Щоб уникнути цих проблем, компанією Alza Drug Cooperation були запропоновані системи, які використовують розчинники з обмеженою розчинністю у воді. Розчинник у цьому разі екстрагується повільно, що приводить до формування більш щільної структури імплантату [25]. До категорії розчинників, що задовольняють цим вимогам, а також є біосумісними, належать і триетилцитрат, триацетин, бензилбензоат, етилбензоат та ін. [6].

Іншим прикладом систем для контролюваного вивільнення лікарської речовини є система SABER (Sucrose Acetate isoButyrate Extend Release), запропонована компанією Southern BioSystems. Цукрози ацетат ізобутират являє собою в'язку неполімерну рідину, яка і забезпечує поступове вивільнення лікарської речовини після ін'єкції [7, 30, 31, 36].

Стерилізація

Очевидно, що в разі вищеописаних парентеральних лікарських форм звичайна температурна стерилізація не може бути застосована через термічну лабільність як активної субстанції, так і полімерного носія.

Поряд з прийнятним, але надто складним асептичним виготовленням вживається розповсюджена в технології полімерів γ -стерилізація. Препарати зазвичай обробляються променем з енергією в 25 kGy (2 · 5 Mrad) [34]. Важливою перевагою цього методу є дуже глибоке проникнення при мінімальному збільшенні температури (не більше 5 °C) [4].

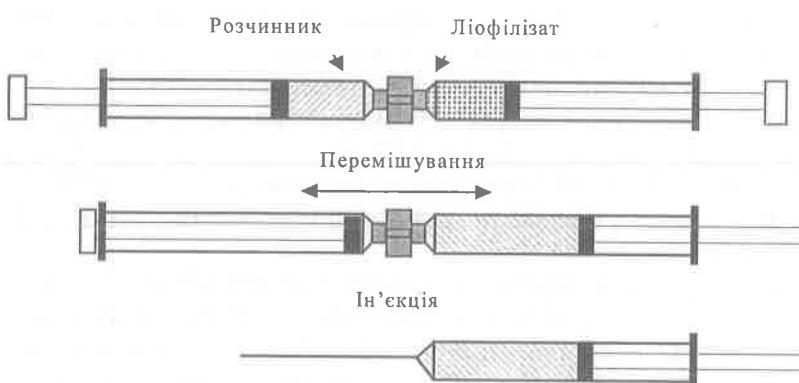


Рис. 4. Система подвійних шприців для редиспергування мікрокапсул або розчинення ліофілізату перед ін'єкцією

Питання впливу γ -радіації на фізико-хімічні властивості полімерних систем доставки лікарської речовини є дискусійним. З одного боку, загальноприйнятою думкою на сьогодні є факт радіолізу полімерних ланцюгів під впливом γ -радіації [38], що при-

зводить до зміни характеристик вивільнення лікарської речовини [26, 33]. З іншого боку, радіолізні пошкодження можна звести до мінімуму, підбираючи оптимальні умови стерилізації (проведення в безповітряній атмосфері та при низьких температурах, введення стабілізуючих добавок тощо).

Форми випуску

Щоб запобігти гідролітичній деполімеризації та з міркувань стабільності активної речовини, полімерні мікроносії треба зберігати в сухому і прохолодному місці. З іншого боку, перед проведенням ін'єкції необхідно редиспергувати їх у відповідній (переважно водній) рідині. Для запобігання мікробіологічній контамінації часто використовують подвійні шприци, в одному з яких зберігаються полімерні мікроносії (мікрочастинки), а в другому — рідина для ін'єкції. Безпосередньо перед ін'єкцією шприци з'єднуються, полімерні мікрочастинки редиспергуються почерговим перекачуванням рідини з одного шприца в другий і отримана суспензія вводиться як звичайна ін'єкція (рис. 4).

Висновки

З аналізу літературних джерел можна зробити ряд висновків:

1. Проблема пероральної біодоступності сучасних і високопотенційних ліків (протеїнової або пептидної природи) ще повністю не вирішена внаслідок високої протеолітичної активності ензимів і дуже низької здатності шлунково-кишкового тракту до всмоктування речовин пептидної природи.
2. Найближчим часом субстанції протеїнової природи призначатимуться переважно парентерально.
3. Парентеральні депо препарати, як системи контролюваної доставки лікарської речовини, і надалі матимуть значення і в таких напрямках медицини, як депамінова терапія мозку [27], імунізація [22] та вірусні антігени [24].

У наступному повідомленні будуть описані полімерні носії для парентеральних депо препаратів, механізми їх біодеградації та вивільнення лікарської речовини з носіїв.

1. Солодовник В.Д. Микрокапсулирование. — М.: Химия, 1980. — 216 с.
2. Allütman E., Leroux -C.R., Gurny R. // Adv. Drug. Del. Rev. — 1998. — Vol. 34, № 2—3. — P. 171—188.
3. Arakawa T., Kita Y., Carpenter J.F. // Pharm. Res. — 1991. — Vol. 8, № 3. — P. 285—291.
4. Boess C., Bugl K.W. // Drug Dev. Ind. Pharm. — 1996. — Vol. 22, № 6. — P. 495—529.
5. Brodbeck K.J., Shen T.T. Injectable depot gel composition and method of preparing the composition. United states Patent (US 6331311), 1997.
6. Brodbeck K.J., Shen T.T. Injectable depot gel composition and method of preparing the composition. International patent application (WO 98/27962), 1998.
7. Carrawas K.M., Sullivan S.A., Meado S.K. et al. // AAPS PharSci. Supplement. — 1999. — № 1. — P. 439.
8. Cleland J.L., Johnson O.L., Putney A.S. // Adv. Drug. Del. Rev. — 1997. — Vol. 28, № 1. — P. 71—84.
9. Couvreur P., Blanco-Prieto M.J., Puisieux F. et al. // Adv. Drug. Del. Rev. — 1997. — Vol. 28, № 1. — P. 85—96.
10. Dunn R.L., English J.P., Cowsar D.R. et al. Biodegradable in-situ forming implants and methods of producing the same. United States Patent (US 5278201), 1994 a; (US 5278202), 1994 b.
11. Dunn R.L., Tipton A.J., Menardi E.M. A biodegradable in-situ forming drug delivery system. // Proc. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. — 1991. — № 18. — P. 465—466.
12. Dunn R.L., Tipton A.J., Southard G.L. et al. Biodegradable system for regenerating the periodontium. United States Patent (US 5368859), 1994c; (US 5324519), 1994 d.
13. Dunn R.L., English J.P., Cowsar D.R. et al. Biodegradable in-situ forming implants and methods of producing the same. United States Patent (US 5733950), 1998.
14. Elkharraz K., Dashevsky A., Bodmeier R. // J. Microencapsulation. — 2003. — Vol. 20, № 5. — P. 661—673.
15. Fahr A., Kissel T. Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH / Ed. R.H. Müller, G.E. Hildebrandt. — Stuttgart, 1998. — P. 243—258.
16. Folkman J., Long D.M. // J. Surg. Res. — 1964. — Vol. 71. — P. 139—142.
17. Fransson J., Hallén D., Florin-Robertsson E. // Pharm. Res. — 1997. — Vol. 14, № 5. — P. 606—612.
18. Han H.-K., Amidon G.L. Target prodrug design to optimize drug delivery. Pharm. Sci. (online) <http://www.pharmsci.org.2> (1). — 2000.
19. Jeong B., Kim S.W., Bae Y.H. // Adv. Drug Del. Rev. — 2002. — Vol. 54, № 1. — P. 37—51.

20. Jeong, B., Gutowska A. Thermogelling biodegradable hydrogel with a wide range of duration. Proc. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. — 2001. — P. 279—280.
21. Kawakima K., Yoshikawa T., Moroto Y. et al. // J. Control. Rel. — 2002. — Vol. 81, № 1—2. — P. 65—74.
22. Kissel T., Li Y.X., Volland C. et al. // J. Control. Rel. — 1996. — Vol. 39, № 2—3. — P. 315—326.
23. Knepp V.M., Muchnik A., Oldmark S. et al. // Pharm. Res. — 1998. — Vol. 15, № 7. — P. 1090—1095.
24. Kreuter J., Liehl E., Berg U. et al. // Vaccine. — Vol. 6, № 3. — P. 253—256.
25. Lambert W.L., Peck K.D. // J. Control. Release. — 1995. — Vol. 33, № 1. — P. 189—195.
26. Mazuno M., Yoshida J., Sugita K. et al. // J. Clin. Biochem. Nutrit. — 1990. — Vol. 9, № 2. — P. 73—77.
27. McRac-Degueurce A., Hjorth S., Dillon D.L. et al. // Neurosc. Lett. — 1988. — Vol. 92, № 3. — P. 303—309.
28. Miyata T., Uragami T., Nakamae K. // Adv. Drug Del. Rev. — 2001. — Vol. 54, № 1. — P. 79—98.
29. Nixon J.R. Microencapsulaltung. — Marcel Dekker Inc., 1976. — 215 p.
30. Okumu F.W., Daugherty A., Dao L. et al. Evaluation of the SABER™ delivery system for sustained release of growth hormone-formulation design and in vivo assessment. Proc. Intern. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater. — 2001. — P. 1031—1032.
31. Okumu F.W., Daugherty A., Sullivan S.A. et al. Evaluation of the SABER™ as a local delivery system for rhVEGF formulation design and in vitro assessment. Sustained release of growth hormone-formulation design and in vivo assessment. Proc. Intern. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater. — 2000. — № 27. — P. 1028—1029.
32. Qiu Y., Park K. // Adv. Drug Del. Rev. — 2001. — Vol. 53, № 3. — P. 321—339.
33. Ravivarapu H., Moyer K.L., Dunn R.L. // J. Pharm. Sci. — 2000. — Vol. 89, № 6. — P. 732—741.
34. Sintzel M.B., Schwach-Abdellaoui K., Møller K. et al. // Int. J. Pharm. — 1998. — Vol. 175, № 2. — P. 165—176.
35. Stevenson C.L. // Curr. Pharm. Biotechnol. — 2000. — Vol. 1, № 2. — P. 165—182.
36. Sullivan S.A., Carrawas K.M., Gibson J.W. et al. Formulation effects on controlled release of paclitaxel and other chemotherapeutic agents from a novel biodegradable delivery system. AAPS Annual Meeting Abstarets. — 1999. — Vol. 1, № 4.
37. Tipton A.J., Fujita S.M., Dunn R.L. Biodegradable in situ forming dressing. United States Patent (US 57924699), 1998.
38. Volland C., Wolf M., Kissel T. // J. Contr. Rel. — 1994. — Vol. 31, № 3. — P. 293—305.
39. Wright J.C., Leonard T., Stevenson S. et al. // J. Control. Rel. — 2001. — Vol. 75, № 1—2. — P. 1—10.
40. Yamaguchi Y., Takenaga M., Kitagawa A. et al. // J. Contol. Rel. — 2002. — Vol. 81, № 3. — P. 235—249.
41. Yewey G.L., Krinick N.L., Dunn R.L. et al. Liquid delivery compositions. United States Patent (US 5780044), 1998.
42. Yu L.X., Foster T.P., Sarver R.W. et al. // J. Pharm. Sci. — 1996. — Vol. 85, № 4. — P. 396—401.

Надійшла до редакції 28.05.2004.

A.H.Дашевский, В.А.Загорий, В.Е.Буцкая

**ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ СИСТЕМЫ
С КОНТРОЛИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ
АКТИВНОЙ СУБСТАНЦИИ**

Сообщение I

Лекарственные формы и методы их изготовления

Парентеральные препараты с контролируемым высвобождением активной субстанции могут быть созданы на основе как бионерастворяющихся, так и биорасторояющихся полимеров. Лекарственными формами являются имплантаты (в т.ч. *in situ* имплантаты), а также микрочастицы (микрокапсулы).

A.M.Dashevsky, V.A.Zagory, V.E.Butskaya

**PARENTERAL POLYMERIC SYSTEMS
WITH CONTROLLED RELEASE
OF A ACTIVE SUBSTANCE**

Report I

The dosage forms and methods of their manufacturing

SUMMARY

Parenteral formulations with controlled release of active substance can be manufactured on base of both non biodegradable and biodegradable polymers. Dosage forms are implants (including *in situ* implants) as well microparticles (microcapsules).

М.В. ОГЛОБЛІНА, провізор, Р.Б. ЛЕСИК, канд. фармац. наук, доц.

Луганський державний медичний університет,

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛІДИНУ

Стационарний рівень перекисної окисдації ліпідів (ПОЛ) в організмі підтримується збалансованим функціонуванням системи анти- і прооксидантів, у результаті чого реалізується оновлення складу і підтримка фізико-хімічних властивостей клітинних та субклітинних мембран, регулюються процеси енергозабезпечення клітин, їх поділ та інші біологічні ефекти. Дисбаланс у рівновазі між активністю антиоксидантної системи та інтенсивністю процесів ПОЛ викликає спонтанні ланцюгові реакції ліпідпереоксидації, які призводять до загибелі клітини [1, 9].

Для корекції окисдаційного стресу широко використовують природні та синтетичні антиоксиданти різної хімічної будови, які запобігають надмірній інтенсифікації процесів ПОЛ і стимулюють власну антиоксидантну систему організму [5]. Разом з тим, існуючі лікарські засоби антиоксидантного типу не завжди відповідають сучасним вимогам до такого типу препаратів, наприклад, їх клінічній ефективності та безпеці, що аргументує необхідність пошуку і впровадження нових антиоксидантів.

На сьогоднішній день спостерігається бурхливий розв'язок хімії та фармакології 4-тіазолідонів, що може привести до прогресивних змін у медичній практиці найбільш складних хворів цивілізації. За останні десятиріччя завдяки зусиллям численних наукових колективів значно розширено спектр фармакологічної активності 4-тіазолідонів (протипухлинна, протидіabetична, антимікробна активність тощо) при принципово нових механізмах реалізації ефекту [3]. Останнім часом з'явилися повідомлення про антиоксидантні властивості наведених гетероциклічних похідних. Так, антиоксидантний профіль відіграє суттєву роль у реалізації ефекту сучасного нестероїдного протизапального засобу Darbufelone (похідне 4-тіазолідону) [10]. Крім того, в результаті скринінгу серії мультизаміщених 5-ариліден-2,4-тіазолідиніонів, структурних аналогів Darbufelone, на моделі Cu^{2+} -ініційованої окисдації людських ліпопротеїнів низької щільності (low-density lipoproteins — LDL) ідентифіковано структуру-лідер, яка проявляє LDL-антиоксидантну активність у 9 разіввищу, ніж еталонний лікарський засіб пробукол [12]. Високий фармакологічний потенціал 4-тіазолідонів та споріднених гетероциклічних систем став одним з аргументів для планування і реалізації наукової програми Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького та Луганського державного медичного університету з пошуку потенційних антиоксидантів, церебропротекторів та антигіпоксантів [3, 4].

Метою наведеного фрагменту зазначеного наукового проекту було скринінгове дослідження антиоксидантної активності (АОА) деяких похідних тіазолідину в модельних дослідах.

Матеріали та методи дослідження

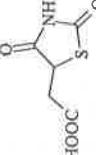
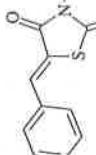
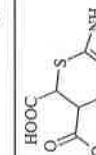
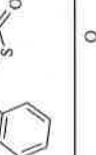
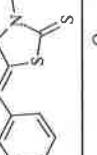
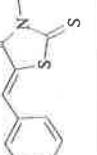
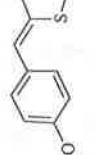
У скринінгових дослідженнях використано 12 оригінальних похідних тіазолідину, вибір яких здійснено за допомогою методології віртуального скринінгу [8].

Антиоксидантну активність сполук вивчали в дослідах *in vitro* за допомогою методу неферментативного ініціювання ПОЛ, а також за ступенем інгі-

5 Таблиця 1

*Антиоксидантна активність похідних тіазолідину *in vitro* при Fe^{2+} -ініційованому ПОЛ (n=6)*

		Термін дослідження							
		15 хв			30 хв			60 хв	
Спонук або стадонний препарат		ТБК-реактант, нмоль/мл	АОА, %	ТБК-реактант, нмоль/мл	АОА, %	ТБК-реактант, нмоль/мл	АОА, %	ТБК-реактант, нмоль/мл	АОА, %
Контроль		192,00±0,12	—	239,30±8,54	—	282,01±0,15	—	—	—
Кислота аскорбінова		54,40±2,18 ($p_1 < 0,001$)	71,60±1,14	82,20±1,96 ($p_1 < 0,001$)	67,90±0,76	98,20±1,35 ($p_1 < 0,001$)	65,10±0,48	—	—
Les-1		43,80±2,57 ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,05$)	75,50±1,42 ($p_1 > 0,05$)	75,80±1,96 ($p_1 < 0,001$, $p_2 > 0,05$)	67,00±0,86 ($p_2 > 0,05$)	116,40±3,47 ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,01$)	58,70±1,23 ($p_2 < 0,001$)	—	—
Les-2		77,98±1,96 ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$)	56,50±1,10 ($p_2 < 0,001$)	108,93±2,34 ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$)	52,70±1,00 ($p_2 < 0,001$)	169,82±3,20 ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,01$)	39,70±1,14 ($p_2 < 0,001$)	—	—
Les-3		114,30±2,57 ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,01$)	36,20±1,42 ($p_2 < 0,001$)	172,00±2,50 ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,001$)	25,40±1,10 ($p_2 < 0,001$)	253,10±2,18 ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$)	10,20±0,76 ($p_2 < 0,001$)	—	—
Les-13		23,52±2,13 ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,01$)	87,70±1,12 ($p_2 < 0,001$)	35,25±1,43 ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,01$)	86,20±0,56 ($p_2 < 0,001$)	57,67±2,33 ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,01$)	79,50±0,84 ($p_2 < 0,001$)	—	—
Контроль		143,50±6,28	—	223,06±3,14	—	253,80±4,79	—	—	—
α -Токоферол		104,60±1,35 ($p_1 < 0,001$)	18,30±1,05	178,40±2,17 ($p_1 < 0,001$)	17,60±0,39	226,30±2,66 ($p_1 < 0,001$)	12,60±1,37	—	—
Les-4		132,45±2,70 ($p_1 > 0,05$, $p_3 < 0,001$)	13,70±1,73 ($p_3 < 0,05$)	216,80±2,57 ($p_1 > 0,05$, $p_3 < 0,001$)	5,90±1,12 ($p_3 < 0,001$)	247,80±2,70 ($p_1 > 0,05$, $p_3 < 0,001$)	3,30±1,05 ($p_3 < 0,001$)	—	—

Les-5		124,92±1,43 ($p_1 > 0,05$, $p_3 < 0,001$)	20,80±1,87 $p_3 > 0,05$	210,40±2,57 ($p_1 > 0,05$, $p_3 < 0,001$)	8,70±1,12 ($p_3 < 0,001$)	240,30±2,18 ($p_1 > 0,05$, $p_3 < 0,001$)	6,25±0,85 ($p_3 < 0,01$)
Les-6		83,30±2,34 ($p_1 < 0,001$, $p_3 < 0,001$)	45,80±1,53 ($p_1 < 0,001$, $p_3 < 0,001$)	136,70±4,27 ($p_1 < 0,001$, $p_3 < 0,001$)	40,60±1,83 ($p_1 < 0,001$)	169,80±2,18 ($p_1 < 0,001$, $p_3 < 0,001$)	33,70±0,85 ($p_3 < 0,001$)
Les-7		113,20±1,35 ($p_1 > 0,05$, $p_3 < 0,01$)	27,00±1,41 ($p_1 < 0,01$)	190,10±2,70 ($p_1 < 0,001$, $p_3 < 0,05$)	17,50±1,18 ($p_1 > 0,05$)	216,80±2,57 ($p_1 < 0,001$, $p_3 < 0,05$)	15,40±1,00 ($p_3 > 0,05$)
Les-8		88,60±5,34 ($p_1 < 0,001$, $p_3 < 0,05$)	30,80±4,16 ($p_1 < 0,05$)	155,90±8,38 ($p_1 < 0,001$, $p_3 < 0,05$)	28,30±3,84 ($p_1 < 0,05$)	207,60±6,28 ($p_1 < 0,01$, $p_3 < 0,05$)	14,80±2,11 ($p_3 > 0,05$)
Les-10		83,30±4,05 ($p_1 < 0,001$, $p_3 < 0,01$)	35,00±3,16 ($p_1 < 0,01$)	170,50±3,84 ($p_1 < 0,001$, $p_3 > 0,05$)	21,70±1,76 ($p_1 < 0,05$)	196,50±2,70 ($p_1 < 0,001$, $p_3 < 0,01$)	19,20±1,40 ($p_3 < 0,01$)
Les-11		132,40±2,70 ($p_1 > 0,001$, $p_3 < 0,001$)	13,80±1,74 ($p_1 < 0,05$)	200,80±2,70 ($p_1 < 0,01$, $p_3 < 0,001$)	7,70±1,24 ($p_1 < 0,001$)	262,80±2,86 ($p_1 > 0,05$, $p_3 < 0,001$)	2,35±1,05 ($p_3 < 0,001$)
Les-12		99,30±2,18 ($p_1 < 0,001$, $p_3 > 0,05$)	35,30±1,41 ($p_1 < 0,001$)	145,20±6,33 ($p_1 < 0,001$, $p_3 < 0,01$)	33,30±2,89 ($p_1 < 0,01$)	201,90±7,16 ($p_1 < 0,001$, $p_3 < 0,05$)	29,70±0,53 ($p_3 < 0,001$)

Примітка. p_1 — порівняння з контролем, p_2 — порівняння з аскорбіновою кислотою, p_3 — порівняння з α -токоферолу анетатом.

бування супероксидрадикала, що значною мірою підвищує інформативність одержаних результатів і розширяє межі їх біологічного трактування. Як субстрат (метод неферментативного ініціювання ПОЛ) використано суспензію яєчних ліпопротеїдів, яку одержали шляхом гомогенізації яєчного жовтка з фосфатним буфером (рН 7,4). Досліджувані сполуки додавали до суспензії в концентрації 10^{-3} моль/л. Вільнорадикальну реакцію індукували 0,7 % розчином $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ [7]. Інкубаційну суміш поміщали в термостат при $t = 37^\circ\text{C}$. Дослідження проводили в динаміці через 15, 30 і 60 хв з моменту початку СРО. При цьому ланцюгову реакцію зупиняли введенням в модельну систему 25 % трихлороцтової кислоти, яка вміщувала 2,5 мг/100 мл трилону Б, необхідного для зв'язування Fe^{2+} .

Інтенсивність перебігу процесів ПОЛ у модельній системі оцінювали за концентрацією ТБК-реактантів з урахуванням коефіцієнта молярної екстинкції [2], а АOA (у відсотках) визначали за формулою [6]

$$AOA = (\Delta_k - \Delta_o) / \Delta_k \cdot 100\% ,$$

де Δ_k — вміст ТБК-реактантів у контрольній пробі, нмоль/мл;

Δ_o — вміст ТБК-реактантів у дослідній пробі, нмоль/мл.

Індукцію супероксидрадикала при досліженні АOA похідних тіазолідину проводили шляхом аутооксидації адреналіну в адренохром у лужном середовищі [11]. Як еталонні препарати використано класичні антиоксиданті: для водорозчинних сполук — кислоту аскорбінову, а для жиророзчинних — α -токоферолу ацетат [1]. Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою t-критерію Стьюдента.

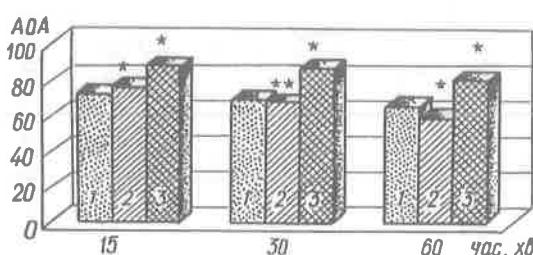
Результати та їх обговорення

Експериментальні результати АOA похідних тіазолідину в умовах Fe^{2+} -ініційованого ПОЛ наведено в табл. 1. При внесенні в модельну систему Les-4, Les-11 і Les-5 рівень ТБК-активних продуктів до 15 хв спостереження становив 132,45, 132,40 і 124,92 нмоль/мл відповідно, що дещо вище показників, зареєстрованих у контролі ($p > 0,05$). До 60 хв концентрація кінцевих продуктів ліпідпереоксидації, які визначаються в середовищі інкубації, має тенденцію до зростання і знаходиться практично на рівні контрольної серії.

Високу АOA проявили сполуки Les-3, Les-12, Les-8 і Les-10, при цьому рівень ТБК-активних продуктів у всіх термінах дослідження в 1,5 раза нижчий ($p < 0,05$), ніж у контролі. При цьому слід відзначити, що АOA цих сполук у 2–2,5 раза ($p < 0,05$) перевищує активність, яка рееструється при внесенні в модельну систему класичного жиророзчинного АО α -токоферолу ацетату. Подібну з еталонним препаратом АOA проявляє сполука Les-7.

Найбільш виражені антиоксидантні властивості на моделі неферментативного ініціювання СРО реалізують сполуки Les-1, Les-2, Les-6 та Les-13, які вже

на 15 хв дослідження зменшують рівень ТБК-реактантів у модельних системах на 77,2, 59,8, 76,14 і 87,75 % відповідно порівняно з контрольною серією. Серед активних сполук особливо слід виділити сполуки Les-1 та Les-13. Сполука Les-13 (рис.) протягом усього періоду дослідження максимально реалізує властивість протидіяти процесу ініціації ПОЛ. На відміні від Les-13 Les-1 до 60 хв з моменту внесення в систему Fe^{2+} демонструє активність дещо нижчу, ніж у референтного препарату.



Динаміка зміни АOA найактивніших сполук і препарату порівняння на моделі неферментативного ініціювання СРО:

1 — кислота аскорбінова, 2 — Les-1, 3 — Les-13

*Розбіжності достовірні з препаратом порівняння ($p < 0,01$).

**Розбіжності недостовірні з препаратом порівняння ($p > 0,05$).

На основі дослідження АОА сполук на моделі інгібування супероксид-радикала (табл. 2) встановлено, що 11 сполук з 12, які вивчалися, пригнічують процес генерації супероксидрадикала, а сполука Les-11 проявляє прооксидантний ефект (АОА становить $-8,3\%$). Les-4 та Les-8 незначно попереджують інгібування супероксидрадикала при показниках АОА 8,8 та 7,7 % відповідно. Для сполук Les-2 і Les-3 показник екстинкції при дослідженні ступеня інгібування супероксидрадикала становить 0,085 у.о. і 0,078 у.о. відповідно, що достовірно ($p < 0,001$) нижче від показників, які реєструються в контролі, і практично відповідає величинам показників кислоти аскорбінової.

Досить схожу властивість пригнічувати утворення супероксидрадикала при аутоокисації адреналіну проявили Les-5, Les-6, Les-7, Les-10 та Les-12, переважаючи при цьому ефект α -токоферолу ацетату в середньому у 2,5 раза ($p < 0,001$). Важливо відзначити, що на моделі інгібування супероксидрадикала найвища активність виявлена у сполук Les-1 і Les-13 (70,5 і 81,5 % відповідно), що вище показника АОА кислоти аскорбінової на 10,7 і 27,5 % (табл. 2).

Порівняльний аналіз АОА похідних тіазолідину на моделі неферментативного ініціювання ПОЛ і аутоокисації адреналіну в адrenoхром дозволяє припустити, що в основі можливого механізму антиоксидантної дії «структурно-лідера» Les-13 знаходиться властивість обривати ланцюг СРО на етапі інгібування супероксидного аніон-радикала (схеми 1, 2).

При аналізі скринінгових результатів у площині «структура—активність» слід відзначити, що суттєвої різниці в антиоксидантній активності між 2,4-тіазолідиніон-3-оцтовою (Les-2) та роданін-3-оцтовою (Les-3) кислотами не спостерігалось. Крім того, переміщення карбоксильної групи з положення 3 (Les-2) в положення 5 (Les-5) не впливає на величину досліджуваного ефекту.

Встановлено, що характер радикала в положенні 5 тіазолідинового кільця критично впливає на антиоксидантну активність сполук. Так, присутність метокси- і гідроксигруп у фенілметиліденовій компоненті (Les-11) на моделі

Таблиця 2

Антиоксидантна активність похідних тіазолідину *in vitro*
на моделі інгібування супероксидрадикала ($n=6$)

Сполука	Показник екстинкції, у.о.	АОА, %
Контроль	$0,195 \pm 0,005$	—
Еталон (кислота аскорбінова)	$0,068 \pm 0,003$ ($p_1 < 0,001$)	$63,90 \pm 1,62$
Les-1	$0,055 \pm 0,002$ ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,05$)	$70,50 \pm 1,25$ ($p_2 < 0,05$)
Les-2	$0,085 \pm 0,002$ ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$)	$54,70 \pm 1,04$ ($p_2 < 0,001$)
Les-3	$0,078 \pm 0,001$ ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,05$)	$58,70 \pm 0,56$ ($p_2 < 0,05$)
Les-13	$0,053 \pm 0,002$ ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$)	$81,50 \pm 1,36$ ($p_2 < 0,001$)
Контроль	$0,140 \pm 0,005$	—
Еталон (α -токоферол)	$0,130 \pm 0,002$ ($p_1 > 0,05$)	$10,60 \pm 1,58$
Les-4	$0,120 \pm 0,001$ ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$)	$8,80 \pm 1,21$ ($p_2 > 0,05$)
Les-5	$0,108 \pm 0,004$ ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$)	$22,50 \pm 2,86$ ($p_2 < 0,05$)
Les-6	$0,098 \pm 0,003$ ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$)	$29,7 \pm 2,2$ ($p_2 < 0,001$)
Les-7	$0,100 \pm 0,002$ ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$)	$22,50 \pm 1,18$ ($p_2 < 0,001$)
Les-8	$0,120 \pm 0,008$ ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$)	$7,7 \pm 0,6$ ($p_2 > 0,05$)
Les-10	$0,100 \pm 0,003$ ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$)	$27,30 \pm 2,19$ ($p_2 < 0,001$)
Les-11	$0,150 \pm 0,001$ ($p_1 > 0,05$, $p_2 < 0,001$)	$-8,30 \pm 0,75$ ($p_2 < 0,001$)
Les-12	$0,100 \pm 0,002$ ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$)	$28,50 \pm 1,84$ ($p_2 < 0,001$)

Примітка. p_1 — порівняно з контролем, p_2 — порівняно з еталоном.

Схема 1

Можливий механізм антирадикальної активності Les-13 на моделі інгібування супероксидрадикала

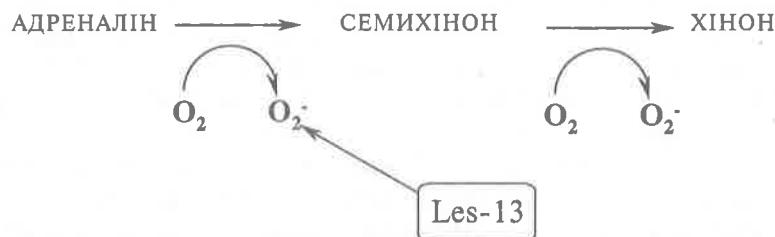
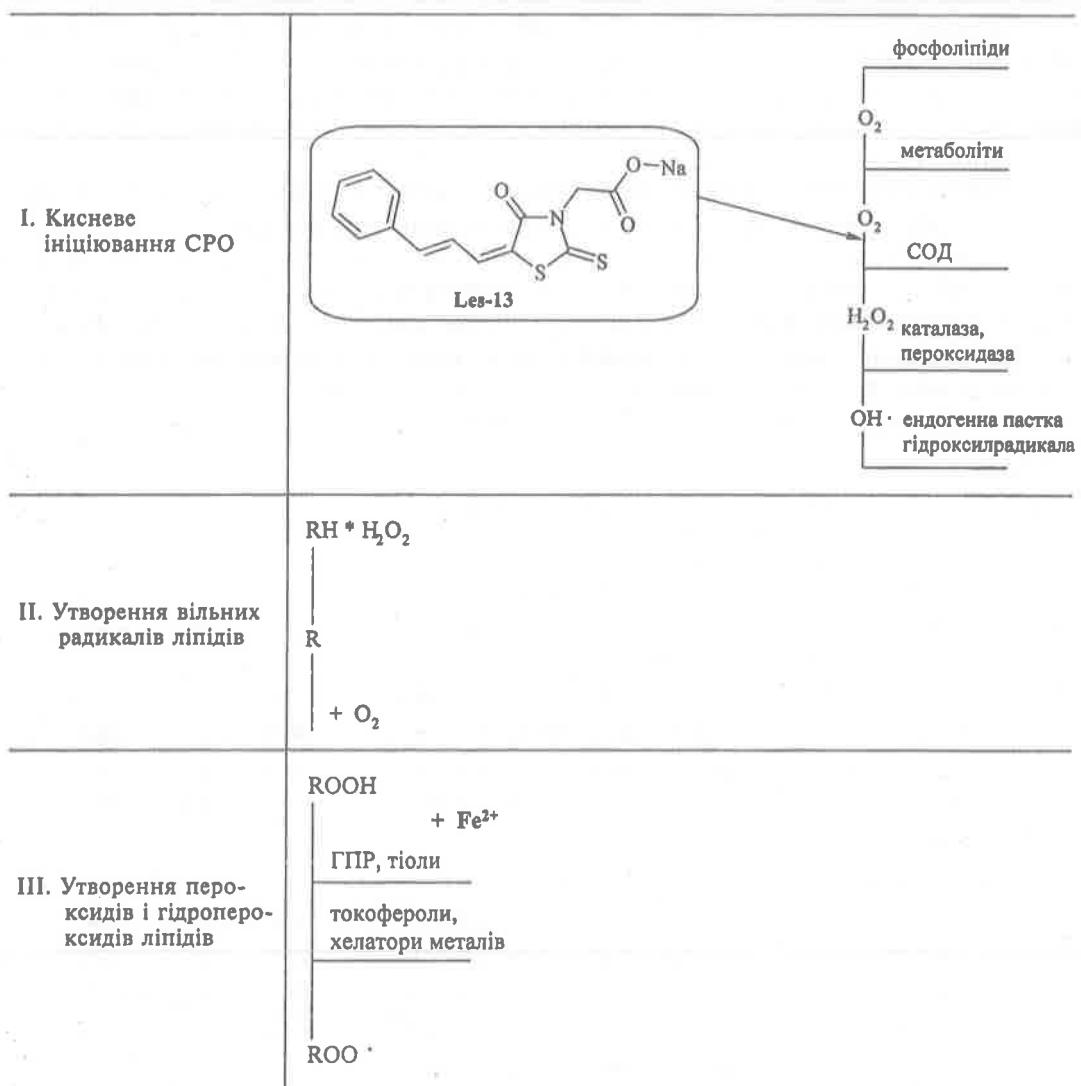


Схема 2

Імовірний механізм антирадикальної активності Les-13 на моделі неферментативного Fe²⁺-ініційованого СРО



Умовні позначення. O₂^{·-} — супероксидний аніон-радикал, OH[·] — гідроксирадикал, H₂O₂ — пероксид водню, RH — поліненасичена жирна кислота, R[·] — радикал поліненасиченої жирної кислоти, ROOH — гідропероксид ліпідів, ROO[·] — радикал гідропероксиду ліпідів, ГПР — глутатіонпероксидаза.

інгібування супероксидрадикала приводить до прооксидантного ефекту. Введення 5-(α -метилфенілпропеніліденового) замісника (Les-4) спричиняє значне зниження АОА. У той же час усунення метильної групи у пропеніліденовому фрагменті приводить до абсолютно протилежної картини. Так, 5-фенілпропеніліден-4-тіазолідони (Les-1, Les-13) реалізують високу антиоксидантну активність. Для 5-(*n*-метоксифенілметилідензаміщеного (Les-6) також характерний високий антиоксидантний профіль, разом з тим, на нашу думку, 5-фенілпропеніліден-4-тіазолідони мають певну перевагу перед 5-(*n*-метоксифенілметиліден)-4-тіазолідонами у плані поглиблених досліджень, ураховуючи встановлену нами раніше [3] протипухлинну та протизапальну активність деяких їх представників. Цікаво, що заміна атома кисню на сірку в положенні 2 тіазолідинового циклу 5-фенілпропеніліден-4-тіазолідонів (Les-13) на відміну від 5-незаміщених аналогів приводить до суттєвого (в 1,15 раза) збільшення антиоксидантної активності.

Таким чином, скринінгове дослідження АОА похідних тіазолідину на двох моделях ініціювання ланцюгових вільнорадикальних реакцій дозволило ідентифікувати високоактивну «сполуку-лідер» — 5-фенілпропеніліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-ацетат натрію (Les-13), яка проявляє виразну властивість обривати СРО, правдоподібно на початкових стадіях утворення вільних радикалів. Ураховуючи ключову роль антирадикальних властивостей антиоксидантів у підтриманні оксидаційного гомеостазу, необхідно проводити поглиблені дослідження сполуки Les-13 на різних моделях патологічних, у т.ч. екстремальних, станів, основу патогенезу яких становить порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги.

Висновки

1. Проведено скринінгове дослідження антиоксидантної активності похідних тіазолідину в модельних дослідах (метод неферментативного ініціювання ПОЛ і визначення ступеня інгібування супероксидрадикала), в результаті якого ідентифіковано «структуру-лідер» для поглибленого вивчення, і запропоновано ймовірний механізм реалізації її ефекту.

2. На основі аналізу кореляції «структура—активність» виявлено ряд фармакофорів, які критично впливають на реалізацію фармакологічного ефекту, що дозволило сформулювати основні положення стратегії спрямованого пошуку потенційних антиоксидантів.

1. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии: В 2 ч. — К.: Чернобыльинформ, 1997. — 406 с.
2. Гунський Ю.І., Дунаєв В.В., Беленічев І.Ф. та ін. Методи оцінки антиоксидантної активності речовин при ініціюванні вільно-радикальних процесів у дорослих *in vitro*: Метод. рекомендації. — К.: Держ. фармакол. центр МОЗ України, 2002. — 26 с.
3. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б., Лук'янчук В.Д. та ін. // Фізіологічно активні речовини. — 2002. — № 2. — С. 58–64.
4. Лук'янчук В.Д., Лесик Р.Б., Оглобліна М.В. // Фармац. журн. — 2003. — № 6. — С. 51–56.
5. Лук'янчук В.Д., Савченкова Л.В., Бібік О.Ю. // Журн. АМН України. — 2001. — Т. 7, № 4. — С. 647–659.
6. Клебанов Г.И., Бабенкова Н.В., Теселкин Ю.О. и др. // Лаб. дело. — 1988. — № 5. — С. 59–62.
7. Пат. 2116649 Россия, МКИ6 G 01N33/48. Способ оценки общей антиокислительной активности крови / Н.В.Канская, А.Н.Байуов, В.З.Ланкин и др. (РФ). — № 721205; Заявл. 22.05.95.
8. Поройков В.В. // Химия в России. — 1999. — № 2. — С. 8–12.
9. Фармакология средств, регулирующих прооксидантно-антиоксидантное состояние организма: Метод. рекомендации / Под ред. проф. В.Д.Лук'янчука. — Луганск, 1999. — 40 с.
10. Charlier C., Mishaux C. // Europ. J. of Med. Chemistry. — 2003. — Vol. 38. — P. 645–659.
11. Hara P. Misra, J. Fridovich // J. Biol. Chem. — 1972. — Vol. 247. — P. 3171–3175.
12. Tae Sook Jeong, Ju-Ryoung Kim, Kyung Soon Kim et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. — 2004. — Vol. 12. — P. 4017–4023.

Надійшла до редакції 10.09.2004.

M.B. Оглоблина, Р.Б. Лесык

СКРИНИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛИДИНА

Проведено скрининговое исследование антиоксидантной активности производных тиазолидина в модельных опытах (метод неферментативной инициации ПОЛ и определение степени ингибирования супероксидрадикала), в результате которого идентифицировано «соединение-лидер» Les-13 (5-фенилпропенилдени-2-тиоксо-4-тиазолидон-3-ацетат натрия) для углубленного изучения и предложен вероятный механизм действия. На основе анализа корреляции «структур-действие» выделено ряд фармакофоров, которые критически влияют на реализацию фармакологического эффекта, что позволило сформулировать основные положения стратегии целенаправленного поиска потенциальных антиоксидантов.

M.V. Ogloblina, R.B. Lesyk

SCREENING OF ANTOXYDANT ACTIVITY OF SOME THIAZOLIDINE DERIVATIVES

SUMMARY

As a result of pharmacological screening of some thiazolidine derivatives antioxidant activity lead-compound Les-13 (sodium 5-phenylpropenilidene-2-thioxo-4-thiazolidone-3-acetate) was selected to in-depth study. Probable mechanism of Les-13 action was proposed. 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 antoxydant purposeful search were formulated.

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 457:546.18:579.22

*А.В. МАЛІШЕВСЬКА, аспірант, О.М. БУКАЧУК, канд. хім. наук, доц.,
С.Є. ДЕЙНЕКА, д-р мед. наук, проф.*

*Буковинська державна медична академія,
Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича*

ПОШУК АНТИМІКРОБНИХ СПОЛУК У РЯДУ ПОХІДНИХ НАФТАЛЕВОГО АНГІДРИДУ

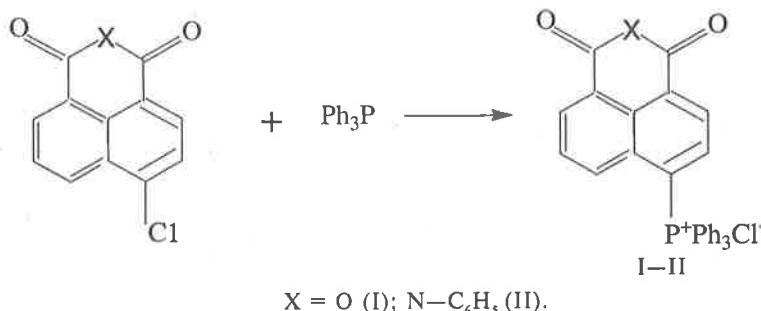
Синтез та вивчення біологічної активності нових органічних сполук для поповнення арсеналу сучасних лікарських препаратів є актуальною проблемою фармацевтичної та органічної хімії [3, 5].

Відомо, що деякі похідні нафтalenу проявляють антимікробну активність [2]. Похідні нафталевого ангідриду в цьому плані вивчені недостатньо. Описані сульфонаміди на основі нафталевого ангідриду, які проявляють протимікробну активність і мають меншу токсичність, ніж сульфаміди на основі бензену та його похідних [1]. Антимікробну активність проявляють також деякі фосфонієви солі та їх похідні [7, 8].

Метою даної роботи є синтез нових фосфонієвих похідних нафталевого ангідриду, дослідження їх антимікробної активності та встановлення закономірностей впливу будови синтезованих речовин на антимікробну активність.

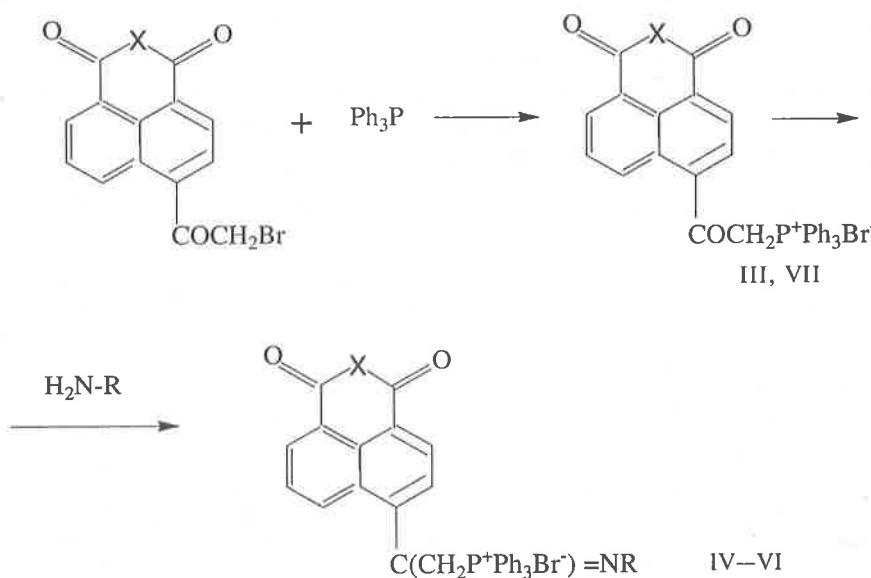
Синтез трифенілфосфонієвих солей, що містять угруповання нафталевого ангідриду, здійснений нами взаємодією відповідних галогенопохідних нафталевого ангідриду з трифенілфосфіном. Умови перебігу реакцій залежать від

положення атома галогену в нафтангідридному фрагменті. Так, 4-хлорнафталевий ангідрид взаємодіє з еквімолярною кількістю трифенілфосфіну лише при нагріванні реакційної суміші без розчинника при температурі 205–210 °C у присутності каталізаторів (безводних купруму хлориду (I) або нікелю хлориду). При цьому одержують трифенілфосфоніеву сіль (I) з виходом 61 %



Синтез фосфонієвої солі (II) на основі 4-хлор-N-фенілнафталіміду вимагає дещо вищих температур (240–250 °C), і фосфонієву сіль отримують з меншим виходом порівняно з попередньою.

Кип'ятінням еквімолярних кількостей трифенілфосфіну та 4-бромацетилнафтангідриду або 4-бромацетилнафталіміду в розчині толуолу синтезовано фосфонієві солі (III та VII) відповідно, що містять між трифенілфосфонієвою групою та нафталеновим ядром карбометиленове угруповання

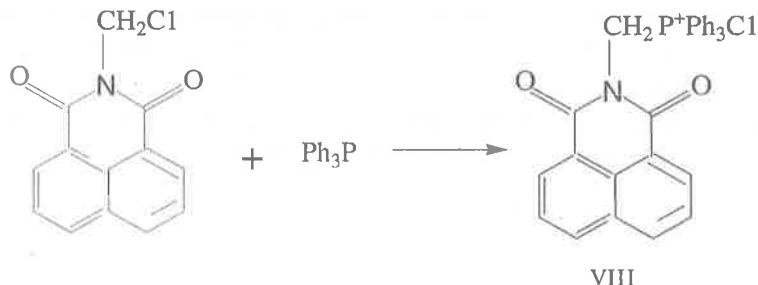


$\text{X}=\text{O}$ (III); $\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5$ (VII)

$\text{X}=\text{O}; \text{R}=\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2-2,4$ (IV); $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$ (V); OH (VI).

Оскільки відомо, що арилгідразони та оксими проявляютьвищу протимікробну активність, ніж відповідні карбонільні похідні [6], нами здійснено синтез 2,4-динітрофенілгідразону (IV), 4-нітрофенілгідразону (V) та оксими (VI) взаємодією фосфонієвої солі (III) з 2,4-динітрофенілгідразином, 4-нітрофенілгідразином та гідроксиламіном.

Для порівняння антимікробної активності нами синтезована фосфонієва сіль (VIII) на основі реакції N-хлорметилнафталіміду з трифенілфосфіном



Одержані сполуки являють собою білі (I, II, VIII), жовті (III, VI, VII), світло-коричневі (IV, V) кристалічні речовини, розчинні в етанолі, ДМФА, хлороформі, нерозчинні у воді та ефірі.

Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, УФ- та ІЧ-спектрів, їх індивідуальність — методом хроматографування в тонкому шарі. Так, УФ-спектри фосфонієвих солей містять максимуми поглинання в ділянці 275 та 311 нм, характерні для нафталенового ядра, які частково накладаються на максимум трифенілфосфонієвої групи при 270 і 320 нм. В УФ-спектрах арилгідразонів (IV, V) з'являється додатковий максимум поглинання при 360 нм (IV) та 400 нм (V). В ІЧ-спектрах синтезованих фосфонієвих солей інтерпретовані смуги поглинання при 1400, 1260, 1100, 1025, 720 см⁻¹, а також смуги в ділянці 1780, 1760, 1650 і 1250 см⁻¹, що характеризують ангідридне уgrupовання.

Крім того, для підтвердження будови фосфонієвих солей (I—III, VII, VIII) вивчено їх лужний гідроліз, у результаті якого ідентифіковані трифенілфосфіноксид та похідні нафталевого ангідриду.

У таблиці наведено результати вивчення мінімальної інгібуючої та мінімальної бактерицидної концентрацій синтезованих сполук відносно шести тест-культур мікроорганізмів. Для порівняння досліджено аналогічну активність 4-хлорнафталевого ангідриду (сполука IX).

Антимікробна активність фосфонієвих похідних нафталевого ангідриду

Сполука	S. aureus		E. coli		E. faecalis		P. aeruginosa		B. subtilis		C. albicans	
	МІК	МБцК	МІК	МБцК	МІК	МБцК	МІК	МБцК	МІК	МБцК	МІК	МБцК
I	62,5	62,5	>500	>500	125	125	>500	>500	31,2	31,2	250	250
II	62,5	125	500	>500	500	>500	>500	>500	350	500	500	>500
III	250	500	≥500	>500	500	>500	>500	>500	250	250	>500	>500
IV	500	500	>500	>500	500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
V	500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
VI	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
VII	500	500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
VIII	7,8	15,6	250	250	62,5	125	500	>500	62,5	62,5	125	250
IX	500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500

Позначення. МІК — мінімальна інгібуюча концентрація, МБцК — мінімальна бактерицидна концентрація.

Встановлено, що 4-хлорнафталевий ангідрид не проявляє протимікробної активності. Введення трифенілфосфонієвої групи в ядро викликає появу активності відносно S. aureus ATCC 25923 та B. subtilis 8236F 800. Заміщення ангідридного кисню на імідний азот приводить до незначного зменшення antimікробної активності.

Введення між нафталеновим ядром і трифенілфосфонієвою групою карбометиленового угруповання призводить до суттєвого зниження antimікробної активності. Оксим (VI) та гідразони (IV і V) практично неактивні, що може бути пов'язано з їх низькою розчинністю у воді.

Інтерес являє фосфоніева сіль (VIII), синтезована на основі N-хлорметилнафталіміду. Вона проявляє помітну антимікробну активність стосовно *S. aureus* ATCC 25923.

Експериментальна хімічна частина

ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі UR-20 у таблетках калію броміду (концентрація 1 %), УФ-спектри — на спектрофотометрі СФ-46 для спиртових розчинів концентрації 10^{-5} моль. Хроматографування в тонкому шарі проводили на пластинках «Silufol UV-254», а проявлення — парами йоду або УФ-світлом.

4-Трифенілфосфонійхлориднафталевий ангідрид (I). Суміш 2,35 г (0,01 моль) 4-хлорнафталевого ангідриду, 2,62 г (0,01 моль) трифенілфосфіну і 0,7 г (0,005 моль) безводного купруму (I) хлориду сплавлювали при температурі 200—210 °C протягом 40 хв. Отриманий плав охолоджували і розчиняли в 50 мл хлороформу. Купруму хлорид відфільтровували, з фільтрату невеликими порціями ефіру осаджували фосфоніеву сіль (I). Дрібнокристалічний осад відфільтровували, промивали ефіром і висушували над безводним кальцієм хлоридом. Вихід 3,1 г (61 %). Т.топл. 155—156 °C (з водного етанолу).

Знайдено, %: Cl 7,26, P 6,18. $C_{30}H_{20}ClO_3P$.

Вираховано, %: Cl 7,16, P 6,26.

N-Феніл-4-трифенілфосфонійхлориднафталімід (II). Одержано аналогічно попередній фосфоніевій солі з 3,1 г (0,01 моль) N-феніл-4-хлорнафталіміду, 2,62 г (0,01 моль) трифенілфосфіну і 0,7 г (0,005 моль) безводного купруму хлориду (I) при температурі 240—250 °C. Вихід 2,68 г (47 %). Т. топл. 140—142 °C.

Знайдено, %: Cl 6,29, N 2,49, P 5,45. $C_{36}H_{25}ClNO_2P$.

Вираховано, %: Cl 6,22, N 2,46, P 5,43.

4-Трифенілфосфонійбромідметилкарбонафталевий ангідрид (III). Розчин 3 г (0,01 моль) 4-бромацетилнафталевого ангідриду і 2,62 г (0,01 моль) трифенілфосфіну у 50 мл толуолу кип'ятили у круглодонній колбі зі зворотним холодильником протягом 2 год. Після охолодження осад відфільтровували, промивали ефіром та висушували на повітрі. Вихід 3,3 г (57 %). Т. топл. 170—172 °C.

Знайдено, %: Br 12,9, P 5,26. $C_{32}H_{22}BrO_4P$.

Вираховано, %: Br 13,74, P 5,33.

2,4-Динітрофенілгідразон 4-трифенілфосфонійбромідметилкарбонафталевого ангідриду (IV). Розчин 2,9 г (0,005 моль) фосфоніової солі (III) і 1,4 г (0,007 моль) 2,4-динітрофенілгідразину в 40 мл хлороформу кип'ятили протягом 2 год. Після охолодження до реакційної суміші додавали 100 мл ефіру. Осад відфільтровували, промивали гексаном і висушували над безводним кальцієм хлоридом. Вихід 2,25 г (59,3 %). Т. топл. 210—212 °C.

Знайдено, %: Br 10,83, P 4,12, N 7,34. $C_{38}H_{26}BrN_4O_7P$.

Вираховано, %: Br 10,49, P 4,07, N 7,36.

4-Нітрофенілгідразон 4-трифенілфосфонійбромідметилкарбонафталевого ангідриду (V). Одержано аналогічно гідразону (IV) з 2,9 г (0,005 моль) солі (III) і 1 г (0,007 моль) 4-нітрофенілгідразину. Вихід 2,5 г (70 %). Т. топл. 202—204 °C.

Знайдено, %: Br 10,65, N 5,14, P 4,61. $C_{38}H_{27}BrN_3O_3P$.

Вираховано, %: Br 11,15, N 5,86, P 4,32.

Оксим 4-трифенілфосфонійбромідметилкарбонафталевого ангідриду (VI). Суміш 2,9 г (0,005 моль) 4-трифенілфосфонійбромідметилкарбонафталевого ангідриду, 0,35 г (0,005 моль) гідрохлориду гідроксиламіну та 0,5 г (0,006 моль) безводного ацетату натрію в 40 мл етанолу кип'ятили протягом 2 год. Після охолодження осад відфільтровували, до фільтрату додавали 100 мл води. Осад світло-коричневого кольору відокремлювали, промивали водою, висушував-

ли на повітрі. Очищали переосадженням ефіром з хлороформу. Вихід 1,8 г (60 %). Т. топл. 125—127 °C.

Знайдено, %: Br 13,23, N 2,12, P 5,01. $C_{32}H_{23}BrNO_4P$.

Вирахувано, %: Br 13,40, N 2,35, P 5,19.

N-Феніл-4-трифенілфосфонійбромідметилкарбонафтилімід (VII). Одержано аналогічно фосфонієвій солі (III) з 3,9 г (0,01 моль) N-феніл-4-бромацетилнафталіміду і 2,62 г (0,01 моль) трифенілфосфіну. Вихід 2,9 г (45 %). Т. топл. 196—198 °C.

Знайдено, %: Br 12,01, N 2,12, P 4,51. $C_{38}H_{27}BrNO_3P$.

Вирахувано, %: Br 12,17, N 2,13, P 4,72.

N-Трифенілфосфонійхлоридметиленнафталімід (VIII). Одержано аналогічно фосфонієвій солі (I) кип'ятінням розчину 2,4 г (0,01 моль) N-хлорметиленнафталіміду і 2,62 г (0,01 моль) трифенілфосфіну у 50 мл п-ксилолу протягом 3 год. Вихід 2,4 г (48 %). Т. топл. 270 °C.

Знайдено, %: Cl 6,81, N 2,54, P 6,02. $C_{31}H_{23}ClNO_2P$.

Вирахувано, %: Cl 6,12, N 2,76, P 6,11.

Експериментальна біологічна частина

Антимікробну активність синтезованих речовин вивчали за допомогою мікromетоду з використанням одноразових полістиролових планшетів та мікротитраторів Такачі [4]. У 96-ямкові полістиролові планшети вносили по 0,05 мл 4-годинної культури мікроорганізмів (1 мл середовища містив 10^5 КУО; для *S. albicans* використовували розведення мікроорганізмів 1:100 у рідкому середовищі Сабуро).

Платиновою корзинкою об'ємом 0,05 мл набирали матричний розчин дослідної речовини, концентрація якого дорівнювала 1000 мкг/мл, і вносили в першу ямку. В інші ямки первого ряду таким же чином вносили інші дослідні речовини. Послідовно повертаючи корзинки, отримували розведення у всіх ямках від 500 мкг/мл до 3,9 мкг/мл. Аналогічно проводили експеримент на інших планшетах з рештою тест-культур мікроорганізмів. Після цього планшети поміщали у вологу камеру в термостат при температурі 37 °C та інкубували протягом 24 год (для грибів — відповідно 28 °C, 48 год). Результати дослідів наведено в таблиці.

Висновки

1. Здійснено синтез нових фосфонієвих похідних нафталевого ангідриду.
2. Встановлено, що деякі з отриманих сполук виявляють антимікробну активність стосовно *S. aureus* ATCC 25923 та *B. subtilis* 8236F 800.

1. Ісаак О.Д., Погорєлова І.П., Бібік Т.С. // Тези доп. ХІХ Українського конгресу з органічної хімії. — Львів, 2001. — С. 75.
2. Малишевська А.В., Букачук О.М., Дейнека С.Є. // Буковинський медичний вісник. — 2003. — Т. 7, № 3. — С. 123—127.
3. Мороз В.М., Палій Г.К., Волянський Ю.Л. // Вісник Вінницької державної медичної університету. — 2000. — Т. 4, № 2. — С. 260—264.
4. Орлова Г.М., Гівентель Н.И., Богданова Л.Ф. // Антибиотики и химиотерапия. — 1989. — Т. 34, № 10. — С. 736—739.
5. Пат. 5925616 США. Лечение грибковых инфекций с применением комбинации противогрибкового и N-алкилгетероциклического соединений / Whittemore Marilyn S. (США). — Опубл. 20.07.99, НКИ 514/2. — РЖ Медицина, 2002. — Т. 6. — С. 552.
6. Тарасова Р.И., Воскресенская О.В., Семина И.И. // Хим.-фармац. журн. — 2002. — Т. 36, № 6. — С. 17—20.
7. Шевчук М.И., Патратий В.К., Букачук О.М. и др. // Тез. докл. XV Українського конгресу з органічної хімії. — Ужгород, 1986. — С. 284.
8. Ягодинець П.И., Скрипська О.В., Проданчук Н.Г. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1995. — Т. 29, № 1. — С. 49—51.

A.V.Малишевская, О.М.Букачук, С.Е.Дейнека

**ПОИСК АНТИМИКРОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ НАФТАЛЕВОГО АНГИДРИДА**

Осуществлен синтез новых фосфониевых солей на основе галогенопроизводных нафталевого ангидрида. Строение полученных соединений подтверждено спектральными и аналитическими данными. Исследована antimикробная активность синтезированных соединений относительно шести тест-культур микроорганизмов.

A.V.Malishevska, O.M. Bukachuk , S.Ye.Deineka

**THE SEARCH OF ANTIMICROBIAL COMPOUNDS AMONG
DERIVATIVES OF NAPHTHALIC ANHYDRIDE**

SUMMARY

The synthesis of new phosphonium salts on the basis of halogen-containing derivatives of naphthalic anhydride is carried out. The structure of prepared products was confirmed by analytical and spectral data. The authors have investigated the antimicrobial activity of prepared products pertaining to 6 test cultures of microorganism.

УДК 615.07:540.61/062:543.544

В.С.БОНДАР, д-р фармац. наук, проф., О.В.ДУЛЬЦЕВА, аспірант

Національний фармацевтичний університет

**ВИДЛЕННЯ АТЕНОЛОЛУ З БІОЛОГІЧНИХ РІДИН ОРГАНІЗМУ
ТА ЙОГО ІДЕНТИФІКАЦІЯ**

В судово-медичній практиці зустрічаються отруєння β-адреноблокаторами, навіть зі смертельним наслідком, у т.ч. атенололом [3, 6, 8, 9]. Незалежно від способу введення (внутрішньовенно або перорально) всмоктується 43–62 % дози атенололу. Протягом доби з сечею виводиться 36 % дози, з них близько 88 % в нативному вигляді, 2 % виводиться у вигляді О-глюкуроніду, 3 % — у вигляді гідроксіатенололу [12].

Ураховуючи широке застосування, доступність, а також значну токсичність атенололу, його доцільно додати в загальну схему судово-хімічного аналізу, одним з найважливіших етапів якого є видлення досліджуваних речовин з біологічних рідин. Оскільки до цього часу дане питання не вирішено, метою нашої роботи стала розробка методик ізоляції атенололу з біологічних рідин та його ідентифікація.

Для ізоляції атенололу з біологічних рідин організму використовували модельні суміші препарату з донорською кров'ю та сечею.

Ізоляція атенололу з крові. До 5 мл донорської крові додавали 2 мл водного розчину препарату, в якому містилося 200 мкг атенололу, перемішували і залишали на добу. Паралельно проводили контрольний дослід.

Через добу до суміші додавали 5 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної і залишали на 2 год, періодично перемішуючи. Потім суміш центрифугували 5 хв (6000 об/хв). Центрифугат зливали, а до осаду в центрифужній склянці додавали 5 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної і ретельно перемішували. Суміш центрифугували 5 хв (6000 об/хв). Центрифугати об'єднували і переносили в ділільну лійку. Контролювали pH (2,0–3,0) і двічі екстрагували новими порціями ефіру по 10 мл. Ефірні шари відокремлювали і надалі не досліджували.

Кислий водний шар підлуговували 20 % розчином натрію гідроксиду до pH 10,0 і тричі екстрагували новими порціями хлороформу по 10 мл. Хлороформні витяжки об'єднували і проводили дослідження на атенолол.

Ізоляція атенололу із сечі. До 10 мл сечі додавали 2 мл водного розчину препарату, в якому містилось 200 мкг/мл атенололу, перемішували і залишали на добу. Паралельно проводили контрольний дослід.

Далі проводили дослідження за методикою ізоляції атенололу із крові.

Для виявлення атенололу у витяжках із донорської крові та сечі використовували хімічні методи (реакції забарвлення), метод ТШХ та УФ-спектрофотометрію. Результати хімічних досліджень наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Кольорові реакції атенололу, виділеного з біологічних рідин

Реактив	Забарвлення	Чутливість, мкг
Фреде	Світло-блакитне	20
Манделіна	Брудно-фіолетове (зникаюче)	15
Ліберманна	Блакитне	15
Хлоридна, концентрована кислота	Світло-жовте	10–15

Таблиця 2

Результати кількісного визначення атенололу екстракційно-фотометричним методом

Взято для аналізу мл	Визначено		Метрологічні характеристики (n=5)
	мкг/мл	%	
0,1	20,00	19,90	$\bar{x} = 99,10$
0,2	40,00	38,80	$S = 1,60$
0,4	80,00	80,00	$S_{\bar{x}} = 0,72$
0,5	100,00	101,00	$\Delta x = 2,00$
0,75	150,00	149,25	$\varepsilon = \pm 2,02 \%$ $\bar{x} + \Delta x = 99,10 \pm 2,02 \%$

Таблиця 3

Результати ізоляції атенололу з донорської крові та сечі

№ проби	Внесено препарату, мкг	Виділено препарату		Метрологічні характеристики
		мкг	%	
Кров				
1	200,0	104,00	52,0	$\bar{X} = 50,3$
2	200,0	95,36	47,68	$S = 1,73$
3	200,0	10,64	50,35	$S_{\bar{x}} = 0,77$
4	200,0	99,60	49,8	$\Delta \bar{X} = 1,97$
5	200,0	103,4	51,7	$\varepsilon = 3,93$
Сеча				
1	200,0	119,18	59,59	$\bar{X} = 60,19$
2	200,0	120,50	60,25	$S = 0,94$
3	200,0	122,80	61,40	$S_{\bar{x}} = 0,42$
4	200,0	117,96	58,98	$\Delta \bar{X} = 1,08$
5	200,0	121,42	60,71	$\varepsilon = 1,8$

При проведенні хімічних досліджень встановлено, що з наведеними реактивами атенолол утворює різне забарвлення. Найчутливішими реактивами виявилися хлоридна кислота, реактив Ліберманна та Манделіна (табл. 1).

ТШХ-дослідження проводили в системі етилацетат—мурашина кислота—вода (10:13:7) на пластинках «Сорбфіл» [5, 11]. Rf атенололу, виділеного з біологічних рідин, практично збігається із стандартним зразком (Rf 0,48), що відповідає необхідним вимогам.

УФ-спектрофотометричний аналіз проводили після попереднього ТШХ-очищення отриманих витяжок з біологічних рідин в системі хлороформ—етанол (9:1). Встановлено, що максимум світлопоглинання виділеного атенололу відповідає стандартному зразку (λ 274 та 280 нм) [4, 10].

Кількісне визначення препарату здійснювали методом екстракційної фотометрії з використанням кислотного індикатора бромтимолового синього [1, 2, 7] (досліджували 1/3 отриманих хлороформних витяжок). Вміст препарату у витяжках визначали за градуювальним графіком.

Методика побудови градуювально-го графіка для екстракційно-фотометричного визначення атенололу. Для приготування стандартного розчину атенололу, 20 мг (точна наважка) препарату розчиняли в мірній колбі місткістю 10 мл. Потім 0,05, 0,1, 0,2, 0,4, 0,5, 0,75, 1,0 мл стандартного розчину атенололу поміщали в мірні колби і додавали по 5 мл 0,04 % розчину бромтимолового синього, по 5 мл бу-

ферного розчину Бріттона—Робінсона з pH 6,0 і по 14 мл хлороформу. Вміст дільильної лійки перемішували і залишали відстоюватись 10 хв. Хлороформний шар жовтого кольору відокремлювали, спочатку відкидаючи 1 мл розчину. Об'єм хлороформної витяжки становив 14 мл. До кінцевого об'єму додавали 2 мл 0,01 М розчину гідроксиду натрію в абсолютному етанолі і вимірювали оптичну густину при 540 нм в кюветі з шаром завтовшки 20 мм.

При застосуванні екстракційно-фотометричного методу встановлено, що світлопоглинання водних розчинів підпорядковується закону Бугера—Ламберта—Бера в концентраціях від 20 до 150 мкг/мл вихідного розчину препарату (табл. 2).

Наведені в табл. 3 результати кількісного визначення атенололу, ізольованого з біологічних рідин, свідчать, що за вищеперелічену методикою з донорської крові можна виділити 47—52 %, а із сечі — 59—61 % препарату.

Висновки

1. Розроблено методики виділення препарату з біологічних рідин організму (крові та сечі), які дозволяють виділити 47—52 % атенололу з крові та 59—61 % з сечі.
2. Ідентифіковано атенолол за допомогою хімічних та фізико-хімічних методів.
3. Перспективою розроблених методик виділення атенололу з крові та сечі може бути їх використання для хіміко-токсикологічного аналізу, а також при біохімічних і фармакологічних дослідженнях.

1. Беликов В.Г., Лукьянчикова Г.И. // Фармация. — 1983. — № 1. — С. 26—29.
2. Болотов В.В., Баюрка С.В., Маміна О.О. // Вісн. фармації. — 1993. — № 2. — С. 71—74.
3. Вольгер Е.Н. // Суд.-мед. експертиза. — 1992. — № 4. — С. 38—42.
4. Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
5. Дульцева О.В., Бондар В.С., Маміна О.О. // Фармац. журн. — 2002. — № 2. — С. 64—71.
6. Людевік Р., Лос К. Острые отравления. — М.: Здоровье, 1983. — 127 с.
7. Маміна Е.А. // Вестн. пробл. біологии и медицины. — 1997. — № 14. — С. 39—44.
8. Artman M.G., Grasson M. // Pediatrics. — 1982. — Vol. 70, № 1. — P. 30—31.
9. Chennebault J.M., Turcant A., Haery P. // Therapie. — 1986. — Vol. 41, № 2. — P. 143.
10. Clark's isolation and identification of drugs. — London: The pharm. press, 1986. — 1200 p.
11. Moffat A.C., Franke J., Stead A.H. Thin layer chromatographic Rf values of toxicologically relevant substances on standartized system. — New York: The Internat. ASSOC of Forens. Toxicologists, 1987. — 223 p.
12. Randall c. Baselt. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. — Foster city, California, 2002. — P. 84—85.

Надійшла до редакції 20.10.2004.

B.C.Бондар, Е.В.Дульцева

ВЫДЕЛЕНИЕ АТЕНОЛОЛА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ ОРГАНИЗМА И ЕГО ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Проведено изолирование атенолола из биологических жидкостей организма (крови и мочи). Разработаны оптимальные условия идентификации атенолола в вытяжках из крови и мочи химическими методами, методом тонкослойной хроматографии, УФ-спектрофотометрии и количественного определения методом экстракционной фотометрии с использованием индикатора бромтимолового синего.

V.S.Bondar, Ye.V.Dulceva

ISOLATION OF ATENOLOL OF BIOLOGICAL LIQUIDS OF ORGANISME AND IDENTIFICATION

SUMMARY

The isolation of atenolol of body fluids (blood and urine) are conducted.

The optimal conditions of identification of atenolol by chemicals methods, by methods of thin-layer chromatography, UV spectrophotometry and quavintitative determination of atenolol by extraction photometry after addition bromtimol blue.

**Т.М.БУДНІКОВА, д-р фармац. наук, О.П.ШМАТЕНКО, канд. фармац. наук,
Т.В.ПРИХОДЬКО, канд. фармац. наук, В.С.ГУЛЬПА, канд. фармац. наук**

Українська військово- медична академія

ІЧ-СПЕКТРОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КАЛЬЦІЙ-НАТРІЮ АЛЬГІНАТУ В ПРОЦЕСІ ЗБЕРІГАННЯ

Макромолекулярна структура похідних кислоти альгінової (КА) — поліуронідів, лінійні молекули яких утворені залишками β -D-мануронової та α -L-гуруронової кислот у піранозній формі, зв'язаних між собою 1—4 β -зв'язками, вивчена достатньою мірою [2, 3, 6]. Результати дослідження надмолекулярної структури альгінатів, а саме наявність карбоксильних та гідроксильних груп, що обумовлюють високі комплексоутворюальні властивості досліджуваних сполук, свідчать про можливість хімічних перетворень солей кислоти альгінової у процесі зберігання [7, 8].

Метою дослідження стало вивчення змін хімічної структури змішаної кальцій-натрієвої солі кислоти альгінової (Ca,Na-KA) при зберіганні в різних видах упаковки.

Дослідження комплексоутворення в подібних поліуронідах ускладнюється наявністю двох типів зв'язування: територіального, тобто неспецифічного, за участю гідратованих протионів $[Me(H_2O)_n]^{2+}$ та сайтового, тобто специфічного, за участю негідратованих протионів (Me^{2+}) [5]. Останній тип зв'язування відповідає утворенню комплексу з катіоном металу на поверхні поліаніона. При певній концентрації протионів (Me^{2+}) стереорегулярний аніонний полісахарид набуває спіральної конформації. Інtramолекулярне комплексоутворення відбувається за рахунок утворення гідрофільної порожнини між мономерними ділянками сусідніх ланцюгів [1].

Матеріали та методи дослідження

Для проведення ІЧ-спектроскопічних досліджень Ca,Na-KA отримували в лабораторних умовах згідно з методом, запропонованим В.Трохимчуком та О.Шматенком [4]. Отримані зразки Ca,Na-KA зберігали 12, 24 та 36 місяців у скляних флаконах для антибіотиків під обкатку (ГОСТ 10652-73), пакетах з паперу (ГОСТ 10652-73) та пакетах з ламінованого паперу (ТУ 64-0716-18-90). Вивчення впливу факторів зовнішнього середовища, а саме температури та вологості, на сталість хімічної структури Ca,Na-KA у процесі зберігання проводили шляхом випробування в реальному часі (температура 20 ± 2 °C, відносна вологість 60 %).

Після закінчення терміну зберігання досліджувані зразки подрібнювали та сушили. Потім 0,01 г Ca,Na-KA змішували з 0,2 г калію броміду та запресовували, після чого знімали ІЧ-спектри в межах 4000—400 см⁻¹ за допомогою ІЧ Фур'є спектрометра «Spectrum 1000» Perkin Elmer (США).

Результати та їх обговорення

Характеристичні смуги в ІЧ-спектрах Ca,Na-KA — 821, 889, 945, 1030, 1093, 1303, 1424, 1618, 2174, 2926, 3430 см⁻¹, в ІЧ-спектрах KA — 800, 1020—1080, 1230, 1400—1425, 1620, 1730, 2840, 3400 см⁻¹.

Виходячи зі структури KA, можна припустити, що найбільш характеристичними в ІЧ-спектрі повинні бути коливання карбоксильної, гідроксильної та ефірної груп, що мають взаємний вплив. Особливо значного впливу оточую-

зих фрагментів має зазнавати карбоксильна група, в якій у результаті утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку спостерігається найбільша енергетична стабілізація, що призводить до виникнення інтенсивної смуги при 1424 cm^{-1} з плечем при 1303 cm^{-1} , зумовленої взаємодією між плоскими деформаційними коливаннями гідроксильних груп з валентними коливаннями карбонільної групи.

Так, у випадку КА поглинання при 1730

та 1620 cm^{-1} зумовлені валентними коливаннями карбонільних груп. Перша смуга (1730 cm^{-1}) віднесена до вільної, а друга (1620 cm^{-1}) — до координованої за ра-

хунок внутрішньомолекулярного водневого зв'язку. Поглинання при 800 cm^{-1} зумовлене деформаційними коливаннями С—Н-груп, а поглинання в ділянці 1020 — 1080 cm^{-1} — деформаційними та валентними коливаннями ефірного зв'язку — С—О—С—. Деформаційні коливання зв'язку О—Н проявляють себе в інтервалі 1400 — 1425 cm^{-1} . Поглинання в інтервалі 2800 — 3600 cm^{-1} зумовлені валентними коливаннями як вільних гідроксильних груп, так і гідроксильних груп, координованих з іншими аналогічними групами шляхом водневих зв'язків.

Інший характер має ІЧ-спектр Ca,Na-KA (див. рис. 1).

Комплексоутворення за участю іонів кальцію (ІІ) та натрію (І) має значний вплив як на розташування смуг, так і на їх інтенсивність. Так, відсутність в ІЧ-спектрі Ca,Na-KA поглинання при 1730 cm^{-1} та появі інтенсивної смуги при 1618 cm^{-1} свідчать про координацію всіх карбонільних груп молекули КА. Відсутність вільних карбоксильних груп дозволила нам віднести інтенсивне поглинання при 1424 та 1303 cm^{-1} не до коливань димерів, а до деформаційних коливань гідроксильних груп. На відміну від вихідної КА валентні коливання ефірного зв'язку кальцій-натрієвої солі при 1030 та 1093 cm^{-1} характеризуються значно більшою інтенсивністю та чіткістю.

ІЧ-спектри Ca,Na-KA, що зберігався в скляних флаконах для антибіотиків під обкатку терміном 12 та 36 місяців, наведені на рис. 2 а, б.

Як видно з рис. 2а, наявність у спектрі Ca,Na-KA інтенсивної смуги при 1615 cm^{-1} та відсутність поглинання при 1730 cm^{-1} свідчить про координацію всіх карбонільних груп молекули. Також спостерігається інтенсивне поглинання при

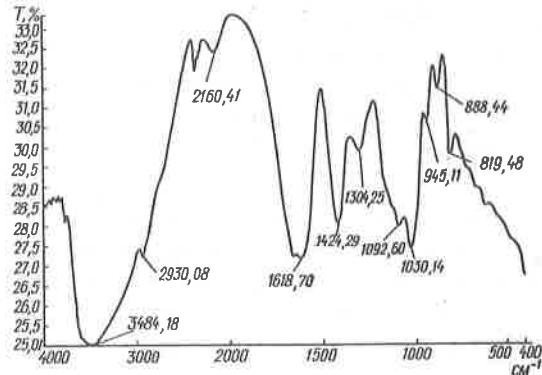


Рис.1. ІЧ-спектр Ca,Na-KA

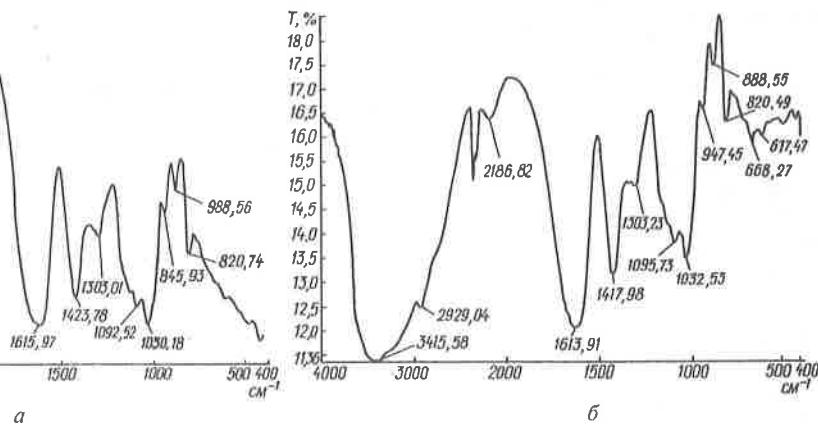


Рис. 2. ІЧ-спектр Ca,Na-KA, що зберігався у скляних флаконах для антибіотиків під обкатку терміном: а — 12 міс., б — 36 міс.

1423 та 1303 см⁻¹, віднесене нами до деформаційних коливань гідроксильних груп, і поглинання при 1030 та 1092 см⁻¹, зумовлене, на нашу думку, валентними коливання ефірного зв'язку Са,Na-КА. З рис. 2б видно, що всі характеристичні смуги в молекулі Са,Na-КА, який зберігався протягом 36-и місяців, залишаються незмінними, що дозволяє зробити висновок про стабільність молекулярної структури Са,Na-КА у процесі зберігання.

Отримані ІЧ-спектри Са,Na-КА, що зберігався в паперових пакетах та пакетах з ламінованого паперу протягом 12-и і 36-и місяців, мають інтенсивні смуги поглинання при 1615—1625 см⁻¹, 1423—1426 см⁻¹, 1303—1305 см⁻¹, 1030—1032 та 1092—1094 см⁻¹ і дозволяють зробити висновок про стабільність молекулярної структури Са,Na-КА у процесі зберігання.

Висновок

Проведені ІЧ-спектральні дослідження свідчать про незмінність хімічної структури Са,Na-КА при зберіганні у скляних флаконах для антибіотиків під обкатку, паперових і паперових ламінованих пакетах терміном 36 місяців у досліджуваних умовах.

1. Алексеев Е.А., Гарновский А.Д., Жданов Ю.А. // Успехи химии. — 1998. — Т. 67, № 8. — С. 723—744.
2. Василов Р.Г., Кирьянов А.В. // Тр. 3 Рос. науч. конгреса «Человек и лекарство». — М., 1996. — С. 13.
3. Подкорытова А.В., Аминина Н.М., Ковалева Е.А. // Изв. Тихоокеан. НИИ рыб. хозяйства и океанографии. — 1992. — № 114. — С. 146—149, 209.
4. Пат. 61846 А Україна. Способ одержання кальцій-натрію альгінату / В.В.Трохимчук, О.П.Шматенко (Україна). — Опубл. 17.11.03, Бюл. № 11.
5. Стодарт Д. Стереохимия углеводов. — М.: Мир, 1985. — С. 145—150.
6. Preston R.D. // Natura. — 1967. — Р. 110.
7. Rodolfo B.R., Monroyo E.C. // Philipp. Technol. J. — 1993. — Vol. 18, № 2. — Р. 37—57.
8. Wedlock D.J., Fasihuddin B.A., Phillips G.O. // Food Hydrocolloids. — 1987. — Vol. 1, № 3. — Р. 207—213.

Надійшла до редакції 15.11.2004.

T.N.Будникова, A.P.Шматенко, T.V.Приходько, V.S.Гульпа

ИК-СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КАЛЬЦИЙ-НАТРИЯ АЛЬГИНАТА В ПРОЦЕССЕ ХРАНЕНИЯ

Проведены ИК-спектроскопические исследования смешанной кальций-натриевой соли кислоты альгиновой, хранящейся на протяжении 36 месяцев в различных видах тары: стеклянных флаконах для антибиотиков под обкатку, бумажных пакетах и бумажных ламинированных пакетах. Наличие в ИК-спектрах кальций-натрия альгината различных сроков хранения всех характеристических полос свидетельствует о неизменности химической структуры соли в процессе хранения в данных видах упаковки.

T.M.Budnikowa, O.P.Shmatenko, T.V.Prikhodko, V.S.Gulpa

IR-SPECTROSCOPIC RESEARCH OF THE CALCIUM-SODIUM ALGINATE IN THE PROCESS OF STORAGE

SUMMARY

IR-spectroscopic researches of calcium-sodium alginate in the process of storage during 36 months in different types of container: glass small bottles for antibiotics under rolling, paper packages and paper laminate packages. A presence of all characteristic bars in IR-spectrums calcium-sodium alginate of different storage terms testifies to invariability of chemical structure of salt in the process of storage in these types of packing.

С.М. МАРЧИШИН, канд. фармац. наук, доц.

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

АНАТОМІЧНА БУДОВА КОРЕНЕВИЩ І КОРЕНІВ ПИРІЮ ПОВЗУЧОГО (AGROPYRON REPENS L.)

Пирій повзучий — *Agropyron repens* L. (синонім *Elytrigia repens* (L.) Nevski; ст. синонім *Triticum repens* L.) — багаторічна трав'яниста рослина родини Злакові (Poaceae). Сировина пирію входить до Німецької, Британської та Європейської фармакопеї [4—6]. Ще Авіценна в «Каноні лікарської науки» згадував про лікувальні властивості пирію. Парацельс вважав пирій ефективним засобом при лікуванні водянки, захворювань шлунка, жовтяниці [2]. Пирій повзучий і сьогодні використовується в народній та науковій медицині для лікування сечо- і жовчнокам'яної хвороб, при порушенні обміну речовин, шлунково-кишкових захворюваннях тощо [3].

В Україні рослина не офіциальна.

Для ідентифікації лікарської рослинної сировини пирію повзучого нами проведено вивчення її анатомічної будови.

Об'єкти та методи дослідження

Об'єктом дослідження були кореневища та корені пирію повзучого, зібрани ранньою весни на полях Тернопільської області.

Для анатомічних досліджень використовували свіжу і фіксовану в суміші гліцерин—спирт—вода (1:1:1) рослинну сировину. Дослідження проводили за загальновідомими методами [1]. Зрізи фотографували через мікроскоп МПБ-6 при 160-, 400-, 800-разовому збільшенні на плівку «Мікрат-200».

Результати та їх обговорення

Кореневище. На поперечному зрізі кореневище, в основному, кругле або овальне. Клітини епідерми овальної форми з потовщеннями здерев'янілими пористими клітинними оболонками. Первина кора включає вузьке (2—3 ряди) кільце субепідермальної склеренхіми; широку зону корової паренхіми, що складається з округлих ізодіаметричних клітин з незначно потовщеними пористими (добре помітними на поздовжньому зрізі) оболонками, розділеними найчастіше невеликими трикутними міжклітинниками; однорядну ендодерму, клітини якої мають підковоподібне потовщення, шароподібні, пористі клітинні оболонки. У первинній корі розташовані дрібні провідні пучки, в яких відсутні або недорозвинені судинні елементи ксилеми, що оточені склеренхімою. По периферії і в центрі кори вони багаточисленні. Центральний циліндр представлений кільцем склеренхіми з повністю або частково зануреними в неї двома рядами провідних пучків. окремі провідні пучки, що оточені склеренхімною обкладкою, іноді лише прилягають до склеренхіми або незначно відокремлені від неї. Провідні пучки характерної для злаків будови — закриті, коллатеральні, як правило, більш або менш тангентально здавлені, з двома великими і однією або двома дрібними центральними судинами. Іноді може бути інша кількість судин та інше їх розташування.

У центральній частині серцевини є порожнина, яка утворюється в результаті руйнування більш тонкостінних клітин. Решта паренхіми за будовою аналогічна коровій (рис. 1, 2).

Корені. Додаткові корені покриті епіблемою з численними кореневими волосками. Первина кора складається з добре помітних екзодерми, мезодер-

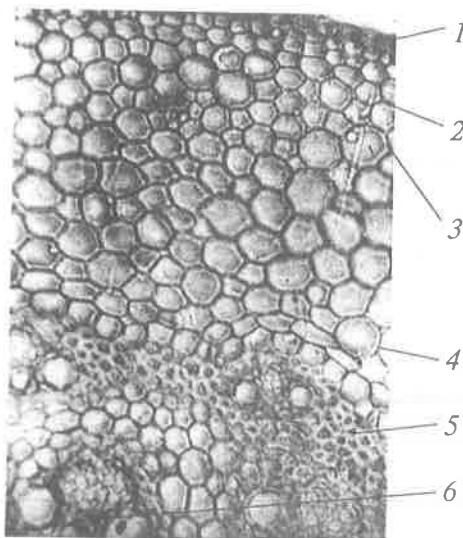


Рис. 1. Фрагмент будови кореневища пирію на поперечному зрізі:
 1 — епідерма, 2 — склеренхімі, 3 — корова паренхіма,
 4 — ендодерма, 5 — склеренхімі з провідними пучками,
 6 — провідний пучок

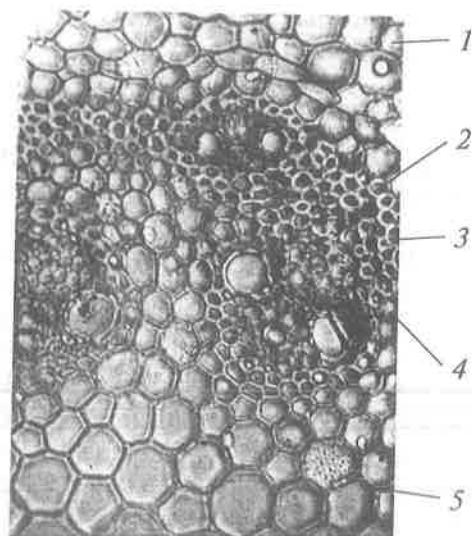


Рис. 2. Фрагмент будови кореневища пирію на поперечному зрізі:
 1 — корова паренхіма, 2 — ендодерма, 3 — склеренхімі з зануреними дотичними пропідінами, 4 — пропідін, 5 — основна паренхіма серцевини

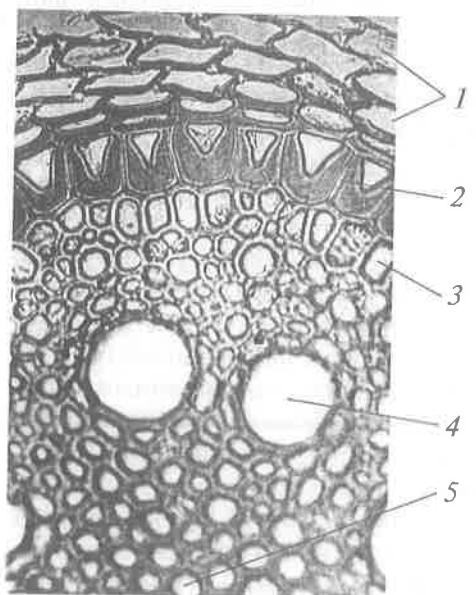


Рис. 3. Поперечний зріз додаткового кореня:

1 — внутрішні ряди клітин мезодерми, 2 — ендодерма з підковоподібними потовщеними клітинними оболонками, 3 — перицикл, 4 — судини, 5 — клітини склеренхімі, які займають центральну частину пучка

ми й ендодерми. На поперечному зрізі екзодерма 2–3-рядна, її клітини багатогранні, без помітних міжклітинників, з незначно потовщеними окорковілими оболонками. Мезодерма складається з кількох рядів тонкостінних клітин, розділених невеликими міжклітинниками, і 1–3 рядів більш дрібних, трохи тангентально здавленіх клітин з окорковілими оболонками. У клітин, що межують з ендодермою, може спостерігатися брунькоподібне потовщення оболонок (рис. 3).

Ендодерма за будовою аналогічна ендодермі кореневищ.

Клітини перицикулу мають потовщені здерев'янілі оболонки. Провідний пучок поліархій або його структуру складно визначити через скорочення кількості крупних судин.

Висновки

1. Проведено мікроскопічний аналіз підземних органів пирію повзучого.

2. Виявлені мікроскопічні діагностичні ознаки можуть бути використані для ідентифікації подрібненої сировини і розробки відповідної аналітично-нормативної документації.

1. *Фурст Г.П.* Методы анатомо-гистохимического исследования растительных тканей. — М.: Наука, 1979. — 154.
2. *Харченко М.С., Сила В.І., Володарський Л.Й.* Лікарські рослини і їх застосування в народній медицині. — К.: Здоров'я, 1971, — С. 204–206.

3. Чекман І.С. Клінічна фітотерапія. Природа лікує. — К.: Рада, 2000. — С. 398—399.
4. British Pharmacopoeia. — 2000.
5. Deutsches Arzneibuch. — 1996.
6. European Pharmacopoeia. — 1997.

Надійшла до редакції 15.12.2004.

C.M. Марчишин

АНАТОМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ КОРНЕВИЩ И КОРНЕЙ ПЫРЕЯ ПОЛЗУЧЕГО (AGROPYRON REPENS L.)

Проведено анатомическое исследование корневищ и корней пырея ползучего (*Agropyron repens* L.). Для идентификации данного сырья установлены его основные анатомические признаки.

S.M. Marchyshyn

ANATOMIC STRUCTURE OF CREEPING COUCH-GRASS RHIZOMES AND ROOTS (AGROPYRON REPENS L.)

SUMMARY

Anatomic research of creeping couch-grass rhizomes and roots (*Agropyron repens* L.) is conducted. For authentication of this raw material his basic anatomic signs are set.

УДК 615.07:535.379:541.124:543:632.95

М.Є.БЛАЖЕЄВСЬКИЙ, канд. хім. наук, доц.*

Національний фармацевтичний університет

ХЕМІЛЮМІНЕСЦЕНТНЕ ВИЗНАЧЕННЯ МАЛАТІОНУ У ПРЕПАРАТІ «ПЕДІЛІН»

Малатіон (карбофос) належить до естерів тіофосфатної кислоти, які діють як необоротні інгібтори холінестерази. Для людини він є найменш токсичним інсектицидом з цієї групи препаратів. Малатіон вражає нервову систему паразитів, внаслідок чого вони гинуть, а також знищує воші [12, 13].

У медичній практиці препарат широко застосовується у вигляді емульсії, шампуню або гелю як протипедикульозний засіб [5].

Для кількісного визначення малатіону Європейська фармакопея рекомендує метод високоекспективної рідинної хроматографії [14]. Відомі методики виконання аналізу методом газорідинної хроматографії [11], ензимним методом за ступенем інгібування ферменту холінестерази [1, 8, 16]. Нижня межа визначення малатіону останнім способом становить 0,1 мкг/мл кінцевого об'єму [1, 8, 16]. Завдяки низьким межам виявлення і простоті детектування ензимні методики належать до числа затверджених для визначення залишкових кількостей фосфоровмісних пестицидів у патологічному матеріалі, рослинних зразках, продукції бджільництва тощо [9].

Альтернативним підходом до вирішення проблеми аналізу фосфоровмісних пестицидів є застосування в аналітичних цілях кінетичних методів, які ґрунтуються на їх власній каталітичній дії в індикаторних реакціях. Описано метод визначення фосфоровмісних пестицидів за їх власною каталітичною дією в індикаторній гідропероксидній реакції Schönemann [2, 3, 10]. Однак методики, опрацьовані в класичному фотометричному варіанті, не характеризуються високою чутливістю. Виконання індикаторної реакції окиснення *o*-діанізи-

*Автор вдячний Степану Мідяному за люб'язно наданий препарат нітрат 9-ціано-10-метилакридинію для здійснення даного дослідження.

ну гідроген пероксидом у присутності каталітичних кількостей пестицидів на поверхні пластин для тонкошарової хроматографії з кремнезему дозволяє досягти абсолютної межі виявлення останніх 0,6—0,7 мкг [2].

У даній роботі досліджена можливість здійснення кінетичного визначення малатіону за допомогою нової хемілюмінесцентної реакції, а саме з 9-ціано-10-метилакридинію нітратом (ЦМА). Даний реагент належить до акридинієвих солей і запроваджений у практику хімічного аналізу О.М.Гутою зі співробітниками [6, 7].

Відомо, що ЦМА специфічно реагує з нуклеофілами-відновниками у присутності в розчині кисню повітря [7]. При відновленні ЦМА утворюється проміжна сполука — діоксетан ЦМА, який розпадається з утворенням молекули метилакрилону в збудженному стані. Релаксація збудженої молекули метилакрилону в основний стан супроводжується вилученням кванта світла [7].

Згідно з [4] дитіофосфати при взаємодії з гідроксидом натрію утворюють, крім відповідної дитіофосфатної кислоти, тіолові похідні, які є сильними нуклеофілами.

Як результат досліджень нами запропонована високочутлива хемілюмінесцентна методика кількісного визначення малатіону, яка ґрунтуються на взаємодії його продукту лужного гідролізу — відповідного тіолового похідного (SRNa) з ЦМА у присутності розчиненого кисню та реєстрації виникаючої при цьому хемілюмінесценції фотоелектрометричним методом. Схема перетворень, які лежать в основі методу, має вигляд

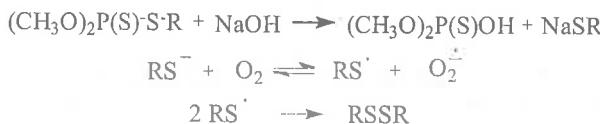
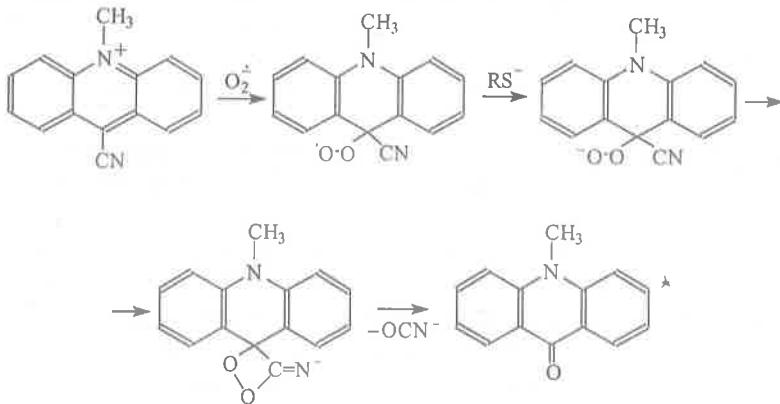


Схема виникнення хемілюмінесценції в реакції окиснення ЦМА у присутності малатіону



Експериментальна частина

Для створення необхідної активності іонів гідроксиду в розчинах використовували 10 М розчин гідроксиду калію, виготовлений на бідистиляті з препарату о.с.ч. ЦМА синтезували згідно з [16, 17], його розчини готовили на 0,001 М розчині нітратної кислоти. Всі розчини виготовляли на бідистиляті.

Аналізували «Педилін» гель для лікування педикульозу складу: малатіону 0,5 %, допоміжні речовини: пропіленгліколь, натрію лаурилестерсульфат, алкіламінодопропілдиметил-аміnobетаїн, алкілестерсульфат, метил-*n*-гідроксибензоат, барвник тартразиновий, ароматизатор, вода очищена. Серія Z00215, виробництво KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Інтенсивність хемілюмінесценції вимірювали на Хемілюмінометрі-0,1 з фотоелектронним помножувачем ФЭУ-84-А, вимірювачем малих струмів ИМТ-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 додержувались такого порядку змішування: до суміші розчину гідроксиду калію з пробою або стандартним зразком досліджуваного фосфоромісного пестициду додавали за допомогою піпеткового дозувача П-1 0,50 мл розчину ЦМА і реєстрували кінетичну криву $I_{\text{хл}}$ — час (хв) (розчин ЦМА додавали через 1—2 хв після змішування проби пестициду з розчином гідроксиду калію). Дозувач вмонтований 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. Спеціальними дослідами була доведена відсутність будь-якого впливу фосфатної кислоти та ацетону на світіння в досліджуваних системах.

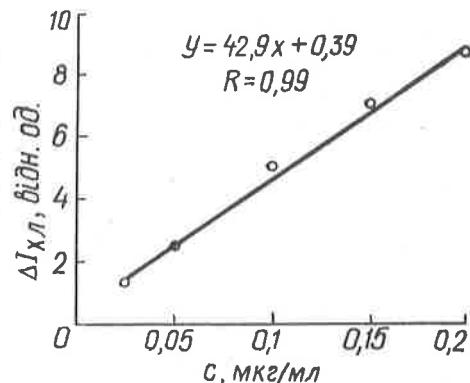
У роботі використовували розчин стандартного зразка малатіону з концентрацією 0,100 мг/мл (у скляних ампулах) виробництва Спеціального конструкторсько-технологічного бюро з дослідним виробництвом Фізико-хімічного інституту ім. О.В.Богацького НАН України.

Експериментально встановлено, що максимальна різниця інтенсивностей світіння в досліджуваній системі з малатіоном та без нього (фонове світіння) досягається при $c_{\text{кон}} = 0,2 \text{ M}$ і $c_{\text{ЦМА}} = 5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$.

Невідомий склад гелю щодо допоміжних речовин не дозволяє створити адекватні стандартні зразки, необхідні для здійснення хімічного аналізу препарату «Педилін». Попередньо виконані дослідження показали, що кутові нахили лінійних ділянок концентраційних залежностей інтенсивності хемілюмінесценції у системі, одержані з використанням розчину стандартного зразка малатіону, і такі ж, одержані при розведенні розчинів препаратору, значно різняться між собою. Різний хімічний і загальний склад розчинів досліджуваних проб та зразків порівняння зумовлюють помилки за рахунок впливу сторонніх елементів: у випадку розчинів проб гелю інтенсивність світіння була дещо вищою. Очевидно, поверхнево-активні добавки — емульгатор гелю тощо чинять активуючий вплив на хемілюмінесценцію ЦМА. Тому було прийнято рішення виконувати аналіз гелю методом добавок розчину стандартного зразка на фоні допоміжних речовин даної лікарської форми. Коректність цього рішення ґрутується на лінійній залежності $\Delta I_{\text{хл}}$ від концентрації малатіону, яка представлена на рис.

Методика кількісного визначення малатіону у препараті «Педилін» методом хемілюмінесценції з 9-ціано-10-метилакридиніо нітратом

Наважку ~ 20 мг гелю, зважену з точністю до 0,1 мг, розчиняють у 100,0 мл бідистилляту при 20 °C. 2,00 мл 10 M розчину гідроксиду калію і 1,00 мл розчину проби препарату змішують у кварцовій кюветі хемілюмінометра і витримують упродовж 10 хв. Одержану суміш розводять 7,0 мл бідистилляту, ретельно збовтують і встановлюють кювету у світлозахисну камеру хемілюмінометра. Відкривають шторку і вливають за допомогою піпеткового дозувача 0,50 мл $5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ розчину ЦМА. Аналогічного порядку додавання розчинів та умов здійснення гідролізу малатіону додержуються при виконанні досліду з розчи-



Графік градуувальної залежності $\Delta I_{\text{хл}}$ від концентрації малатіону

ном суміші проби та розчину стандартного зразка малатіону. В усіх випадках реєструють максимальне значення інтенсивності світіння порівняно з його фоновим значенням, $\Delta I_{\text{хл}}$.

Вміст малатіону в препараті знаходять розрахунковим методом за формулою

$$c(x) = \frac{\Delta I_{\text{хл}}(x)}{\Delta I_{\text{хл}}(x+a) - \Delta I_{\text{хл}}(x)} \cdot c(a),$$

де $c(a)$ — точно відоме збільшення концентрації за рахунок додавання добавки стандарту, мкг/мл;

$c(x)$ — концентрація малатіону в розчині проби препарату, мкг/мл;

$\Delta I_{\text{хл}}(x)$ — інтенсивність світіння у присутності розчину проби препарату, відн. од.;

$\Delta I_{\text{хл}}(x+a)$ — інтенсивність світіння у присутності розчину проби з добавкою стандарту препарату, відн. од.

Вміст малатіону в гелі у масових відсотках знаходять за формулою

$$X = c(x) \cdot 10^{-2} / m_h$$

де m_h — наважка гелю, г.

Відносна помилка визначення малатіону у препараті «Педилін» становить

4,8 % (табл.). Нижня межа визначуваних концентрацій малатіону — 10 нг/мл.

Одержані результати хемілюмінесцентного визначення малатіону у препараті «Педилін» свідчать про принципову можливість виконання аналізу новоопрацьованим методом. Відносна помилка визначення не перевищує $\pm 4,8 \%$.

Висновки

1. Оптимізовано умови виявлення хемілюмінесцентної активності малатіону в реакції з 9-циано-10-метилакридиню нітратом (ЦМА).

2. Запропоновано схему хімізму процесу виникнення хемілюмінесценції у системі ЦМА—оксиген—малатіон.

3. Опрацьовано методику кількісного визначення малатіону в гелевому препараті «Педилін» 0,5 % методом хемілюмінесценції на основі реакції з ЦМА. Відносне стандартне відхилення визначення малатіону RSD у препараті «Педилін» при вмісті його 101 % становить 4 %. Нижня межа визначуваних концентрацій малатіону — 10 нг/мл.

- Блажеєвський М.Є., Дядченко В.В. // Вісн. НТУ «Харків. політехнік». — Зб. наук. праць. (Вип. Хімія, хім. технол. та екологія). — Х.: НТУ «ХПІ», 2003. — № 3. — С. 12–19.
- Долманова И.Ф., Шеховцова Т.Н., Беклемишев М.К. // Журн. аналит. химии. — 2002. — Т. 57, № 10. — С. 1043–1051.
- Капанадзе А.Л., Беклемишев М.К., Долманова И.Ф. // Там же. — 1999. — Т. 54, № 11. — С. 1182–1187.
- Крамаренко В.Ф., Туркевич Б.М. Анализ ядохимикатов. — М.: Химия, 1978. — 264 с.
- Крижановский С.А., Вититнова М.В. Полный современный справочник лекарственных препаратов: Практ. руководство. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: РИПОЛ КЛАССИК, 2002. — 1216 с.
- Мідяний С.В., Гута О.М. // Вісн. Львів. ун-ту (Сер. хім.). — 1991. — Вип. 31. — С. 69–72.
- Мідяний С.В. Нітрат 9-циано-10-метилакридиню — новий аналітичний хемілюмінесцентний реагент: Автореф. дис. ... канд. хім. наук. — К., 1998. — 19 с.
- Никольская Е.Б., Евстиюгин Г.А., Святковский А.В. и др. // Журн. аналит. химии. — 1994. — Т. 4, № 4. — С. 374–380.
- Химико-токсикологические методы: Справочник / Под. ред. Б.И. Антонова. — М.: ВО «АгроХимиздат», 1989. — 320 с.

10. Шеховцова Т.Н., Долманова И.Ф., Беклемишев М.К. // Журн. аналит. химии. — 2003. — Т. 58, № 7. — С. 702—703.
11. Яцула Г.С., Слободкин В.И., Береза В.Я. и др. Санитарно-гигиенические методы исследования пищевых продуктов и воды / Под. ред. Г.С. Яцулы. — К.: Здоров'я, 1991. — 288 с.
12. A world Compendium. The pesticide manual. — 9th ed.: By R. Charles Worthing & J. Raymond. — Нану Published by the British Corp. Protection Council, 1991. — 1140 p.
13. Buchwald P., Bodor N. // Pharmazie. — 2002. — B. 57, № 2. — S. 87—93.
14. European Pharmacopoeia. — 4th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2001. — 2416 p.
15. Mc. Capta F., Richardson D.G., Chang Y.C. // Photochem. and Photobiol. — 1965. — Vol. 4, № 6. — P. 1111—1121.
16. Moric Ph., Alexandre I., Roger M. et al. // Analytica Chimica Acta. — 1995. — Vol. 302, № 4. — P. 53—59.
17. Kaufmann A., Albertini A. // Berichte. — 1909. — B. 42. — S. 2002—2005.

Надійшла до редакції 22.11.2004.

H.E. Блажеевский

ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАЛАТИОНА В ПРЕПАРАТЕ «ПЕДИЛИН»

Установлены оптимальные условия генерирования хемилюминесценции в реакции малатиона с 9-циано-10-метилакридиния нитратом (ЦМА).

Передложена схема образования эмиттера хемилюминесценции. Разработана методика количественного определения малатиона в гелевом препарате «Педилин» 0,5 % методом хемилюминесценции на основе реакции с ЦМА.

Градуировочный график сохранял линейность в пределах концентраций 0,01—0,2 мкг/мл малатиона. Предел обнаружения малатиона — 10 нг/мл, при определении 0,1 мкг/мл малатиона относительное стандартное отклонение RSD составляет 4,0 % ($n = 5$, $P = 0,95$).

M. Ye. Blazheevskiy

CHEMILUMINESCENCE DETERMINATION OF MALATHION IN PREPARATION «PEDILIN»

SUMMARY

Optimal conditions of the excitation of chemiluminescence in reaction of malathion with 9-cyano-10-methylacridinium nitrate have been found. Scheme of formation of chemiluminescence emitter have been proposed.

A procedure has been developed for the quantitative analysis of malathion in gel preparation Pedilin 0,5 % by chemiluminescent method based on the reaction with 9-cyano-10-methylacridinium nitrate. The detection limit is 0,01 µg/ml and the dose-response curve linear in range extends from 0,01 to 0,2 µg/ml malathion. A 0,01 µg/ml malathion concentration can be determination with a relation standard deviation of 4,0 % (5 replication).

●
УДК 615.28+579.861

P.В.КУЦІК, канд. мед. наук, доц.

Івано-Франківська державна медична академія

ПРОТИСТАФІЛОКОКОВА АКТИВНІСТЬ ЕКСТРАКТІВ ГРИНДЕЛІЇ РОЗЧЕПІРеної (GRINDELIA QUARROSA (PURSH.) DUNAL.)

Рослини роду гринделія (Grindelia Willd.), описані німецьким ботаніком і фармацевтом Давидом Грінделом (1776—1836), є перспективною сировиною для одержання лікарських засобів. Гринделія міцна (Grindelia robusta Nutt.) здавна використовувалась у традиційній медицині американських індіанців як антисептичний засіб при астмі, бронхітах, кашлюку, туберкульозі, а також місцево при захворюваннях шкіри та для лікування ран. У 1893 р. вона була впроваджена в офіциальну медицину США, а дещо пізніше увійшла в Британську, Французьку, Іспанську, Бельгійську, Німецьку фармакопеї та в Німецьку го-

© Р.В.Куцик, 2005

меопатичну фармакопею. З лікувальною метою використовують надземну частину (*Herba Grindeliae*) або суцвіття гринделії (*Flores Summitates Grindeliae*), зібрані під час цвітіння. В дикому стані гринделія міцна проростає у південно-західних районах США, в основному в Каліфорнії. Культивується в багатьох країнах Південної та Середньої Європи як декоративна і лікарська рослина. Трава її особливо суцвіття гринделії містять до 21 % ароматичної смоли, до складу якої входять дитерпенові гринделієві кислоти, а також 0,24—0,26 % ефірної олії. У траві гринделії містяться флавоноїди, фенолкарбонові кислоти, дубильні речовини типу галотаніну й елаготаніну, поліацетилен матрикаріанол, сапоніни, фітостерол гринделол, гіркота гринделін.

У південних регіонах України пошиrena гринделія розчепірена (*Grindelia squarrosa* (Pursh.) Dunal.). Вона росте як бур'ян на узбіччях доріг та полів, пустирях, пасовищах у степовій та лісостеповій клімато-географічній зонах.

Вважають, що цей вид гринделії потрапив на територію України в роки другої світової війни із сіном, яке постачали з США для годування коней. Поряд із гринделією міцною гринделія розчепірена є лікувальним засобом народної медицини індіанців Північної Америки. В останні роки проводяться інтенсивні фітохімічні та фармакологічні дослідження гринделії розчепіреної. В експерименті встановлено протизапальну, мембрanoстабілізуючу, діуретичну і противіразкову дію поліфенольного комплексу цієї рослини [3—5]. Продемонстровано терапевтичну ефективність олійних та водних екстрактів гринделії розчепіреної при радіаційних ураженнях епітелію ротоглотки і гортані [1].

Ураховуючи емпіричний досвід народної медицини про антисептичні та ранозагоювальні властивості рослини, а також коротку згадку про неї у фундаментальній історичній праці акад. В.Г.Дроботька [2], нами проведено поглиблена дослідження протимікробної активності екстрактів гринделії розчепіреної відносно сучасних клінічних штамів стафілококів — збудників гнійно-септичних процесів. Адже в останні десятиліття спостерігається тенденція до глобального розповсюдження метицилінорезистентних штамів стафілококів і підвищення їх ролі у виникненні нозокоміальних ускладнень, передусім у пацієнтів хірургічних та геріатричних клінік, відділень інтенсивної терапії [10]. Поряд із стійкістю до метициліну та оксациліну вони характеризуються високим рівнем резистентності до карбапенемів, цефалоспоринів II і III поколінь, аміноглікозидів, макролідів, лінкозамідів, тетрациклінів, фторхінолонів [9]. Препаратами вибору для лікування інфекцій, спричинених MPC, є глікопептидні антибіотики (ванкоміцин і тейкопланін). Їх застосування супроводжується значними побічними ефектами, що робить актуальним пошук нових терапевтичних підходів.

Матеріал та методи дослідження

Методи одержання екстрактів

Для дослідження використано траву і суцвіття гринделії розчепіреної, заготовлені на території Одеської області у фазі середини цвітіння рослини, коли нагромадження біологічно активних речовин у сировині є максимальним [3]. Із подрібненої висушенії сировини виготовляли екстракти 40 і 90 % водним етанолом (співвідношення сировина/екстрагент 1:10) відповідно до фармакопейних вимог.

Для попереднього очищення та встановлення характеру діючих речовин проведено послідовну вичерпну екстракцію точної наважки (100 г) трави гринделії в апараті Соксклета системою органічних розчинників із зростаючою полярністю: гексаном, хлороформом і етилацетатом. Отримані екстракти концентрували шляхом відгонки розчинників на водяному огрівнику і висушували в сушильній шафі при кімнатній температурі. Під час екстрагування виявилося, що охолодження гексанового екстракту до кімнатної температури супроводжується випадан-

ням значного осаду. Враховуючи цей факт, нами було виділено дві субфракції гексанового екстракту. Вихід сухих екстрактів трави гринделії розчепіреної: гексановий (ароматична смола) — субфракція А (розчинна в гексані при кімнатній температурі) — 8,550 г, субфракція В (нерозчинна в гексані при кімнатній температурі) — 0,780 г, хлороформний екстракт — 2,677 г, етилацетатний — 0,940 г.

Методи вивчення протимікробної активності екстрактів

Дослідження протимікробної активності екстрактів гринделії виконували методами дифузії в агар і серійних розведенів в агарі.

Метод дифузії в агар. У чашки Петрі, розташовані на горизонтальній поверхні, заливали по 30 мл МПА. Після застигання в середовищі за допомогою спеціального пробійника робили ямки діаметром 4,0 мм. Поверхню агару рівномірно засівали стандартизованими суспензіями тест-культур (концентрації $1 \cdot 10^7$ КУО/мл). В ямки вносили по 20 мкл водно-етанольних екстрактів або аналогічну кількість розчинів (10 мг/мл) висушених екстрактів у 90 % спирті або в суміші диметилсульфоксид—етанол (1:1). Після інкубації у термостаті протягом доби визначали діаметри зон затримки росту мікроорганізмів навколо ямок.

Метод серійних розведенів в агарі. Виготовляли ряди двократних серійних розведенів водно-етанольних екстрактів в агарі, починаючи із співвідношення 1:8. Для дослідження активності висушених екстрактів готовували їх робочі розчини концентрації 20 мг/мл, а далі — ряди двократних серійних розведенів. По 1 мл розчинів відповідного розведення змішували з 9 мл розтопленого поживного агуру і заливали в чашки Петрі, отримуючи таким чином культуральне середовище з концентраціями екстракту від 2 мг/мл.

За допомогою спеціального штампа-реплікатора в кожну чашку висівали по 25 штамів досліджуваних мікроорганізмів [6]. Для посіву використовували стандартизовані за оптичною густиною ($1 \cdot 10^7$ КУО/мл) суспензії добових тест-культур. Ріст мікроорганізмів оцінювали двічі — після інкубації чашок в термостаті при 37 °C протягом 1-ої (для визначення мінімальної бактеріостатичної концентрації — МБсК) і 3-х діб (для визначення мінімальної бактерицидної концентрації — МБцК). Ураховували макроскопічні ознаки росту культур, а також наявність мікроколоній при дослідженні під лупою.

Для оцінки протистафілококової активності екстрактів визначали також середні геометричні діючі концентрації, МБцК₉₀ і МБцК₅₀ — концентрації, які викликали затримку росту 50 і 90 % тестованих штамів відповідно. Статистичну обробку результатів виконували за допомогою спеціалізованої комп'ютерної програми WHONET 5.1 (WHO, Department of Communicable Diseases Surveillance and Response).

Характеристика використаних мікробних культур. Тестування протимікробної активності екстрактів гринделії проведено з використанням музеїного штаму *S. aureus* 209-P (ATCC 6538-P) з колекції ДІСК ім. Л.О.Тарасевича (Москва), а також 99 клінічних ізолятів стафілококів з різним рівнем антибіотикорезистентності від пацієнтів з фурункульозом та гнійно-септичними інфекціями іншої локалізації. Виділені штами ідентифікували за комплексом культуральних та біохімічних властивостей. Для оцінки ферментативної активності культур використовували набір «STAPHYtest 16» (Lachema, Чехія). Метицилінорезистентні штами стафілококів виявляли на основі визначення чутливості культур до оксациліну методом двократних серійних розведенів в агарі Мюллера—Хінтона з 5 % розчином натрію хлориду згідно з рекомендаціями Національного комітету клініко-лабораторних стандартів (NCCLS, США) [8]. Метицилінорезистентними вважалися штами, для яких мінімальна пригнічуvalна концентрація (МПК) оксациліну становила ≥ 32 мкг/мл. При МПК оксациліну 8—16 мкг/мл культури стафілококів розцінювали як штами з межовою чутливістю. Серед тест-культур ідентифіковано 45 штамів *S. aureus*: з них 17 — метициліночутливих (MSSA)

і 28 — метицилінорезистентних (MRSA). Серед 54 штамів коагулазо-негативних стафілококів ідентифіковано *S. epidermidis* — 16 шт., *S. haemolyticus* — 24 шт., *S. hominis* — 8 шт., *S. warneri* — 6 шт. (усього 19 метициліночутливих штамів — MS-CNS, 28 метицилінорезистентних штамів — MR-CNS і 7 штамів з пограничним рівнем резистентності — MIR-CNS).

Вивчення впливу екстракту на адгезію стафілококів *in vitro*

Дослідження адгезії стафілококів під впливом екстракту суцвіть гринделії виконано з використанням клітин букального епітелію за модифікованою методикою R.P.Ellen i R.J.Gibbons [7]. До 115 мкл сусpenзії відмитих епітеліальних клітин в розчині Хенкса додавали 20 мкл відмитої добової бульйонної культури стафілококів ($5 \cdot 10^8$ КУО/мл) та 15 мкл водно-етанольного екстракту гринделії (дослід) або екстрагенту (контроль). Таким чином, кінцеве розведення екстракту в системі становило 1:10. Після інкубації суміші протягом 30 хв при 37 °C виготовляли мазки, які фіксували метанолом і забарвлювали за Грамом. У контрольних і дослідних препаратах проглядали по 100 епітеліальних клітин і підраховували кількість прикріплених до них стафілококів.

Результати дослідження та їх обговорення

Методом дифузії в агар встановлено, що всі досліджені водно-етанольні екстракти гринделії проявляють виразну протистафілококову активність (табл. 1). Найбільші зони пригнічення росту під впливом біологічно активних речовин екстрактів гринделії утворювалися при культивуванні антибіотикочутливого колекційного штаму золотистого стафілокока *S. aureus* ATCC 6538-P, виділеного з клінічного матеріалу ще в 1947 р. Використані для тестування штами, виділені з клінічного матеріалу в 2000—2004 рр., виявилися порівняно менш чутливими до екстрактів гринделії. Серед них особливо відрізнявся штам *S. haemolyticus* 5-03 МЦБ (МПК оксациліну > 256 мкг/мл). Зони пригнічення росту цього штаму були нечіткими, в їх межах спостерігалася значна кількість мікро-колоній.

Аналіз результатів тестування свідчить, що протимікробна активність екстрактів суцвіть гринделії достовірно вища від активності відповідних екстрактів трави. Значно меншою мірою рівень протистафілококової активності одержаних препаратів залежав від концентрації етанолу в екстрагуючому розчині. 90 %

Таблиця 1

Протистафілококова активність водно-етанольних екстрактів гринделії розчепіреної

Штами стафілококів	Рівень метицилінорезистентності	Зони затримки росту, мм			
		40 % етанол, суцвітя	40 % етанол, трава	90 % етанол, суцвітя	90 % етанол, трава
<i>S. aureus</i> ATCC 3538-P	S	9,83±0,44*	6,87±0,23	11,30±0,53**/†	8,07±0,54†
<i>S. aureus</i> «Ск.»	S	7,56±0,50**	4,87±0,17	6,17±0,06	5,42±0,14
<i>S. aureus</i> «ICA-5»	R	8,10±0,66*	6,40±0,16	7,67±0,67	6,78±0,32
<i>Коагулазонегативні стафілококи (CNS)</i>					
<i>S. epidermidis</i>	S	6,50±0,18	6,08±0,24	8,88±0,63*/††	6,10±0,15
<i>S. epidermidis</i>	IR	7,16±0,64	5,11±0,37	7,17±0,78	6,22±0,54
<i>S. epidermidis</i>	R	5,83±0,31	4,87±0,17	6,83±0,60	5,48±0,07†
<i>S. haemolyticus</i>	R	[6,45±0,61]	4,87±0,23	6,62±0,71†	[6,00±0,09]†
<i>S. hominis</i>	S	8,50±0,41**	5,15±0,10	8,00±1,26	6,75±0,20††
<i>S. warneri</i>	R	9,81±0,43**	6,90±0,23	6,38±0,07††	7,92±1,44

Примітка. 1. Контрольні дослідження, виконані з 90 % етанолом (розчинником), продемонстрували, що зона пригнічення росту *S. aureus* — 4,3 ± 0,27 мм, CNS — 4,4 ± 0,09 мм.

2. У квадратних дужках зазначені діаметри зон часткового пригнічення росту мікроорганізмів.

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$ при порівнянні екстрактів суцвіття і трави, † $p < 0,05$, †† $p < 0,01$ при порівнянні 40 і 90 % водно-етанольних екстрактів.

водно-етанольні екстракти проявляли більш виразну протимікробну активність лише переважно відносно антибіотикочутливих штамів *S. aureus* і коагулазонегативних стафілококів. На нашу думку, це може вказувати на присутність в екстрактах більше однієї речовини з антибіотичною активністю.

Для орієнтовної оцінки характеру антибіотичних компонентів трави гринделії проведено послідовну циркулярну екстракцію сировини системою органічних розчинників. Результати попереднього мікробіологічного тестування одержаних препаратів методом дифузії в агар наведено в табл. 2.

Методом серійних розведень в агарі визначено ефективні діючі концентрації екстрагованих речовин. При досліженні водно-етанольних екстрактів перерахунок здійснювали з урахуванням маси сухого залишку, одержаного після випаровування 1,000 мл екстрактів при кімнатній температурі. Бактерицидні концентрації екстрактів гринделії для *S. aureus* і коагулазонегативних стафілококів з різним рівнем метицилінорезистентності, розраховані за допомогою програми WHONET 5.1, наведено в табл. 3.

Можливості програми WHONET 5.1 дозволяють побудувати графіки розсіювання (рис.) для проведення аналізу відсоткового розподілу мікробних ізолятів за чутливістю одночасно для двох препаратів. Було проведено порівняння чутливості стафілококів до оксациліну та одержаних екстрактів гринделії (аналіз проведено на основі врахування МБцК препаратів). Представлені на графіках картини розподілу та побудовані лінії регресії вказують на те, що метициліночутливі і метицилінорезистентні штами стафілококів характеризуються приблизно однаковою чутливістю до біологічно активних сполук екстрактів гринделії.

Проведені дослідження дозволили також оцінити мінімальні бактеріостатичні концентрації (МБцK₉₀) препаратів: 90 % етанольний екстракт суцвіть гринделії — 375 мкг/мл, 40 % етанольний екстракт суцвіть гринделії — 406,25 мкг/мл, 90 % етанольний екстракт трави гринделії — 625 мкг/мл, субфракція А гексанового екстракту трави — 500 мкг/мл. Відносно окремих штамів *S. epidermidis* (як метициліночутливих, так і метицилінорезистентних) та ряду метициліночутливих штамів *S. aureus*, *S. hominis* виражена бактеріостатична дія водно-етанольних екстрактів суцвіть і трави гринделії проявлялася в концентраціях 78,13—101,56 мкг/мл.

Аналіз результатів мікробіологічного дослідження екстрактів гринделії, отриманих методом вичерпного послідовного екстрагування органічними розчинниками із зростаючою полярністю, дозволяє зробити два попередніх висновки. По-перше, протимікробна активність локалізується переважно в гексановому екстракті, що наводить на думку про можливу терпенову природу діючих речовин. По-друге, рівень активності одержаних екстрактів виявився значно нижчим від очікуваного (виходячи з результатів тестування водно-етанольних екстрактів). Очевидно, застосований спосіб концентрації екстракту шляхом відгонки гексану на водяному огрівнику привів до втрати леткої фракції терпенових сполук (моно- і сесквітерпенів), внесок яких у сумарну протимікробну активність водно-етанольних екстрактів був доволі значним. Таким чином, можна припустити, що активними компонентами виділених гексанових субфракцій А і В є більш важкі дiterпени — гринделієві кислоти.

Нами виконано порівняльний аналіз протистафілікоової активності екстрактів гринделії і ряду відомих антисептиків. Встановлено, що одержані препарати значно ефективніші від повідому йодиду (МБцK₉₀ 6,25 мг/мл) і проявляють активність, яку можна зіставити з активністю мірамістину (МБцK₉₀ 1,25 мг/мл). Разом з тим вони поступаються за бактерицидними властивостями тимолу (МБцK₉₀ 250 мкг/мл), етакридину лактату (МБцK₉₀ 200 мкг/мл), перекису водню (МБцK₉₀ 187,5 мкг/мл), цитралю (МБцK₉₀ 125 мкг/мл), етонію (МБцK₉₀ 62,5 мкг/мл) та хлоргексидину (МБцK₉₀ 7,8 мкг/мл).

Таблиця 2

Протистафілококова активність органічних екстрактів трави гринделії розченіреної

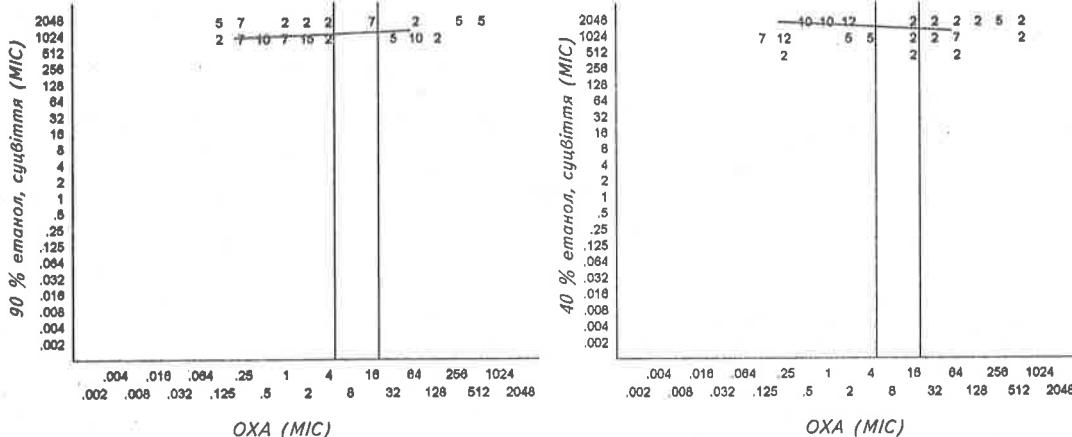
Штами стафілококів	Рівень мстициліно-резистентності	Зони затримки росту, мм			
		гексан А	гексан В	хлороформ	етилацетат
S. aureus ATCC 3538-P	S	7,68±0,12	6,55±0,17	[5,13±0,24]	4,65±0,16
S. aureus «ICA-5»	R	5,48±0,34	5,55±0,44	5,33±0,31	—
S. epidermidis	R	5,73±0,31	5,35±0,25	—	—
S. haemolyticus	R	[6,06±0,36]	4,77±0,35	—	—
S. hominis	S	5,43±0,13	5,03±0,23	4,90±0,49	—
S. warneri	R	7,58±0,38	[8,55±0,77]	5,38±0,28	5,34±0,45

Примітка. У квадратних дужках зазначені діаметри зон часткового пригнічення росту мікроорганізмів.

Таблиця 3

Бактерицидні концентрації (мкг/мл) екстрактів гринделії розченіреної відносно клінічних штамів стафілококів

Сировина	Екстрагенти	Тест-штами стафілококів				
		S. aureus ATCC 3538-P	клінічні штами			
МБцК ₅₀						
Суцвіття	40 % етанол	—	1625	750	750	750
Суцвіття	90 % етанол	—	750	750	1500	1500
Трава	40 % етанол	—	1375	1375	1375	1375
Трава	90 % етанол	—	1250	1250	1250	1250
Трава	Гексан А	—	1000	1000	1000	1000
Трава	Гексан В	—	1000	1000	1000	1000
Трава	Хлороформ	—	2000	2000	2000	2000
Трава	Етилацетат	—	2000	2000	2000	2000
МБцК ₉₀						
Суцвіття	40 % етанол	—	1625	1625	1625	1625
Суцвіття	90 % етанол	—	1500	750	1500	1500
Трава	40 % етанол	—	1375	1375	1375	1375
Трава	90 % етанол	—	1250	1250	1250	1250
Трава	Гексан А	—	1000	1000	1000	1000
Трава	Гексан В	—	1000	1000	1000	1000
Трава	Хлороформ	—	2000	2000	2000	2000
Трава	Етилацетат	—	2000	2000	2000	2000
Середня геометрична концентрація						
Суцвіття	40 % етанол	406,25	1149	750	1054	1006
Суцвіття	90 % етанол	375	854	1149	1157	1149
Трава	40 % етанол	750	1243	1167	1375	1375
Трава	90 % етанол	1250	928	1132	1250	1250
Трава	Гексан А	1000	906	1000	891	1000
Трава	Гексан В	1000	1000	1000	1000	1000
Трава	Хлороформ	2000	2000	2000	2000	2000
Трава	Етилацетат	2000	2000	2000	2000	2000



Графіки розсіювання штамів стафілококів за їх індивідуальною чутливістю до оксациліну та етанольних екстрактів суцвіть гринделії (подано відсотковий розподіл штамів)

Експериментальні дані вказують також на здатність 90 % водно-етанольного екстракту суцвіть гринделії сильно пригнічувати адгезію стафілококів до клітин bucalного епітелію *in vitro*. Якщо в контрольних дослідах із застосуванням 90 % етанолу в кінцевому розведенні 1:10 середній рівень адгезії *S. aureus* 209-P (ATCC 6538-P) становив $41,06 \pm 2,38$ мікробних клітин на епітеліоцит, то в присутності екстракту (1200 мкг/мл) він знижувався до $15,84 \pm 1,05$ стафілококів на епітеліоцит — практично до рівня фонового забруднення грам-позитивними коками клітин, узятих від волонтерів для проведення досліду. Для більш об'єктивної оцінки впливу компонентів екстракту на адгезивний процес нами було вираховано індекс пригнічення адгезії (який ураховує попереднє мікробне забруднення епітеліоцитів і результати контрольних дослідів). При дослідженні 90 % водно-етанольного екстракту суцвіть гринделії індекс пригнічення адгезії *S. aureus* становив 112 %, що вказує на практично цілковиту блокаду адгезивного процесу в системі *in vitro*.

Таким чином, виконані нами мікробіологічні дослідження підтверджують емпіричні дані народної медицини про антисептичні властивості лікувальних засобів з гринделії розчепіреної (*Grindelia squarrosa* (Pursh.) Dunal.) і свідчать про можливість використання цієї рослини для виготовлення офіцинальних протимікробних препаратів.

Висновки

1. Водно-етанольні екстракти трави і особливо суцвіть гринделії розчепіреної (*Grindelia squarrosa* (Pursh.) Dunal.) володіють вираженою бактерицидною і бактеріостатичною активністю відносно стафілококів, включаючи поліантібіотикорезистентні клінічні ізоляти. Антибіотичні властивості рослини пов'язані з фракцією летких терпенових сполук і дiterpenами ароматичної смоли.

2. Водно-етанольний екстракт суцвіть гринделії зумовлює виражене пригнічення адгезії *S. aureus* до клітин bucalного епітелію *in vitro*.

3. Подальші дослідження протимікробних властивостей гринделії, остаточна ідентифікація та очищення діючих речовин відкривають перспективи для створення нових антисептичних препаратів для лікування і профілактики стафілококових інфекцій.

1. Абізов Р.А., Самойленко С.С., Переображенко І.І. // Фітотерапія. — 2002. — № 3—4. — С. 17—19.
2. Дроботько В.Г., Айзенман Б.Е., Швайгер М.О. и др. Антимикробные вещества высших растений. — К.: Изд-во АН УССР, 1958. — 336 с.
3. Смельянова І.В., Ковалев В.М., Журавель І.О. // Фармац. журн. — 2003. — № 3. — С. 82—87.
4. Ковалев В.Н., Журавель І.А., Ковалева-Загравская І.В. // Провизор. — 2000. — № 9. — С. 42—43.

5. Ковальова-Загравська I.B., Ковальов В.М., Журавель I.O. // Вісн. фармакії. — 2002. — Т. 29, № 1. — С. 24—27.
6. Красильников А.П. Справочник по антисептике. — Минск: Выш. шк., 1995. — 367 с.
7. Ellen R.P., Gibbons R.J. // Infect. Immun. — 1974. — Vol. 9, № 1. — P. 85—91.
8. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Ninth Informational Supplement // NCCLS M 100-S8; M 100-S9. — January, 1999.
9. Skurray R.A., Firth N. // Ciba Found. Symp. — 1997. — Vol. 207. — P. 167—183.
10. Wiktorowicz-Belzyt E., Wojak I. // Med. Dosw. Mikrobiol. — 1997. — Vol. 49, № 1—2. — P. 27—33.

Надійшла до редакції 23.11.2004.

P.B.Куцьк

ПРОТИВОСТАФИЛОКОККОВАЯ АКТИВНОСТЬ ЕКСТРАКТОВ ГРИНДЕЛИИ РАСТОПЫРЕННОЙ (GRINDELIA SQUARROSA (PURSH.) DUNAL.)

Установлена бактерицидная активность экстрактов травы и соцветий гринделлии растопыренной (*Grindelia squarrosa* (Pursh.) Dunal.) относительно антибиотикочувствительных и полирезистентных клинических штаммов стафилококков. Наибольшую антибиотическую активность проявляют 90 % и 40 % водно-этанольные (MBC_{90} 750—1650 мкг/мл), а также гексановый (MBC_{90} 1000 мг/мл) экстракты гринделлии. 90 % водно-этанольный экстракт гринделлии значительно угнетает адгезию *S. aureus* к клеткам buccalного эпителия *in vitro*. Метицилиночувствительные и метицилинерезистентные штаммы стафилококков характеризуются одинаковой чувствительностью к антибиотическим веществам гринделлии.

R.V.Kutsyk

ANTISTAPHYLOCOCCAL ACTIVITY OF GRINDELIA SQUARROSA (PURSH.) DUNAL. EXTRACTS

SUMMARY

Bactericidal activity of *Grindelia squarrosa* (Pursh.) Dunal. extracts against sensitive and multiple drug resistant clinical isolates of *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci was revealed. The highest antibiotic activity has been shown by 90 % and 40 % ethanolic-aqueous (MBC_{90} 750—1650 mkg/ml) and by hexane (MBC_{90} 1000 mkg/ml) herbal and flowers extracts as well. 90 % ethanolic-aqueous extract strongly inhibits *S. aureus* adhesion to buccal epithelial cells. Methicillin-sensitive and methicillin-resistant strains of staphylococci are characterized by the equal sensitivity to grindelia antibiotics.

●

УДК 616.831-005-074/078:615.322

Л.І.ПОГОРІЛА, клін. ординатор

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

ВПЛИВ ОЛІЇ ЧОРНИЦІ ПРИ КУРСОВОМУ ЗАСТОСУВАННІ ПРОТЯГОМ ДВОХ МІСЯЦІВ НА АКТИВНІСТЬ ТКАНИННОГО ТРОМБОПЛАСТИНУ МОЗКУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Більшість тканин організму містить фактори гемостазу, найважливішим з яких є тканинний тромбопластин (фактор III). Різні тканини мають неоднакову тромбопластичну активність. Тканинний тромбопластин, який запускає процес згортання крові за зовнішнім механізмом, сприяє утворенню перших доз тромбопластину, необхідних як для утворення і консолідації тромбоцитарних тромбів, так і для каталізації основного (внутрішнього) механізму згортання за рахунок активації факторів VIII і V. При зниженні антикоагулянтної активності крові порушується функціональна рівновага між антикоагулянтами та про-коагулянтами, що призводить до підвищення згортання крові. Таким чином, в основі підвищення згортання крові при багатьох станах організму (інфаркт міокарда, ішемічний інсульт мозку, тромбофлебіт, тромбоз магістральних артерій або інших кровоносних судин) лежить зниження антикоагулянтної активності

© Л.І.Погоріла, 2005

крові, що веде до підвищення тромбопластинової активності крові, збільшення швидкості утворення і концентрації тромбіну та тромбопластину [2].

У загальній проблемі порушень у системі гемостазу вплив рослинних ліків на активність тканинного тромбопластину є остаточно не вирішеним питанням [9], але не викликає сумніву те, що зміна активності тканинного тромбопластину під дією фармакологічних агентів буде значно впливати на процес згортання крові. Це стосується і рослинних олій, зокрема олії чорниці.

В науковій літературі є роботи про вплив на тканинний тромбопластин таких рослинних препаратів, як олії журавлини, чорної смородини, обліпихи [12–14]. Ці олії є каротинвмісними препаратами.

Олія з ягід чорниці — новий препарат, і в науковій літературі зустрічаються лише поодинокі роботи щодо екстракції та фармакологічних ефектів даної олії [5]. До складу олії чорниці входять специфічна гамма-ленолієва кислота, церебро- та фосфоліпіди, токофероли, каротиноїди, фітостерини, поліненасичені жирні кислоти [5, 10]. Як і вищезазначені олії, олія чорниці також є каротинвмісною, але за своїм впливом на активність тканинного тромбопластину мозку значно перевищує ефект обліпихової олії [5, 11].

Хоча тканинний тромбопластин нервової системи маловивчений, але відомо, що в умовах патології клітинно-тканинні коагуляційні процеси значною мірою активуються, при цьому виникає гіперкоагуляційний синдром [1]. Проте можливість активації тромбопластину тканини мозку добре показана в експериментальних умовах [3].

Мета роботи — вивчити вплив олії чорниці на тромбопластинову активність мозку кролів при курсовому застосуванні її протягом двох місяців.

Матеріали та методи дослідження

Олію чорниці одержували способом екстракції природних олій з рослинної сировини хладоном-12 [4, 5, 7, 9, 13, 14]. Одержану олію стандартизували за вмістом бета-каротину і каротиноїдів методом розчинення у хлороформі, оскільки в ньому відмічається найбільша розчинність каротиноїдів [6]: 100 мг препарату розчиняли у хлороформі і доводили ним об'єм розчину до 100 мл. Оптичну щільність одержаного розчину вимірювали на фотоелектроколориметрі у кюветі 10,0 мм при довжині хвилі 450 нм проти стандартного розчину біхромату калію. Для приготування стандартного розчину біхромату калію 0,036 біхромату калію розчиняли у воді і доводили об'єм до 1 л.

Концентрацію каротиноїдів в олії чорниці в перерахунку на бета-каротин у мг% розраховували за формулою

$$X = (P \cdot 0,00208 \cdot 100 \cdot 100) : (P_s \cdot A),$$

де P — оптична щільність досліджуваного розчину;

P_s — оптична щільність стандартного розчину;

0,00208 — кількість бета-каротину (мг) у розчині, колір якого ідентичний кольору стандартного розчину біхромату калію;

A — наважка, г.

Досліди проводили на кролях з масою тіла 2,1 — 3,0 кг. Тваринам вводили олію чорниці перорально в дозі 10 мг/кг протягом 60 діб. Курсова доза в перерахунку на бета-каротин і каротиноїди становила 600 мг/кг. Через добу після останнього введення олії тварин промивали фізіологічним розчином через канюлю в черевній аорті під тиском, який підтримували за допомогою апарату Борова. Відмивання тканин від крові проводили під рауш-наркозом. З відмитих тканин мозку готували 10 % гомогенати на фізіологічному розчині (200 мг тканини та 1,8 мл фізіологічного розчину). Одержані гомогенати центрифугували 15 хв при 1500 об/хв. З надосадової рідини готували розведення 1:100 (0,5 мл надосадової рідини + 4,5 мл 0,85 % розчину натрію хлориду), 1:200,

1:500, 1:1000, 1:2000, 1:5000, 1:10 000. Ці розведення є відповідно 1, 0,5, 0,2, 0,05, 0,02, 0,001 % тканинними екстрактами. З даними розведеннями тканинного екстракту проводили реакцію згортання безтромбоцитарної оксалатної плазми: до 0,1 мл тканинного екстракту додавали 0,1 мл 0,277 % розчину кальцію і після десятисекундного нагрівання на водяному огрівнику при температурі 37 °C вносили 0,1 мл безтромбоцитарної оксалатної плазми, яку одержували повторним центрифугуванням звичайної оксалатної плазми протягом 30 хв при 3000 об/хв. Безтромбоцитарна оксалатна плазма в присутності 0,1 мл 0,277 % розчину кальцію та 0,1 мл фізіологічного розчину згорталась за 123 ± 8 с. Розчин кальцію готували з 10 % ампульного розчину для внутрішньовенного введення з корекцією його дійсної концентрації (5 % кальцію, а 5 % — кристалізаційна вода). Вищеописаною методикою користувалися також інші автори під час вивчення тканинних факторів згортання [7—9, 11, 13, 14].

Результати та їх обговорення

Одержані результати досліджень, оброблені методом варіаційної статистики, наведені в таблиці.

Проаналізувавши результати досліджень, одержані як у контрольній, так і в піддослідній групі тварин, ми прийшли до висновку, що час згортання безтромбоцитарної оксалатної плазми у піддослідній групі кролів подовжився на 20—40 % порівняно з тими ж показниками контрольної групи і є статистично вірогідним ($P < 0,05$, $P < 0,01$, $P < 0,001$) у всіх без винятку розведеннях (1:100—1:10 000).

Раніше нами проводились дослідження по вивченю впливу олії чорниці на активність тканинного тромбопластину мозку кролів протягом одного місяця з курсовою дозою 300 мг/кг, в результаті чого було встановлено подовження часу згортання безтромбоцитарної оксалатної плазми в піддослідній групі кролів на 10—20 % [5].

Порівняно з попередніми нашими дослідами отримані дані є статистично вірогідними в усіх розведеннях, тоді як при одномісячному застосуванні препарату дані були статистично вірогідними ($P < 0,05$) лише в розведеннях 1:2000, 1:5000 і 1:10 000 [5]. Під час тривалішого курсового застосування препарату олії чорниці відсоток зміни часу згортання безтромбоцитарної оксалатної плазми в розрахунку до похідних значень також збільшився у 1,5—2 рази по-

Зміни тромбопластинової активності мозку кролів за показниками часу згортання безтромбоцитарної оксалатної плазми (с) після курсового застосування олії чорниці в дозі 600 мг/кг протягом двох місяців (n = 10)

рівняно з одномісячним застосуванням препарату (20—40 % проти 10—20 %).

Отже, перевагами проведенного дослідження є збільшення відсотку зміни часу згортання безтромбоцитарної оксалатної плазми в розрахунку до похідних значень у 1,5—2 рази та досягнення статистично вірогідних значень показників часу згортання в усіх розведеннях тканинних екстрактів. Такі зміни вказують на зменшення коагуляційного потенціалу тканинного тромбопластину мозку під впливом курсового застосування препарату олії чорниці протягом двох місяців у дозі 600 мг/кг.

Розведення тканинних екстрактів	Статистичні показники	Тканини кролів	
		інгактичні (контроль)	після застосування олії чорниці протягом 2-х місяців
1:100	M ± m %* P	34 ± 2,0	41 ± 2,1 +22,0 % < 0,05
1:200	M ± m %* P	42 ± 2,0	52 ± 2,4 +23,5 % < 0,05
1:500	M ± m %* P	50 ± 2,4	62 ± 2,5 +24,0 % < 0,01
1:1000	M ± m %* P	57 ± 2,1	71 ± 2,3 +25,2 % < 0,01
1:2000	M ± m %* P	64 ± 2,3	81 ± 2,7 +27,0 % < 0,01
1:5000	M ± m %* P	73 ± 2,5	94 ± 2,4 +29,0 % < 0,001
1:10 000	M ± m %* P	81 ± 2,7	110 ± 2,6 +36,0 % < 0,001

Примітка. Час згортання безтромбоцитарної оксалатної плазми становить 123 ± 8 с.

*Відсоток зміни показника в розрахунку до похідних значень.

Висновки

1. Курсове застосування препарату олії черниці протягом двох місяців у дозі 600 мг/кг знижує активність тканинного тромбопластину мозку та гіперкоагуляційний потенціал, що лежить в основі профілактики внутрішньосудинного тромбоутворення і попередження мозкових інсультів.

2. Тривалість курсу застосування олії черниці впливає на ступінь змін тромбопластинової активності мозку. Чим довший термін застосування препаратору, тим більше виражений ефект зниження тромбопластинової активності мозку при багатьох патологічних станах, які супроводжуються підвищеннем згортання крові.

3. Необхідне подальше вивчення препаратору в експериментальних умовах і розробка нормативно-технічної документації для впровадження його в клініку як профілактичного препаратору при захворюваннях, що супроводжуються гіперкоагуляційним синдромом.

1. Алоева М.А. // Арх. кlin. и эксперим. медицины. — 2001. — Т. 10, № 2. — С. 121.
2. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. // Лаб. методы исследования гемостаза. — Томск, 1980. — С. 3—15.
3. Белоусова Т.В., Ушакова Г.А. // Нейрофизиология. — 2001. — Т. 33, № 6. — С. 387.
4. Ветров П.П., Носовская Т.Д., Гарная С.В. и др. // Новые технологии получения активных веществ (Тез. докл.). — Симферополь: Изд-во КНЦ, 2002. — С. 68—70.
5. Завадецька О.П., Погоріла Л.І., Федорова Т.Т. // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. — К., 2004. — Вип. 13, Кн. 2. — С. 620—623.
6. Кудрицкая С. Е. Каротиноиды плодов и ягод. — К.: Вищ. шк., 1990. — С. 104.
7. Ліпкан Г.Н. // Физиологически активные вещества. — К.: Наук. думка, 1981. — Вип. 13. — С. 77—81.
8. Ліпкан Г.М. // Фітотерапія в Україні. — 1998. — № 2—3. — С. 11—13.
9. Ліпкан Г.Н., Мадоян М.В., Осадців И.В. и др. // Гематология и переливание крови. — К.: Здоров'я, 1990. — Вип. 25. — С. 41—44.
10. Ліпкан Г.Н., Стрижак Ю.В., Твердохлеб М.О. и др. // Гемостаз — проблеми и перспективы. — К., 2002. — С. 64—67.
11. Ліпкан Г.М., Фунту В.Я. // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. — К., 2000. — Вип. 9, Кн. 4. — С. 923—927.
12. Ліпкан Г.М., Чаяло П.П. // Мед. консультант. — 1998. — № 1. — С. 23—24.
13. Твердохлеб М.О. // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. — К., 2003. — Вип. 12, Кн. 1. — С. 969—973.
14. Тихая Н.Б., Ліпкан Г.Н. // Там же. — К., 2002. — Вип. 11, Кн. 3. — С. 760—767.

Надійшла до редакції 24.09.2004.

Л.И.Погорелая

ВЛИЯНИЕ МАСЛА ЧЕРНИКИ ПРИ КУРСОВОМ ПРИМЕНЕНИИ НА ПРОТЯЖЕНИИ ДВУХ МЕСЯЦЕВ НА АКТИВНОСТЬ ТКАНЕВОГО ТРОМБОПЛАСТИНА МОЗГА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Приведены результаты исследования влияния масла, полученного из сухих ягод черники, на активность тканевого тромбопластина мозга в экспериментальных условиях. Показано позитивное влияние нового растительного препарата на гиперкоагуляционный потенциал тканевых факторов свертывания крови — применение масла черники в течении двух месяцев вызывает снижение активности тканевого тромбопластина мозга кролей.

L.I.Pogorila

INFLUENCE OF A VACCINIUM MYRTILLUS L. OIL ON ACTIVITI OF TISSULAR TROMBOPLASTINUM OF THE BRAIN IN EXPERIMENT IN THE COURSE OF TWO MONTHS

SUMMARY

The article presents the study results of influence an oil received from dry berries of a *Vaccinium myrtillus* L. on activity fabric's tromboplastinum of a brain in experimental conditions is investigated. Positive influence of a new vegetative medicine on potential of fabric factors of hypercoagulability is shown. The application of *Vaccinium myrtillus* L. oil during two months causes the reduction of the activity of fabric's trombohlastinum of a rabbit's brain.

**В.П.КОВТУН, здобувач, П.Ю.ШКРОБОТЬКО,
М.С.ФУРСА, д-р фармац. наук, проф.**

**Ярославська державна медична академія,
Запорізький державний медичний університет**

ФІЗИКО-ХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖОВТКОВОГО МАСЛА З СИРИХ І ВИСУШЕНИХ КУРЯЧИХ ФОЛІКУЛ

Жовтки курячих яєць та жовткове масло з них привертають увагу щодо їх застосування у харчовій промисловості, косметиці та медицині. Так, у харчовій промисловості курячі жовтки використовують при виготовленні аналога ікри осетрових риб [2]. Їх включають до складу алкогольвмісних напоїв із вираженими лікувально-профілактичними властивостями [1]. У косметиці курячі жовтки є складовою частиною окремих косметичних кремів і бальзамів. Зокрема, разроблено крем для профілактики грибкових уражень шкіри і бальзам для догляду за волоссям і шкірою голови [3, 5].

Від дії зовнішнього шкідливого впливу шкіру рук, обличчя та шиї захищає крем «Осінній». Він підвищує регенеруючу, живильну та пом'якшувальну дію на шкіру. Йому властива оптимальна в'язкість і висока буферна ємкість, що значною мірою підвищує його захисні властивості [4].

Для догляду за шкірою пропонується косметичний засіб, біологічно активним компонентом якого є жовтки курячих яєць. Він забезпечує захисну дію від сонячних променів та інфекцій, проявляє регенеруючу дію на шкіру, яка запобігає її зів'яненню та постарінню. Під його впливом зберігається та підвищується еластичність шкіри і підтримується її добрий стан протягом тривалого часу [6].

При приготуванні комбінованого препарату у вигляді мазі, що спрямлює комплексну дію на більш широкий спектр хвороб шкіри і не має протипоказань, як основу-наповнювач було використано суміш сметани з курячими жовтками [7].

До складу мазі, яка прискорює епітелізацію опіків і гнійних ран без рубцевих утворень по закінченні лікування, входить жовткове масло курей [8]. Для одержання жовткового масла нами разроблена технологічна схема з використанням сиріх і висушених фолікул. В останньому випадку сушіння проводили за допомогою установки розпиленням у віброкиплячому шарі. Органолептичні властивості жовткового масла з сиріх фолікул такі: забарвлення — від світло-жовтого до жовтого, запах властивий яєчному жовтку, з висушених — забарвлення — від жовтого до жовтогарячого, запах властивий яєчному жовтку. Фізико-хімічні показники та жирнокислотний склад масел наведено в табл. 1—2.

Як видно з наведених даних, органолептичні властивості, фізико-хімічні показники та жирнокислотний склад жовткового масла з сиріх і висушених фолікул досить близкі. Склад жирних кислот (табл. 2) у жовтковому маслі з сиріх фолікул дещо різноманітніший, ніж з висушених. У ньому також більша сума насычених і ненасичених кислот. Сума незамінних кислот в обох випадках майже однаакова. У маслі з сиріх фолікул найвищий вміст олеїнової, пальмітинової, стеаринової та лінолевої кислот. У процесі сушіння збільшується частка пальмітинової, стеаринової, пальмітолеїнової та арахідонової кислот і, навпаки, зменшується вміст олеїнової, лінолевої та інших кислот (табл. 2), що має значення для проявлення терапевтичної дії. Есенційні кислоти певною мірою гальмують розвиток атеросклерозу. Арахідонова кислота нормалізує ці порушення в 10 разів активніше, ніж лінолева.

Таблиця 1
Фізико-хімічні показники жовткового масла

Показник	Масло з фолікул	
	сиріх	висушених
Консистенція при 20 °C	Сиропоподібна	
Температура топлення, °C	20	20
Температура застигання, °C	4	4
Кислотне число, мг KOH	4,6	4,8
Перокисне число, %	0,02	0,03
Йодне число, %	66,8	66,0
Вміст вільних кислот (у перерахунку на олеїнову), %	2,98	3,02
Вміст неомилюваних речовин, %	5,52	6,03
Вміст вологи, %	1,5	0,4
Вміст білка, %	7,1	5,2
Вміст жовтка, %	76,8	82,4
Вміст холестерину, %	3,8	4,0
Вміст фосфоліпідів, %	31,1	32,4

Таблиця 2
Жирнокислотний склад жовткового масла

Кислота	Індекс	Вміст, % від загальної суми кислот	
		фолікули	висушенні
Лауринова	C _{12:0}	0,07	—
Міристинова	C _{14:0}	0,54	0,33
Міристолейнова	C _{14:1}	0,12	—
Пентадицилова	C _{15:0}	0,20	0,18
Пальмітинова	C _{16:0}	28,35	33,45
Пальмітолейнова	C _{16:1}	3,31	2,88
Маргаринова	C _{17:0}	0,40	0,41
Гептодеценова	C _{17:1}	0,30	0,41
Стеаринова	C _{18:0}	13,63	14,28
Олеїнова	C _{18:1}	38,46	33,40
Лінолева	C _{18:2}	11,33	10,40
Ліноленова	C _{18:3}	0,10	сл.
Гедолейнова	C _{20:0}	0,26	сл.
Арахідонова	C _{20:4}	2,65	3,26
Сума насищених кислот		43,45	48,65
Сума ненасищених кислот		56,55	51,35
Сума незамінних кислот		13,88	13,66

Висновок

Проведено порівняльне вивчення органолептичних властивостей, фізико-хімічніх показників та жирнокислотного складу жовткового масла з сиріх і висушених курячих фолікул, на основі якого виявлені їх специфічні ознаки.

1. Пат. С12G3/06 РФ. Способ приготовления бифидобальзама / В.И.Байбаков, В.И.Солдатов (РФ). — Опубл. 10.10.1996. — Номер публикации 94042539.
2. Пат. А23L1/328 РФ. Способ стабилизации товарного вида и вкусовых качеств аналога черной икры / Ю.П.Кокошников, Ю.Н.Соломин, Н.И.Артамонова и др. — Опубл. 10.06.1997. — Номер публикации 95109200.
3. Пат. А 61К7/06 РФ. Бальзам для ухода за волосами и кожей головы / А.Н.Децина, В.И.Родионов. — Опубл. 10.10.1997. — Номер публикации 95118318.
4. Пат. А 61К7/40 РФ. Крем для защиты кожи «Осеннний» / А.Н.Децина, Б.А.Селиванов, С.Р.Попова. — Опубл. 10.05.1998. — Номер публикации 210251.
5. Пат. А 61К7/48 РФ. Косметический крем для профилактики грибковых поражений кожи «Рада-плюс» / А.Н.Децина, В.И.Родионов, Б.А.Селиванов и др. — Опубл. 27.10.1999. — Номер публикации 96123467.
6. Пат. А 61К7/48 РФ. Косметическое средство для ухода за кожей «Дидилия» / А.Н.Децина, А.П.Колунахин. — Опубл. 27.10.1999. — Номер публикации 2140256.
7. Пат. А 61К31/06 РФ. Мазь «Гровал» / В.М.Грайсман. — Опубл. 10.10.1999. — Номер публикации 2139045.
8. Пат. А 61К9/06 РФ. Мазь для лечения ожогов / В.Е.Кульбіда, Т.Э.Цискаришвили. — Опубл. 03.10.2001. — Номер публикации 2163800.

Надійшла до редакції 26.03.2004.

В.Ф.Ковтун, П.Ю.Шкроботько, Н.С.Фурса

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕЛТКОВОГО МАСЛА ИЗ СЫРЫХ И ВЫСУШЕННЫХ КУРИНЫХ ФОЛЛИКУЛ

Проведено сравнительное изучение органолептических свойств, физико-химических показателей и жирнокислотного состава желткового масла из сырых и высушенных куринных фолликул.

PHYSICAL AND CHEMICAL CHARACTERISTIC OILS OF YOLKS
FROM CRUDE AND DRIED UP CHICKEN A FOLLICLE

SUMMARY

The comparative characteristic of organoleptic properties, physical and chemical parameters and fat — acid structure oils of yolks from crude and dried up chicken a follicle is carried out.

УДК 615.454.1:616-021.4:616-001.4

Л.В.ЯКОВЛЕВА, д-р фармац. наук, проф., Ю.В.ФЕДОРЧУК, аспірант

Центральна науково-дослідна лабораторія
Національного фармацевтичного університету

**ВИВЧЕННЯ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ ДІЇ МАЗІ «МІРАМЕФ»
НА МОДЕЛІ АСЕПТИЧНИХ ШКІРНИХ РАН У ЩУРІВ**

Рановий процес — складний комплекс біологічних реакцій організму у відповідь на пошкодження окремих його органів, який зазвичай завершується їх загоєнням. У ході ранового процесу мають місце деструктивні та відновлювальні зміни тканин, які утворюють рану та прилягають до неї, — сполучної, епітеліальної, нервової, м'язової [1, 4, 9, 12]. Рановий процес являє собою супутність місцевих послідовних змін та пов'язаних з ними численних загальних реакцій [1, 3, 4, 9, 11, 16].

Лікування ран проводять згідно з сучасними уявленнями про рановий процес, відповідно до якого визначена фазність його перебігу та вимоги до м'яких лікарських форм (МЛФ), призначених для лікування ран [1, 3, 13].

За класифікацією М.І.Кузіна [4] розрізняють такі три фази ранового процесу: перша фаза — фаза запалення, яка поділяється на період судинних змін та період очищення рани від некротичних тканин; друга — фаза регенерації, утворення та дозрівання грануляційної тканини; третя — фаза реорганізації рубця та епітелізації.

Наприкінці першої фази спостерігається очищення рани від гнійно-некротичного вмісту, зниження мікробного обсіменіння рани. У той час коли на окремих ділянках рани дозрівають грануляції, на інших — продовжується гнійна ексудація, тобто має місце так званий переходний період між I та II фазами ранового процесу [1, 6].

Друга фаза характеризується очищенням рани від гнійно-некротичного вмісту, згасанням запальної реакції, ліквідацією перифокальної інфільтрації, появою грануляційної тканини, пригніченням вірулентності патогенної мікрофлори, зниженням її кількісних характеристик [1, 6].

Асортимент сучасних препаратів для лікування ран досить широкий, проте багато препаратів не відповідають вимогам для проведення лікування на сучасному рівні [3]. Наприкінці першої та у другій фазі перебігу ранового процесу застосовують різноманітні МЛФ: лінімент бальзамічний за О.В.Вишневським, мазь метилурацилову, лінімент синтоміцину, мазі: стрептоцидову, «Стрептонітол», мірамістинову, «Пантестин-Дарниця» та ін. [1—3, 6].

Тривалий час у практичній хірургії широко застосовували лінімент бальзамічний за О.В.Вишневським [6], який нерідко призначали без урахування його лікувальних можливостей відповідно до фаз ранового процесу. За властивос-

тями лінімент відповідає вимогам виключно до препаратів для застосування у другій фазі ранового процесу. Застосування лінімента бальзамічного за О.В.Вишневським та інших мазей на ліпофільних основах (мазь метилурацилову, лінімент синтоміцину) у першій фазі ранового процесу протипоказано, в т.ч. й у пе-реходному періоді між першою та другою фазами. Ліпофільність основ не дозволяє поглинати рановий ексудат, створює «парниковий» ефект. У рані погіршуються умови для очищення від гною та некротичних мас, що затримує процес репарації [6]. Для лікування у другій фазі ранового процесу доцільним є використання метилурацилової мазі, яка стимулює розвиток грануляційної тканини. Недоліком даного препарату, крім ліпофільної мазевої основи, є слабка протимікробна дія, що обмежує використання мазі наприкінці першої фази у переходному періоді, а також для профілактики вторинної інфекції та в разі її приєднання у другій фазі. Цих недоліків позбавлена мазь «Пантестин-Дарниця», яка містить репарант пантестин та антисептик мірамістин. Проте відсутність протизапальних компонентів у складі мазі не дозволяє активно пригнічувати запальний процес у рані. Мазі «Стрептонітол» та мірамістинова мають широкий спектр протимікробної активності, проте не чинять репаративної та протизапальної дії [1, 5].

Вченими Національного фармацевтичного університету разом зі співробітниками ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» створено новий препарат — мазь «Мірамеф», позбавлену зазначених недоліків та призначену для лікування ран різних локалізацій і різного генезу наприкінці першої та у другій фазі ранового процесу (після хірургічної обробки гнійних осередків, пролежнів, трофічних виразок, післяопераційних ран у фазі грануляції). Мазь «Мірамеф» має помірну (170 %) осмолярну активність і містить репарант декспантенол, антисептик мірамістин та протизапальні засоби — мефенамову кислоту і димексид. Зазначені компоненти та помірний осмос забезпечують мазі протизапальну, репаративну та антимікробну активність.

Найпоширенішою моделлю для вивчення антиальтернативної активності є модель асептичного запалення шкіри та підшкірної клітковини у щурів, яка дозволяє простежити лікувальну дію препарату при альтернативному запаленні та його вплив на загоєння ран. У зв'язку з цим, а також ураховуючи показання до застосування препарату, було проведено вивчення впливу мазі на загоєння асептичних шкірних ран [8].

Метою даного експерименту стало вивчення ранозагоювальної дії мазі «Мірамеф» та зіставлення її ефективності з препаратами порівняння — мазями метилурациловою та маззю «Бепантен».

Матеріали та методи дослідження

Досліди проводили на щурах масою 160—180 г. Асептичні виразки викликали підшкірним введенням 9 % розчину оцтової кислоти в об'ємі 0,5 мл на кожну тварину разом із внутрішньоочеревинною ін'екцією дексстрану в дозі 300 мг/кг для збільшення реактивності організму тварини. Лікування починали з того дня, коли шкірні виразки були сформовані та мали максимальну площину (на 8-й день), і продовжували до повного загоєння ран.

Як препарати порівняння використовували аналог за фармакологічною дією — ранозагоювальну мазь метилурацилову («Нижфарм», Росія) та аналог за складом і фармакологічною дією — мазь «Бепантен», яка містить декспантенол («Гофман Ля Рош АГ», Німеччина).

Основними показниками антиальтернативної дії препарату були: площа виразок (S), швидкість загоєння (I) і відсоток щурів з рубцями (% рубц.). Площу некрозу вимірювали у мм^2 , прикладаючи до рані прозорий трафарет і обмальюючи краї. Швидкість загоєння ран розраховували за формулою

$$V = \frac{S_{\max} - S_{\text{досл}}}{S_{\text{досл}}},$$

де S_{\max} — максимальна площа рані (на 2-й день), мм^2 ;
 $S_{\text{досл}}$ — площа рані в день вимірювання, мм^2 .

Для оцінки запального процесу проводили дослідження температури шкіри у ділянці ураження. Щоб оцінити вплив мазей на репаративні процеси на біохімічному рівні, проводили вивчення їх впливу на цитолітичні процеси (визначення активності цитолітичних ферментів АЛАТ і АсАТ), для дослідження їх впливу на білковосинтетичні процеси проводили визначення загального білка, сечовини та креатиніну в сироватці крові, використовуючи набори реактивів фірми «Lachema» (Чехія), та визначали кількості РНК та ДНК у гомогенаті шкіри та печінки за методикою А.С. Спіріна. Проводили також визначення показників ПОЛ у гомогенаті печінки за показниками ТБК-активних продуктів та відновленого глутатіону (ВГ). Біохімічні дослідження здійснювали на 12-й та 20-й дні досліду.

Результати та їх обговорення

Результати проведених досліджень наведено в табл. 1—3.

У результаті введення оцтової кислоти у тварин групи контрольної патології на 8-й день експерименту розвивались виразки шкіри площею 235,67 мм^2 (табл. 1). Загоєння ран у групі контрольної патології відбулося на 31-й день експерименту. Після нанесення травми у всіх дослідних тварин утворилися рані з вираженим запальним процесом навколоїнших тканин, що супроводжувалось підвищеннем локальної температури в зоні ранового процесу з 8-го по 20-й дні досліду (табл. 2).

Результати досліджень показали, що мазь «Мірамеф» має виражену репаративну дію, про що свідчить достовірне прискорення швидкості загоєння та достовірне зменшення площині ран під впливом мазі з 14-го дня експерименту по відношенню до нелікованого контролю (табл. 1). Протягом усього експерименту швидкість загоєння ран у тварин, яких лікували маззю «Мірамеф», перевищувала швидкість загоєння у тварин групи контрольної патології (табл. 1). У групі тварин, лікованих маззю «Мірамеф», повне загоєння ран мало місце на 26-й день експерименту. Зниження температури шкіри у групі тварин, лікованих маззю «Мірамеф», відбулося вже на 11-й день експерименту, очевидно, завдяки протизапальній дії мефенамової кислоти та димексиду (табл. 2) [2].

Результати досліджень показали також і репаративну дію препараторів порівняння — мазей «Бепантен» та метилурацилової, про що свідчить достовірне прискорення швидкості загоєння та достовірне зменшення площині ран під впливом обох мазей з 14-го дня експерименту відносно нелікованого контролю (табл. 1). Швидкість загоєння ран у тварин, яких лікували мазями «Бепантен» та метилурациловою, перевищувала швидкість загоєння у тварин групи контрольної патології протягом усього експерименту. У групі тварин, лікованих маззю метилурациловою, одужання тварин наставало на 26-й день, а у групі тварин, лікованих маззю «Бепантен», — на 28-й день експерименту. У групі тварин, яких лікували метилурациловою маззю, температура шкіри була підвищена до 16-го дня, а у групі тварин, лікованих маззю «Бепантен», — до 18-го дня експерименту, що характеризує менш виражені протизапальні властивості референтних препаратів при зіставленні з досліджуваним препаратом (табл. 2).

Порівняння репаративної дії мазі «Мірамеф» з референтними препаратами свідчить про достовірну перевагу досліджуваної мазі перед маззю «Бепантен», починаючи з 20-го дня експерименту. Лікувальний ефект мазі «Мірамеф» практично не відрізняється від ефекту метилурацилової мазі протягом усього експерименту.

Таблиця 1

Ранозагоювальна активність мазі «Мірамеф» та препаратів порівняння на моделі асептичних ран у щурів, $n = 6$

Дні досліду	Показник	Контрольна патологія	Мазь «Мірамеф»	Мазь «Бепантен»	Метилурацилова мазь
8-й	S, mm^2	235,67 \pm 22,84	274,83 \pm 20,63	271,50 \pm 23,38	279,50 \pm 26,48
11-й	S, mm^2	200,5 \pm 15,63	208 \pm 16,45	214,00 \pm 21,02	192,00 \pm 11,20
	V	0,17	0,32	0,27	0,46
14-й	S, mm^2	163,00 \pm 7,97	117,67 \pm 7,56*	128,00 \pm 11,35*	107,00 \pm 7,09*
	V	0,45	1,34	1,12	1,61
16-й	S, mm^2	136,50 \pm 8,08	71,33 \pm 10,22*	90,50 \pm 29,52	48,83 \pm 6,60*
	V	0,72	2,83	2,00	4,72
18-й	S, mm^2	113,50 \pm 29,03	35,83 \pm 7,04*	44,83 \pm 8,31*	22,83 \pm 3,88*
	V	1,08	6,67	5,06	11,24
20-й	S, mm^2	92,83 \pm 21,09	19,00 \pm 3,80*	30,17 \pm 6,83**	14,50 \pm 3,50**
	V	1,54	13,46	8,00	18,28
	% рубц.	—	—	—	16,67 %
22-й	S, mm^2	73,33 \pm 20,78	9,33 \pm 2,76*	17,17 \pm 4,47**	7,17 \pm 2,54**
	V	2,21	28,46	14,81	37,98
	% рубц.	—	16,67 %	16,67 %	33,34 %
24-й	S, mm^2	56,67 \pm 14,01	1,67 \pm 1,09*	8,67 \pm 4,10**	1,33 \pm 0,99**
	V	3,16	163,57	30,31	209,15
	% рубц.	—	66,67 %	33,34 %	66,67 %
26-й	S, mm^2	41,83 \pm 11,6	—	3,83 \pm 2,69*	—
	V	4,62	—	69,89	—
	% рубц.	—	100 %	66,67 %	100 %

Примітка. n — кількість тварин у групі.

*Відхилення достовірне відносно контрольної патології, $p \leq 0,05$.

**Відхилення достовірне відносно тварин, лікованих маззю «Мірамеф», $p \leq 0,05$.

Таблиця 2

Динаміка температури шкіри щурів на моделі асептичних ран у щурів, $n = 6$

Дні досліду	Контрольна патологія	Мазь «Мірамеф»	Мазь «Бепантен»	Метилурацилова мазь
Вихідні дані	34,57 \pm 0,15	34,73 \pm 0,14	34,78 \pm 0,17	34,73 \pm 0,18
8-й	36,27 \pm 0,18*	36,18 \pm 0,14*	36,25 \pm 0,23*	36,13 \pm 0,19*
11-й	36,23 \pm 0,13*	35,08 \pm 0,17	36,07 \pm 0,24*	36,10 \pm 0,15*
14-й	36,08 \pm 0,14*	34,85 \pm 0,13	35,88 \pm 0,23*	36,00 \pm 0,13*
16-й	35,75 \pm 0,18*	34,78 \pm 0,29	35,63 \pm 0,23*	35,68 \pm 0,12*
18-й	35,67 \pm 0,15*	34,82 \pm 0,17	35,57 \pm 0,23*	35,15 \pm 0,21
20-й	35,40 \pm 0,18*	34,80 \pm 0,12	35,17 \pm 0,25	34,93 \pm 0,15

Примітка. n — кількість тварин у групі.

*Відхилення вірогідне відносно вихідних даних, $p \leq 0,05$.

Рановий процес характеризувався зниженням білковосинтетичних процесів у групі контрольної патології (достовірне зниження рівня загального білка у сироватці крові та ДНК у гомогенаті шкіри, а також підвищення рівня креатиніну у крові відносно інтактного контролю) (табл. 3).

Відомо, що розвиток ранового процесу супроводжується дисбалансом системи ПОЛ—АОС, що призводить до гальмування проліферативних процесів у

Таблиця 3

Динаміка біохімічних показників у щурів на моделі асептичних шкірних ран, $n = 6$

Умови досліду	Дні досліду	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Мазь «Мірамеф»	Мазь «Бепантен»	Метилурацилова мазь
ВГ у гомогенаті печінки, мкмоль/г	12-й	2,30±0,26	1,41±0,13*	1,73±0,22	1,47±0,27*	1,62±0,37
	20-й		1,59±0,33*	2,47±0,26**	2,69±0,15**	3,26±0,59**
ТБК-активні продукти в гомогенаті печінки, мкмоль/г	12-й	110,00±21,35	63,25±18,71*	123,71±35,97	128,20±22,75	161,75±25,40**
	20-й		220,69±29,07*	92,09±17,17**	113,03±32,65**	118,15±13,61**
Загальний білок, г/л	20-й	74,55±1,57	60,49±2,51*	62,32±1,62*	59,25±1,46*	65,77±2,18*
	20-й		58,77±2,84*	68,84±1,14*/**	69,06±0,61*/**	65,52±2,69*
АлАТ, ммоль/г.л	12-й	0,41±0,06	0,38±0,04	0,38±0,04	0,31±0,03	0,49±0,05
	20-й		0,41±0,03	0,40±0,04	0,43±0,02	0,42±0,04
АсАТ, ммоль/г.л	12-й	0,86±0,06	0,78±0,04	0,82±0,02	0,74±0,03	0,80±0,02
	20-й		0,94±0,05	0,94±0,06	0,83±0,04	0,88±0,04
Креатинін, ммоль/л	12-й	0,37±0,03	0,72±0,12	0,30±0,02*	0,27±0,02*	0,36±0,05*
	20-й		0,37±0,10	0,37±0,04	0,32±0,03	0,43±0,02
Сечовина, ммоль/л	12-й	5,47±0,34	5,44±0,57	5,80±0,32	5,04±0,26	5,88±0,47
	20-й		5,38±0,25	5,08±0,31	5,21±0,26	5,73±0,24
РНК у гомогенаті шкіри, мкг/мл	12-й	27,29±0,83	23,79±1,64	28,75±1,78**	26,39±1,73	30,89±1,19**
	20-й		24,14±1,58	30,09±1,13**	25,83±0,93	28,48±1,41**
ДНК у гомогенаті шкіри, мкг/мл	12-й	25,91±1,51	16,15±0,84*	18,81±0,96**	17,71±1,48	23,74±1,64**
	20-й		19,13±1,60	25,55±4,14	24,94±3,22	29,01±3,22**

Примітка. n — кількість тварин у групі.* Відхилення вірогідне відносно інтакту, $p \leq 0,05$.** Відхилення вірогідне відносно контрольної патології, $p \leq 0,05$.

рані [7]. У групі контрольної патології спостерігали достовірне зниження вмісту ТБК-активних продуктів у гомогенаті печінки на 12-й день досліду, що характеризує виснаження пулу мембраних фосфоліпідів, які є субстратами ПОЛ. Підвищення рівня ТБК-активних продуктів на 20-й день досліду свідчить про активацію процесів ПОЛ в осередку рани. На цьому тлі відбувалося достовірне зниження вмісту ВГ у гомогенаті печінки в усі строки спостереження.

Результати дослідження білкового обміну у групі тварин, яких лікували маззю «Мірамеф», показали здатність мазі активізувати репаративні процеси на внутрішньоклітинному рівні, про що свідчить достовірне підвищення рівня загального білка на 20-й день та підвищення рівня РНК та ДНК на 12-й і 20-й дні досліду відносно контрольної патології (табл. 3). Про перевагу анаболічних процесів над катаболічними свідчить достовірне зниження вмісту креатиніну в сироватці крові відносно контрольної патології.

Аналіз біохімічних показників у даній групі тварин показав нормалізацію процесів ПОЛ та активності АОС у печінці, що можна пояснити антиоксидантною дією димексиду та мефенамової кислоти.

Під впливом препаратів порівняння відмічали нормалізацію рівня ТБК-активних продуктів, ВГ, білкового обміну. Слід відмітити більш виражений вплив метилурацилової мазі, ніж мазі «Бепантен», на синтез РНК та ДНК, що можна пояснити особливостями фармакологічної дії метилурацилу, який є стимулятором синтетичних процесів. Мазь «Бепантен» за впливом на білковосинтетичні процеси значно поступається мазям «Мірамеф» та метилурациловій.

Отже, результати вивчення лікувальної ефективності мазі «Мірамеф» на моделі асептичної рани показали виражені ранозагоювальні властивості. Мазь

«Мірамеф» за репаративним ефектом, який обумовлений його комплексним складом та різnobічною фармакологічною дією, значно перевищує мазь «Бепантен» і знаходиться на одному рівні з метилурациловою маззю. Декспантенол, що є провітаміном В₅, проявляє репаративну дію, бере участь у процесах формування і регенерації шкіри та слизових оболонок [1, 2, 5]. Мірамістин, крім антимікробної, проявляє також імуномодулючу дію, що створює сприятливі умови для швидкого загоєння ран [2, 5, 17]. Протизапальний ефект мазі забезпечується мефенамовою кислотою, механізм протизапальної дії якої полягає у пригніченні вивільнення медіаторів запалення [2]. Введений до складу мазі димексид проявляє виражену протизапальну, антимікробну та місцеву знеболювальну дію, а також властивості провідника діючих компонентів мазі, що підвищує їхню біологічну доступність. Відомі також і антиоксидантні властивості димексиду та мефенамової кислоти, які також сприяють прискоренню репаративних процесів [10, 14, 15]. М'яка осмотична дія основи мазі «Мірамеф» забезпечує додатковий протизапальний ефект препарату. Зазначений комплекс фармакологічних властивостей забезпечує високу лікувальну ефективність мазі «Мірамеф» при лікуванні ран наприкінці першої та у другій фазі.

Таким чином, досліджуваний препарат завдяки комплексному складу виявляє виражену ранозагоювальну дію і має переваги перед обома препаратами порівняння.

Висновки

1. На моделі асептичних ран встановлено, що мазь «Мірамеф» достовірно прискорює швидкість загоєння, зменшує площу ран у експериментальних тварин, перевершуючи за даними показниками препарати порівняння.

2. Аналіз біохімічних показників дослідних тварин підтверджив виражені репаративні властивості досліджуваного препарату. Мазь «Мірамеф» нормалізує процеси ПОЛ та АОС у печінці шурів, відновлює білковосинтетичні процеси, нормалізує рівень креатиніну у сироватці крові.

1. Е.П. Безуглая, С.Г. Белов, В.Г. Гунько и др. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Под ред. Б.М. Даценко. — К.: Здоров'я, 1995. — 384 с.
2. Кабачная А.В., Щербакова Н.Р. Мази в вопросах и ответах. — К., 1999. — 32 с.
3. Компендиум 2001/2002 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: МОРИОН, 2001. — 1536 с.
4. Логачев В.К. // Вісн. фармації. — 2002. — № 2 (30). — С. 50—52.
5. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей / Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченок. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1990. — 592 с.
6. Сучасне медикаментозне лікування ран (Відомча інструкція). — К., 2002. — С. 35
7. Шурыгин А.Я., Миринова М.Ю., Злищева Э.И. // Вопр. мед. химии. — 1998. — С. 227—230.
8. Яковлева Л., Кальф-Калиф С., Ткачева О. // Провизор. — 1999. — № 1. — С. 44—45.
9. Altmeyr P. Wound Healing and skin physiology. — Berlin: Springer, 1995. — 717 р.
10. Bast Aalt, Halnen Guido R.M.M., Doclam Cus I.A // Americ. J. Med. — 1991. — Vol. 91, № 3. — Р. 2—13.
11. Blaisdell F.W., Trunkey D.D. Cervicothoracic trauma. In trauma management. — New York: Thieme, 1994. — Vol. III. — 117 p.
12. Buntain W.L. Management of pediatric trauma. — Philadiephia etc. Saunders, 1995. — 788 p.
13. Challenges to epidemiology in changing Europe: The newsletter of the International Center for Studies and Research in Biomedicine // European Epimarker. — 2001. — Vol. 3, № 4. — P. 1—7.
14. Fleche C., Clement M.C., Zeggane S. et al. // Rev. Sci. Tech. — 1997. — Vol. 16, № 2. — P. 609—619.
15. Halliwel B. // Pathol. Biol. — 1996. — Vol. 44, № 1. — P. 6—13.
16. Kinjo J., Nagao S., Tanaka T. et al. // Biol. Pharm. Bull. — 2001. — Vol. 24, № 12. — P. 1443—1445.
17. Silva O., Duarte A., Pimentel M. et al. // J. Ethnopharmacol. — 1997. — Vol. 57, № 3. — P. 203—207.

Надійшла до редакції 21.07.2004.

Л.В.Яковлева, Ю.В.Федорчук

ИЗУЧЕНИЕ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ МАЗИ «МИРАМЕФ» НА МОДЕЛИ АСЕПТИЧЕСКИХ КОЖНЫХ РАН У КРЫС

Приведены результаты исследования ранозаживляющего действия мази «Мирамеф» на модели асептических кожных ран у крыс. Мазь «Мирамеф» ускоряет скорость заживления, уменьшает площадь ран у экспериментальных животных, нормализует процессы ПОЛ и АОС в печени крыс, восстанавливает белковосинтетические процессы, нормализует уровень креатинина в сыворотке крови.

L.V.Yakovleva, Y.V.Fedorchuk

STUDYING REPARATIV ACTIONS OF OINTMENT «MIRAMEF» ON MODEL OF THE SKIN WOUNDS ASEPTIC AT RATS

SUMMARY

Results of research reparativ actions of ointment «Miramef» on model aseptic skin wounds at rats are resulted. Ointment «Miramef» accelerates speed of healing, reduces area wounds, normalizes processes the ПОЛ and АОС in a liver of rats, restores processes of proteins sintesis, normalizes a level creatinin in blood's serum.

ФАРМАКОТЕРАПІЯ

УДК 616.441-02:616-018.82

[О.В.ЩЕРБАК], канд. мед. наук, доц., **М.І.БОБРИК**, канд. мед.наук, доц.,
Д.В.КИРІЄНКО, канд. мед. наук, **Л.М.БІРЮКОВА**, канд. мед. наук,
В.М.КЛЮЙКО, канд. мед. наук, **М.А.ЧУКМАСОВА**, канд. мед. наук

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця,
Київська міська клінічна ендокринологічна лікарня,
Дніпропетровська державна медична академія

ЗАСТОСУВАННЯ ЙОДОВМІСНОЇ ДОБАВКИ «МОДИФІЛАН» У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

Йододефіцитні захворювання відносять до найбільш розповсюджених захворювань неінфекційного походження на земній кулі. Згідно з даними ВООЗ, близько 2 млрд. жителів Землі проживають в умовах йодного дефіциту [14]. Дефіцит вкрай важливого для організму людини мікроелементу йоду, призводить до цілої низки негативних наслідків: збільшення розмірів щитовидної залози, формування ендемічного зоба та іншої тиреоїдної патології, клінічного або субклінічного гіпотиреозу, порушення когнітивної функції [1, 3, 5, 11, 13].

На сьогоднішній день також доведено, що крім зоба, дефіцит йоду чинить загальний негативний вплив на здоров'я людини та супроводжується змінами, що виникають на ранніх етапах формування організму, починаючи з внутрішньоутробного періоду і закінчуєчи періодом статевого дозрівання [3—5]. Крім того, в регіонах, де спостерігається дефіцит йоду, підвищена частота більш злюякісних, низькодиференційованих форм раку щитовидної залози, а за активної йодної профілактики їх кількість зменшується за рахунок переважання доброкісної папілярної форми [5]. Необхідність дослідження впливу йодо-

© Колектив авторів, 2005

вмісних препаратів на перебіг ендемічного, спорадичного зоба та інших захворювань щитовидної залози не викликає сумнівів, адже усунення дефіциту йоду в комплексі з іншими лікувальними заходами може поліпшити перебіг захворювань, призводити до тривалих ремісій та сприяти підвищенню якості життя пацієнтів.

Неприятливі наслідки аварії на Чорнобильській АЕС ускладнили ситуацію в тих регіонах України, населення яких страждає від йододефіциту, бо за цих умов спостерігається підвищене накопичення радіоактивного йоду в щитовидній залозі людини, особливо дітей, що призводить до збільшення онкологічної захворюваності. Тому в цих регіонах необхідним є застосування таких лікарських засобів, що не тільки усувають йододефіцит, але і сприяють виведенню радіонуклідів з організму, послаблюючи наслідки техногенних катастроф [2, 10–12].

Серед багатьох фармакологічних препаратів, до складу яких входять різноманітні сполуки йоду, одним з найперспективніших є натуральний рослинний препарат — концентрований екстракт бурої морської водорості «Модифілан» [9, 10]. Перевагами цього лікарського засобу є багатогранний лікувальний спектр його дії: йодозамісний, сорбційний, гіпохолестеринемічний, імуностимулюючий тощо [10].

Унікальні лікувальні властивості модифілану базуються на сучасних технологіях отримання його з екологічно чистої сировини. Це так звана «м'яка» оригінальна запатентована технологія, яка дозволяє зберегти високу біологічну активність інгредієнтів, що входять до його складу. Основною діючою субстанцією модифілану є полісахариди, серед яких альгінати, фукоїдан та ламінарин [9, 10]. Вони містять велику кількість простих цукрів (глюкуронову кислоту, маніт, фукозу). Мінеральні інгредієнти містяться у модифілані у вигляді неорганічних солей у зв'язаній формі. Важливими компонентами модифілану, що значно розширяють його терапевтичні можливості, є макро- та мікроелементи, серед яких особливе місце займає йод (табл. 1). Останній міститься у препараті в органічній формі, яка не спричиняє перенасичення ним організму [3, 6]. Йод попереджує розвиток захворювань щитовидної залози як в ендемічних за зобом регіонах, так і при радіонуклідному навантаженні цим елементом. Модифілан знижує поглинання радійоду щитовидною залозою, викликає блокаду гормоногенезу в щитовидній залозі, обмежуючи накопичення в ній радійоду [7, 9].

Сорбційний ефект модифілану досягається за рахунок великої кількості альгінатів (до 40 %) [10], значна частина яких знаходиться у вигляді низькомолекулярної субстанції, що суттєво збільшує їх проникність та сорбційну ємкість. Крім того, при прийомі даного засобу пригнічується апетит і швидко досягається відчуття насичення внаслідок того, що ці речовини набухають і наповнюють просвіт травного каналу. До того ж вони не перетравлюються і не всмоктуються, що сприяє схудненню та нормалізації маси тіла. Йод, який міститься у водоростях в органічній формі, знижує в крові рівень холестерину та інших ліpidів і тим самим чинить антисклеротичну дію [9, 10].

Взагалі нутрицевтики успішно застосовуються в комплексному лікуванні ендокринних захворювань [2, 3]: цукрового діабету, гіпотиреозу, ожиріння тощо. Модифілан з достатнім

Таблиця 1
Вміст макро- та мікроелементів у добової дозі рослинного препарату «Модифілан» (таблетки)

Інгредієнти	Кількість, мкг
Калцій	45,15
Хром	10,5
Мідь	10,5
Залізо	0,80
Селен	0,80
Цинк	107,1
Йод (органічний)	200,0

Таблиця 2

Клінічна характеристика досліджуваної групи хворих

Нозологія	Стать		Вік пацієнтів, роки			
	жін.	чол.	до 20	21–30	31–50	ст. 50
Дифузний зоб	21	4	4	11	6	3
Вузловий зоб	14	7	2	7	8	5
Усього:	35	11	6	18	14	8

Таблиця 3

Динаміка рівнів гормонів щитовидної залози в досліджуваній групі хворих з гіпотиреозом під впливом комплексного лікування з включенням модифілану

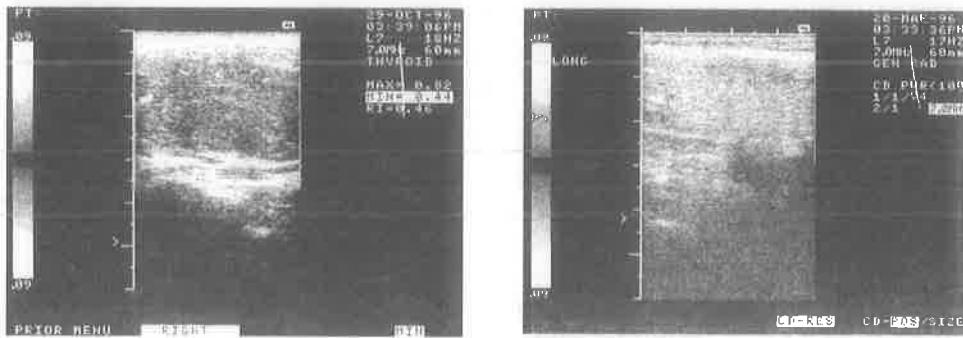
Рівні гормонів щитовидної залози у плазмі крові	До лікування	Після лікування	P
TTG, мк МО/мл	6,7±0,2	5,5±0,1	> 0,05
T ₃ вільний, пг/мл	1,2±0,1	4,8±0,1	< 0,05
T ₄ вільний, нг/дл	0,4±0,01	1,3±0,1	< 0,05

хворих привертає увагу той факт, що переважну більшість пацієнтів становлять жінки — 35 з 46 (76,1 %) та пацієнти здебільшого молодого віку (21–50 років) — 32 із 46 (69,56 %). У 16-ти з 25-ти хворих на дифузний зоб (64 %) та у 14-ти з 21-го хворого з вузловим зобом (66,67 %) спостерігались ознаки гіпотиреозу легкого або середнього ступеня. Середня доза замісної терапії становила 44,5 мкг (від 25 до 100 мкг) L-тироксину на добу.

Модифілан призначали у складі комплексного лікування в дозі по 3 капсули тричі на добу протягом 8 тижнів, потім по 2 капсули тричі на добу протягом 4 тижнів. Препарат приймали до прийому їжі, запиваючи достатньою кількістю рідини. L-тироксин призначали один раз на добу вранці.

Контроль за ефективністю та безпечністю застосованої терапії здійснювався на підставі клінічних проявів хвороби, скарг пацієнтів та за даними об'єктивного обстеження. Вже через шість тижнів проведеної терапії хворі стали почувати себе набагато краще: поліпшився загальний стан, підвищилася працездатність, зменшилась сонливість, набряковий синдром, відчуття «кому» в горлі, поліпшилася пам'ять. Згідно з даними гормонального дослідження спостерігалася позитивна динаміка рівнів вільного трийодтироніну та вільного тироксину, намітилася тенденція до зниження тиреотропного гормону (табл. 3).

За даними ультразвукової діагностики, у 19-ти з 25-ти хворих на дифузний зоб щитовидна залоза зменшилася в розмірах (76 %), у 16-ти з 25-ти хворих



Динаміка ультразвукової картини щитовидної залози під впливом комплексного лікування з включенням препарату «Модифілан»:

а — поздовжнє зображення частки щитовидної залози до лікування,
б — поздовжнє зображення тієї ж частки після курсу комплексної терапії

терапевтичним ефектом було застосовано при лікуванні цукрового діабету [8], патології щитовидної залози [9, 10].

Вищезазначені факти та відсутність суттєвих комплексних методик для лікування патології щитовидної залози створили передумови для включення препаратору «Модифілан» до комплексу лікувальних засобів при дифузних та вузлових формах зоба.

Препарат «Модифілан» застосовувався у комплексній терапії 46 хворих з патологією щитовидної залози (25 хворих з різними ступенями дифузного зоба ендемічного та спорадичного походження і 21 пацієнт з вузловими формами зоба). Клінічна характеристика досліджуваної групи хворих наведена в табл. 2.

При аналізі досліджуваної групи

хворих привертає увагу той факт, що переважну більшість пацієнтів становлять жінки — 35 з 46 (76,1 %) та пацієнти здебільшого молодого віку (21–50 років) — 32 із 46 (69,56 %). У 16-ти з 25-ти хворих на дифузний зоб (64 %) та у 14-ти з 21-го хворого з вузловим зобом (66,67 %) спостерігались ознаки гіпотиреозу легкого або середнього ступеня. Середня доза замісної терапії становила 44,5 мкг (від 25 до 100 мкг) L-тироксину на добу.

Модифілан призначали у складі комплексного лікування в дозі по 3 капсули тричі на добу протягом 8 тижнів, потім по 2 капсули тричі на добу протягом 4 тижнів. Препарат приймали до прийому їжі, запиваючи достатньою кількістю рідини. L-тироксин призначали один раз на добу вранці.

Контроль за ефективністю та безпечністю застосованої терапії здійснювався на підставі клінічних проявів хвороби, скарг пацієнтів та за даними об'єктивного обстеження. Вже через шість тижнів проведеної терапії хворі стали почувати себе набагато краще: поліпшився загальний стан, підвищилася працездатність, зменшилась сонливість, набряковий синдром, відчуття «кому» в горлі, поліпшилася пам'ять. Згідно з даними гормонального дослідження спостерігалася позитивна динаміка рівнів вільного трийодтироніну та вільного тироксину, намітилася тенденція до зниження тиреотропного гормону (табл. 3).

За даними ультразвукової діагностики, у 19-ти з 25-ти хворих на дифузний зоб щитовидна залоза зменшилася в розмірах (76 %), у 16-ти з 25-ти хворих

ехоструктура органа стала більш однорідною (64 %) (рис.), у 11-ти з 21-го хворого на вузлові форми зоба (52,4 %) зменшилися розміри вузлів у середньому на 2,6 мм. Дані про динаміку розмірів щитовидної залози під впливом лікування з включенням модифілану наведені в табл. 4.

У жодного пацієнта досліджуваної нами групи хворих негативних реакцій на прийом модифілану не спостерігалось.

Таблиця 4

Динаміка розмірів щитовидної залози за даними ультразвукового дослідження (за методом Brunn, см³) під впливом комплексного лікування з включенням препарату «Модифілан»

Об'єм щитовидної залози	До лікування	Після лікування	P	% зменшення
Об'єм правої частки	12,5±1,2	7,2±0,8	< 0,05	-42,4
Об'єм лівої частки	10,9±1,1	7,7±0,6	> 0,05	-29,4
Загальний об'єм	23,4±1,2	14,9±0,6	< 0,05	-36,3

Висновок

Встановлено, що застосування модифілану в комплексному лікуванні захворювань щитовидної залози сприяє поліпшенню перебігу захворювання, що виражається в комплексі суб'ективних симптомів та об'ективних ознак, підтверджених гормональним та ультразвуковим дослідженням. Це дає підстави рекомендувати використання модифілану в комплексному лікуванні дифузних форм ендемічного, спорадичного та вузлового зоба.

1. Боднар П.М. // Лік. справа. — 2001. — № 3. — С. 8—10.
2. Бобрик М.І. // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. — 1998. — № 1. — С. 43—45.
3. Велданова М.В. // Клін. ендокринологія. — 2001. — № 3—4. — С. 1—12.
4. Дедов И.И., Герасимов Г.А., Свириденко Н.Ю. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации. — М., 2000. — 32 с.
5. Зелінська Н.Б. // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2003. — № 4(5). — С. 58—66.
6. Кандор В.И. // Пробл. эндокринологии. — 1999. — Т. 45, № 1. — С. 3—9.
7. Кириленко Д.В., Щербак С.О. // Фармац. журн. — 2001. — № 6. — С. 94—97.
8. Клюйко В.М., Чукмасова М.А., Тищенко И.В. // Тез. докл. Науч.-практ. конф. «Диабет — проблема общечеловеческая» (Дніпропетровськ, 10—14 жовт. 2000 р.). — Дніпропетровськ, 2000. — С. 167—168.
9. Матасар И.Г., Клюйко В.М., Ясинецкая В.А. Модифилан — ведущий протектор от заболеваний экологического свойства. Базисная информация. — К., 2000. — 8 с.
10. МОДИФИЛАН. Базисная информация. — Владивосток, 2000. — 7 с.
11. Паньків В.І. Йододефіцитні захворювання. — Чернівці: БДМА, 2001. — 100 с.
12. Эпштейн Е.В., Олейник В.А., Тронько Н.Д. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — Т. 38, № 4. — С. 21.
13. Broussolle Chr., Orgiazzi J. // Cah. nutr. et diet. — 1990. — Vol. 25, № 5. — P. 321—324.
14. WHO, UNICEF and ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination // Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT/. — 2001. — P. 1—107.

Надійшла до редакції 04.10.2004.

**A.B. Щербак, M.I. Бобрик, D.V. Кириленко, L.N. Бирюкова,
B.M. Клюйко, M.A. Чукмасова**

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЛАНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Обсуждается применение антиэкотоксического средства модифилана для лечения тиреоидной патологии. Приводится состав препарата, его терапевтические эффекты, отмечаются выраженные общеоздоровительные эффекты. Суммированы данные клинического изучения препарата «Модифилан» у 46 больных с диффузным и узловым зобом. Полученные результаты исследования (уменьшение размеров щитовидной железы и узлов) позволяют рекомендовать модифилан в комплексном лечении данной тиреоидной патологии.

**O.V.Sherbak, M.I.Bobryk, D.V.Kirienko, L.M.Birjukova,
V.M.Klyuko, M.A.Chukmasova**

EXPIRIENSE OF USENESS OF MODIFILAN IN COMPLEX THERAPY OF THYROID DISEASES

SUMMARY

The article presents treatment effects of new medicine modyphyylan, its therapeutic action for iodine deficiency diffuse goiter (25 patients) and nodule goiter (21 patients); dosage, administration, composition.

НЕКРОЛОГИ

УДК 616.4:92(Фізор)

ПАМ'ЯТІ ДМИТРА ВАСИЛЬОВИЧА ФІЗОРА



З глибоким сумом сповіщаємо, що 4 січня 2005 року на 56 році пішов з життя начальник організаційно-фармацевтичного відділу Одеського відкритого акціонерного товариства «Фармація» Дмитро Васильович ФІЗОР. Втрата такої чудової людини, як Дмитро Васильович Фізор, є непоправною. Не можна до кінця усвідомити і змиритися з думкою, що цієї чудової привітної людини вже немає поміж нас.

Дмитро Васильович Фізор народився 27 листопада 1948 року на Тернопільщині. У 1968 р. після закінчення Коломийського фармацевтичного училища він проходив військову службу в рядах Радянської армії, а з 1970 р. працював завідувачем сільської аптеки № 101 с. Улашківці Чортківського району Тернопільської області. У 1972 р.

М.В.Фізор вступив до Львівського державного медичного інституту, після закінчення якого у 1977 р. був направлений на роботу в Одеське обласне аптечне управління. З урахуванням того, що Дмитро Васильович мав практичний досвід роботи в аптекі, його відразу було призначено інспектором організаційно-фармацевтичного відділу аптечного управління, а вже через рік переведено на посаду начальника цього відділу, по суті керівника штабу аптечної служби Одеської області, на якій він працював 26 років.

На цій відповідальній посаді Дмитро Васильович Фізор проявив себе високопрофесійним спеціалістом — організатором фармацевтичної справи. Незважаючи на складність обов'язків, які він виконував, Дмитро Васильович завжди з доброзичливою усмішкою зустрічав своїх колег, був витриманий і готовий допомогти вирішити їх проблеми. Йому була притаманна надзвичайна відповідальність за доручену справу.

За значний особистий вклад у розвиток аптечної служби Одещини Д.В.Фізор був нагороджений Почесними Грамотами Міністерства охорони здоров'я України та Всеукраїнської аптечної асоціації.

Дмитро Васильович відзначався надзвичайною скромністю і порядністю. Колеги та друзі любили та глибоко поважали його. У свою чергу, Дмитро Васильович щиро цінив своїх колег та друзів і був надійною людиною у професійних відносинах і дружніх стосунках. Він свято ставився до своєї дружини та сина, любив їх та оберігав, був достойним чоловіком та батьком.

Світла пам'ять про Дмитра Васильовича Фізора — людину шляхетну, чесну, глибоко порядну, надійного колегу і друга — назавжди залишиться в наших серцях та серцях всіх, кому пощастило спілкуватися з ним.

ВАТ «Фармація», Одеса
Всеукраїнська аптечна асоціація
Колеги та друзі